

Актуальні питання фармацевтичної і медичної науки та практики



Том 18, № 3(49), вересень – грудень 2025 р.

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

Науково-практичний журнал

Запорізького державного медико-фармацевтичного університету

ISSN (print): 2306-8094

ISSN (online): 2409-2932

Видається з квітня 1997 року. Виходить один раз на 4 місяці

Ідентифікатор медіа R30-01092, згідно з рішенням Національної ради

України з питань телебачення і радіомовлення від 27.07.2023 № 598

Атестований як наукове фахове видання України категорії «Б»,
в якому можуть публікуватися результати дисертаційних робіт
на здобуття наукових ступенів доктора наук, кандидата наук
та ступеня доктора філософії.

Галузі знань – біологія (09), охорона здоров'я (22).

Спеціальності: фармація, біологія та біохімія – 091; медицина – 222;

промислова фармація – 226, терапія та реабілітація – 227

(наказ МОН України від 25.10.2023 № 1309)

Журнал включений до Ulrich's Periodicals Directory (США), ISSN (Франція),
DOAJ (Directory of Open Access Journals), CROSSREF (США), CAS (США),
WorldCat (США), PILA – Publishers International Linking Association, Inc та
інших міжнародних наукометричних баз даних.

Електронні копії опублікованих статей передаються до Національної
бібліотеки імені В. І. Вернадського для вільного доступу в режимі on-Line

Статті рецензуються за процедурою Double-blind.

Ліцензія [Creative Commons CC BY 4.0](https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/)

Рекомендовано до друку Вченою радою ЗДМФУ,

протокол від 30.09.2025 р. № 2

Редакція:

Начальник редакційно-видавничого відділу О. С. Савеленко

Технічний редактор Ю. В. Полупан

Літературний редактор С. А. Козиряцька

Адреса редакції та видавця:



Запорізький державний медико-фармацевтичний університет,
б-р Марії Примаченко, 26, м. Запоріжжя, Україна, 69035
тел. (38061) 233 02 34



editorial@zsmu.edu.ua



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

Головний редактор

доктор фармацевтичних наук, професор

О. І. Панасенко (Запоріжжя)

Заступники головного редактора

доктор фармацевтичних наук, професор

А. Г. Каплаушенко (Запоріжжя)

доктор медичних наук, професор

С. Я. Доценко (Запоріжжя)

Відповідальний секретар

кандидат хімічних наук Ю. В. Карпенко (Запоріжжя)

Редакційна колегія

доц. Стела Адауджі (Кишинів, Молдова)

проф. І. Ф. Бєленічев (Запоріжжя)

д-р фарм. наук Б. С. Бурлака (Запоріжжя)

проф. І. В. Бушуєва (Запоріжжя)

проф. С. О. Васюк (Запоріжжя)

проф. В. А. Візір (Запоріжжя)

проф. О. В. Ганчева (Запоріжжя)

проф. В. В. Гладишев (Запоріжжя)

проф. А. М. Дашевський (Берлін, ФРН)

проф. Л. В. Деримедвідь (Харків)

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

проф. М. Ю. Колесник (Запоріжжя)

проф. Є. Л. Михалюк (Запоріжжя)

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

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

проф. О. С. Никоненко (Запоріжжя)

проф. В. М. Одинцова (Запоріжжя)

проф. С. В. Павлов (Запоріжжя)

д-р мед. наук Джелларо Пагано (Базель, Швейцарія)

проф. Айн Раал (Тарту, Естонія)

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

проф. В. Д. Сиволап (Запоріжжя)

проф. Н. О. Ткаченко (Запоріжжя)

доц. Бурак Тузун (Сівас, Туреччина)

д-р мед. наук Роланд Франкенбергер (Марбург,

Німеччина)

проф. Клара Шертаєва (Шимкент, Республіка Казахстан)

В умовах війни надруковано в Центрі видавничого забезпечення ЗДМФУ (б-р Марії Примаченко, 26, м. Запоріжжя, Україна, 69035)

обмеженим накладом. Свідцтво про внесення до Державного реєстру від 05.03.2024 ДК № 8082.

Формат 60x84/8. Папір офсетний. Умовн. друк. арк. 6. Наклад 100 прим. Замовлення № 10260

Current issues in pharmacy and medicine: science and practice

Volume 18, No. 3, September – December 2025

Scientific Journal. Publisher Zaporizhzhia State Medical and Pharmaceutical University.

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

Current issues in pharmacy and medicine: science and practice (established in April 1997) is an peer reviewed journal, which publishes original researches, reviews and clinical cases that felicitates scientific knowledge in medical and pharmaceutical sciences. The journal is published 3 times a year.

Submit papers are peer-reviewed.

The journal is licensed under the Creative Commons Attribution 4.0 International (CC BY 4.0) license .

Indexing: Ulrich's Periodicals Directory (USA), ISSN (France), DOAJ (Directory of Open Access Journals), CROSSREF (USA), CAS (USA), National Library of Ukraine named after V. I. Vernadsky, WorldCat (USA), PILA – Publishers International Linking Association, Inc

Editorial office: Maria Prymachenko blvd, 26, Zaporizhzhia, 69035, UKRAINE.

E-mail: editorial@zsmu.edu.ua

Editor-in-Chief

O. I. Panasenko
(Zaporizhzhia, Ukraine)

Deputy Editor-in-Chief

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

Executive secretary

Yu. V. Karpenko
(Zaporizhzhia, Ukraine)

Editorial Board

Stela Adauji (Chisinau, Moldova)
I. F. Bielenichev (Zaporizhzhia, Ukraine)
B. S. Burlaka (Zaporizhzhia, Ukraine)
I. V. Bushuieva (Zaporizhzhia, Ukraine)
A. M. Dashevsky (Berlin, Germany)
L. V. Derymedvid (Kharkiv, Ukraine)
Roland Frankenberger (Marburg, Germany)
O. V. Hancheva (Zaporizhzhia, Ukraine)
V. V. Hladyshev (Zaporizhzhia, Ukraine)
M. Yu. Kolesnyk (Zaporizhzhia, Ukraine)
Igor Mucha (Wroclaw, Poland)
Ye. L. Mykhaliuk (Zaporizhzhia, Ukraine)

O. S. Nykonenko (Zaporizhzhia, Ukraine)
V. M. Odyntsova (Zaporizhzhia, Ukraine)
Gennaro Pagano (Basel, Switzerland)
S. V. Pavlov (Zaporizhzhia, Ukraine)
Ain Raal (Tartu, Estonia)
Z. B. Sakipova (Almaty, Kazakhstan)
Clara Shertaeva (Shymkent, Kazakhstan)
V. D. Syvolap (Zaporizhzhia, Ukraine)
N. O. Tkachenko (Zaporizhzhia, Ukraine)
Burak Tüzün (Sivas, Turkey)
S. O. Vasiuk (Zaporizhzhia, Ukraine)
V. A. Vizir (Zaporizhzhia, Ukraine)
B. S. Zimenkovskiy (Lviv, Ukraine)



ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

- 237** *LC-ESI-MS аналіз похідних 1,2,4-тріазолу з різноманітними алкільними та ароматичними замісниками*
Карпенко Ю. В., Панасенко М. О., Харитоненко Г. І.
- 244** *Розробка ВЕРХ-методики визначення еналаприлу в таблетках з використанням солей хаотропних аніонів*
Дручок М. І., Логойда Л. С.
- 253** *Оцінювання in silico фармакологічних властивостей похідних 1,2,4-тріазоло[1',5':1,6]піридо[3,4-b]індолу*
Федотов С. О., Гоцуля А. С.
- 264** *Зв'язок антимікробної та антиоксидантної активності з біологічно активними сполуками в екстрактах листя ожини*
Марченко А. О., Комісаренко М. А., Маслов О. Ю., Осолодченко Т. П., Колісник С. В.
- 271** *Порівняльні дослідження протизапальної дії та гострої токсичності густих екстрактів листя Myrtus communis L., вирощеного в умовах in vivo та in vitro*
Мацегорова О. Є., Одинцова В. М., Михайлюк Є. О.
- 278** *Особливості розподілу патернів із високим і низьким рівнем експресії білка c-Kit у підшлунковій залозі щурів при експериментальному діабеті*
Іваненко Т. В., Винокурова А. В., Колесник Ю. М., Абрамов А. В.
- 284** *Синтез і дослідження антитрипаносомної активності 5-алкіл-2-метиліденгідразоно-4-тіазолідинонів з 6-арилімідазо[2,1-b]тіадіазольним фрагментом у молекулах*
Лелюх М. І., Чабан І. Г., Савченко А. А., Комариця О. Й., Чабан Т. І.
- 291** *Поза межами клубочкової фільтрації: гістологічне оцінювання ушкодження ниркової тканини після радіоцисплатинової абляції при локалізованому раку нирки*
Демянюк М. С.
- 297** *Дослідження ADME-характеристик тіопохідних 3,5-біс(5-меркапто-4-R-4H-1,2,4-тріазол-3-іл)фенолу*
Ісайчева К. К., Каплаушенко А. Г.
- 312** *Залежність біохімічних параметрів слини від етіопатогенетичних варіантів ларингофарингеального рефлюксу у чоловіків молодого віку: одноцентрове крос-секційне спостережне дослідження*
Кришталь В. М., Ганчева О. В.
- 320** *Порівняльна ефективність наборів PrepFiler Forensic DNA Extraction Kit і NucleoSpin® DNA Forensic у контексті виділення ДНК із проблемних зразків для STR-аналізу*
Кучеренко Л. І., Зубрик Д. В., Павлюк І. В., Німенко Г. Р.
- 326** *Перебіг первинної артеріальної гіпертензії у підлітків, за даними довгострокового катамнезу*
Іванько О. Г., Пацера М. В., Соляник О. В.
- 331** *Вивчення поінформованості та ставлення до вакцинації в контексті професійної підготовки майбутніх фармацевтів*
Бушуєва І. В., Кричківська А. М., Кучмістова О. Ф., Лопатинська О. І., Конечна Р. Т., Шматенко О. П., Хоменко О. І., Майборода О. І.
- 341** *Маркетинговий аналіз товарної політики вітчизняного фармацевтичного ринку антиаритмічних лікарських засобів*
Перегутов В. О., Гладішева С. А.

ОГЛЯДИ

- 350** *Використання технології електроформування для отримання високорозчинного протизапального фармацевтичного інгредієнта шляхом формування твердих дисперсних систем*
Іщенко О. В., Єганян М. В.
- 356** *Коморбідність у пацієнтів із негоспітальною пневмонією, що поєднана з коронавірусною хворобою*
Кульбачук О. С., Сідь Є. В., Соловйов О. В., Піскун А. В.



ORIGINAL RESEARCH

- 237** *LC-ESI-MS analysis of 1,2,4-triazole derivatives with various alkyl and aromatic substituents*
Karpenko Yu. V., Panasenko M. O., Kharytonenko H. I.
- 244** *Development of HPLC method for the determination of enalapril in tablets using salts of chaotropic anions*
Druchok M. I., Logoyda L. S.
- 253** *In silico evaluation of the pharmacological properties of 1,2,4-triazolo[1',5':1,6]pyrido[3,4-b]indole derivatives*
Fedotov S. O., Hotsulia A. S.
- 264** *Relationship of antimicrobial and antioxidant activities with biologically active compounds in blackberry leaf extracts*
Marchenko A. O., Komisarenko M. A., Maslov O. Yu., Osolodchenko T. P., Kolisnyk S. V.
- 271** *Comparative study of anti-inflammatory activity and acute toxicity of thick *Myrtus communis* L. leaf extracts cultivated in vivo and in vitro*
Matsehorova O. Ye., Odyntsova V. M., Mykhailiuk Ye. O.
- 278** *Peculiarities of distribution of patterns with high and low expression of c-Kit protein in the pancreas of rats with experimental diabetes*
Ivanenko T. V., Vynokurova A. V., Kolesnyk Yu. M., Abramov A. V.
- 284** *Synthesis and antitrypanosomal activity investigation of 5-alkyl-2-methylidenhydrazono-4-thiazolidinones with a 6-arylimidazo[2,1-b]thiadiazole fragment in the molecules*
Lelyukh M. I., Chaban I. H., Savchenko A. A., Komarytsya O. Y., Chaban T. I.
- 291** *Beyond glomerular filtration rate: histological assessment of renal integrity after radiofrequency ablation for localized renal cell carcinoma*
Demianiuk M. S.
- 297** *Study of ADME characteristics of thioderivatives of 3,5-bis(5-mercapto-4-R-4H-1,2,4-triazol-3-yl)phenol*
Isaicheva K. K., Kaplaushenko A. H.
- 312** *Association of salivary biochemical parameters with etiopathogenetic variants of laryngopharyngeal reflux in young adult men: a single-centre cross-sectional observational study*
Kryshtal V. M., Hancheva O. V.
- 320** *Comparative performance of PrepFiler Forensic DNA Extraction Kit and NucleoSpin® DNA Forensic Kit in the context of DNA extraction from problematic samples for STR analysis*
Kucherenko L. I., Zubryk D. V., Pavliuk I. V., Nimenko H. R.
- 326** *The course of primary arterial hypertension in adolescents according to long-term observation data*
Ivanko O. H., Patsera M. V., Solianyk O. V.
- 331** *Studying awareness and attitude to vaccination in the context of professional training of future pharmacists*
Bushuieva I. V., Krychkovska A. M., Kuchmistova O. F., Lopatynska O. I., Konechna R. T., Shmatenko O. P., Khomenko O. I., Mayboroda O. I.
- 341** *Marketing analysis of the product policy of the domestic pharmaceutical market of antiarrhythmic drugs*
Perehudov V. O., Gladysheva S. A.

REVIEW

- 350** *Application of electrospinning and centrifugal fibre formation technologies to create highly soluble solid dispersed systems containing active pharmaceutical ingredients*
Ishchenko O. V., Yeganyan M. V.
- 356** *Comorbidity among patients with community-acquired pneumonia combined with coronavirus disease*
Kulbachuk O. S., Sid Ye. V., Soloviov O. V., Piskun A. V.



LC-ESI-MS analysis of 1,2,4-triazole derivatives with various alkyl and aromatic substituents

Yu. V. Karpenko^{1,A-F}, M. O. Panasenko^{1,B,C}, H. I. Kharytonenko^{2,B}

¹Zaporizhzhia State Medical and Pharmaceutical University, Ukraine, ²Kyiv National University of Technologies and Design, Ukraine

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

Derivatives of 1,2,4-triazole and related heterocycles continue to attract significant attention due to their diverse biological activities and potential pharmaceutical applications.

The aim of this work is to resynthesize and perform mass spectrometric characterization of a series of 16 organic compounds – derivatives of 1,2,4-triazole and 1,3,4-oxadiazole – containing a 5-mercapto-1,2,4-triazole fragment and various substituents at the *N*² atom. The objective is to investigate their fragmentation patterns and establish analytical markers for these bioactive heterocycles.

Materials and methods. The target compounds were resynthesized according to established procedures, with reagents purchased from Sigma-Aldrich. The preparation involved refluxing 2,6-dioxo-1,2,3,6-tetrahydropyrimidine-4-carbohydrazide with appropriate isothiocyanates or carbon disulfide, followed by purification. S-alkyl derivatives were prepared via nucleophilic substitution of haloalkanes under basic conditions. Mass spectra were recorded using liquid chromatography coupled with electrospray ionization mass spectrometry (LC-ESI-MS) in both positive and negative ion modes. Chromatographic separation was performed on a Zorbax SB-C18 column under gradient elution.

Results. Protonated molecular ions [M+H]⁺ were observed for all compounds, with characteristic isotopic peaks confirming the presence of sulfur. Fragmentation primarily involved cleavage at sulfur and *N*² substituents, yielding prominent ions corresponding to loss of alkyl radicals as alkenes. *N*-phenyl derivatives showed additional fragmentation pathways, including cleavage of the phenyl group and deeper degradation of the triazole ring. A consistent fragment corresponding to the protonated 1,2,4-triazole core was identified across most spectra, serving as a useful structural marker. Substitution pattern and alkyl chain length significantly influenced fragmentation intensity and pathways.

Conclusions. LC-ESI-MS analysis revealed reproducible fragmentation trends for these heterocyclic derivatives, providing valuable insights for their structural identification and analytical profiling. These findings facilitate the development and quality control of new bioactive 1,2,4-triazole-based compounds. Further research is recommended to expand chemical diversity and conduct biological evaluations, including antimicrobial and antidiabetic activity assessments.

Keywords: 1,2,4-triazole, LC-ESI-MS analysis, fragmentation, molecular ion, liquid chromatography.

Current issues in pharmacy and medicine: science and practice. 2025;18(3):237-243

LC-ESI-MS аналіз похідних 1,2,4-тріазолу з різноманітними алкільними та ароматичними замісниками

Ю. В. Карпенко, М. О. Панасенко, Г. І. Харитоненко

Похідні 1,2,4-тріазолу та споріднених гетероциклів мають важливе значення через широкий спектр біологічної активності, що їм властива, та перспективи фармацевтичного застосування.

Мета роботи – дослідження ресинтезу та мас-спектрометричної характеристики 16 органічних сполук – похідних 1,2,4-тріазолу та 1,3,4-оксадіазолу, що містять 5-меркапто-1,2,4-тріазольний фрагмент і різні замісники при атомі *N*²; вивчення їхніх характерних шляхів фрагментації та визначення аналітичних маркерів для цих біоактивних гетероциклів.

Матеріали і методи. Ресинтез сполук здійснено за відомими методиками з використанням реагентів Sigma-Aldrich. Продукти реакції одержано шляхом кип'ятіння 2,6-діоксо-1,2,3,6-тетрагідропіримідин-4-карбогідразиду з відповідними ізотіоціанатами або карбондисульфідом із наступним очищенням. S-алкілпохідні отримували реакцією заміщення галогеналканів у лужному середовищі. Мас-спектри записано методом рідинної хроматографії з електроспрей-іонізацією (LC-ESI-MS) у позитивному та негативному режимах. Хроматографічне розділення здійснено на колонці Zorbax SB-C18 за градієнтних умов.

Результати. Для всіх сполук визначено протоновані молекулярні йони [M+H]⁺ з характерними ізотопними піками, що підтверджують наявність сірки. Основні шляхи фрагментації – розриви у замісниках при сірці та *N*² з утворенням інтенсивних іонів, що відповідають втраті алкільних радикалів – алкенів. У похідних з *N*-фенілом додатково виявлено розриви фенільної групи та глибшу деградацію

ARTICLE INFO



UDC 547.792:541.64:543.422

DOI: [10.14739/2409-2932.2025.3.337161](https://doi.org/10.14739/2409-2932.2025.3.337161)

Current issues in pharmacy and medicine: science and practice. 2025;18(3):237-243

Keywords: 1,2,4-triazole, LC-ESI-MS analysis, fragmentation, molecular ion, liquid chromatography.

Received: 22.07.2025 // Revised: 10.09.2025 // Accepted: 19.09.2025

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

тріазольного кільця. В усіх спектрах виявлено стабільний фрагмент, що відповідає протонваному ядру 1,2,4-тріазолу, який може бути структурним маркером. Тип замісника та довжина алкільного ланцюга суттєво впливали на інтенсивність і характер фрагментації.

Висновки. У результаті LC-ESI-MS досліджень підтверджено сталість шляхів фрагментації похідних гетероциклів, що сприяє їхній структурній ідентифікації та аналітичному контролю. Результати є перспективними для розроблення нових біоактивних сполук на основі 1,2,4-тріазолу. Доцільним є розширення хімічного різноманіття та біологічне тестування сполук, включно з оцінюванням антимікробної та антидіабетичної активності.

Ключові слова: 1,2,4-тріазол, LC-ESI-MS аналіз, фрагментація, молекулярний іон, рідинна хроматографія.

Актуальні питання фармацевтичної і медичної науки та практики. 2025. Т. 18, № 3(49). С. 237-243

Derivatives of 1,2,4-triazole have attracted significant attention in the fields of medicinal, pharmaceutical, and materials chemistry due to their broad spectrum of biological activities and diverse functional applications. It is well established that over fifteen pharmaceutical drugs and numerous candidates for new therapeutic agents contain the 1,2,4-triazole moiety within their molecular structure, which contributes to their efficacy and selectivity. These compounds exhibit antifungal [1,2], antiviral [3], antibacterial [4,5], and anti-inflammatory properties [6,7], and are also widely employed as corrosion inhibitors [8], components of ionic liquids [9], and ligands for metal complexation [10]. This wide-ranging utility underscores the ongoing need to develop new triazole derivatives with improved physicochemical and biological profiles.

In modern organic chemistry, the synthesis of new complex compounds cannot be accomplished without thorough and reliable structural characterization. This is especially true for heterocyclic compounds such as 1,2,4-triazoles, where precise identification is critical for the subsequent evaluation of their properties and applications. In this regard, mass spectrometry, particularly electrospray ionization mass spectrometry (ESI-MS) combined with liquid chromatography (LC), has emerged as one of the most powerful analytical tools. This technique not only allows to determine molecular mass and purity but also provides valuable information on fragmentation pathways, which is key to confirming molecular structure and the nature of functional substituents.

The relevance of LC-ESI-MS in the study of 1,2,4-triazole derivatives [11] stems from its high sensitivity, selectivity, and capability to analyze complex mixtures even at low concentrations [12]. This method enables rapid and accurate identification of synthetic products, detection of side reactions, and differentiation of conformational isomers, which is essential in pharmaceutical chemistry and drug development. Furthermore, mass spectrometric analysis facilitates the elucidation of characteristic fragmentation patterns related to the triazole core structure and the diversity of substituents, enhancing the understanding of the chemical behavior of these compounds.

Thus, the application of mass spectrometry is an indispensable component of contemporary research in the organic synthesis of 1,2,4-triazole derivatives, supporting effective identification, structural characterization, and the advancement of new bioactive compounds.

Aim

The aim of this work is to synthesize and perform mass spectrometric characterization of a series of 31 organic com-

pounds – derivatives of 1,2,4-triazole and 1,3,4-oxadiazole – containing a 5-mercapto-1,2,4-triazole fragment and various substituents at the N^2 atom. The objective is to investigate their fragmentation patterns and establish analytical markers for these bioactive heterocycles.

Materials and methods

Compounds **1.1–1.16** were resynthesized following known procedures described in previous studies [13], with physicochemical properties consistent with literature data. All reagents were purchased from Sigma-Aldrich (Merck).

Objects of study. Thirty-one organic compounds – derivatives of 1,2,4-triazole and 1,3,4-oxadiazole – were analyzed; their general structure is shown in *Fig. 1*.

All compounds contain a 5-mercapto-1,2,4-triazole fragment (a substituent at the 5th position of the triazole ring – the –S–R group) and various substituents at the N^2 atom of the triazole ring. The following variations were made: the alkyl substituent R_2 on sulfur (–S–R) was varied from methyl to decyl; the substituent N^2 was varied from methyl / ethyl to phenyl; and the heteroatom at the 2nd position of the ring was modified (in compound 1.16, the N^2 atom was replaced by oxygen, forming a 1,3,4-oxadiazole fragment).

Mass spectra were acquired using liquid chromatography coupled with electrospray ionization (LC-ESI-MS) on an Agilent 1200 LC/MSD SL system equipped with a single quadrupole mass detector. Analyses were performed in both positive and negative ionization modes. Chromatographic separation was carried out on a Zorbax SB-C18 column (30 × 4.6 mm, 1.8 μm particle size) using a mobile phase consisting of solvent A (water with 0.1 % formic acid) and solvent B (acetonitrile with 0.1 % formic acid) under gradient elution conditions. The ESI source was operated at a fragmentation voltage of 150 V. For each compound, total ion chromatograms (TIC) and mass spectra of the main chromatographic peaks were recorded. In the positive ion mode, protonated molecular ions $[M+H]^+$ were detected, whereas in the negative ion mode, deprotonated molecules $[M-H]^-$ (typical for acids and their salts) as well as characteristic adducts and fragment ions were observed.

Results

To enable standardized identification, we compiled a reference set of LC-MS parameters for 16 compounds (*Table 1*), including the monoisotopic mass (Da), theoretical m/z values for $[M+H]^+$ and $[M-H]^-$, and the retention time under the selected chromatographic method. For each compound, we

1

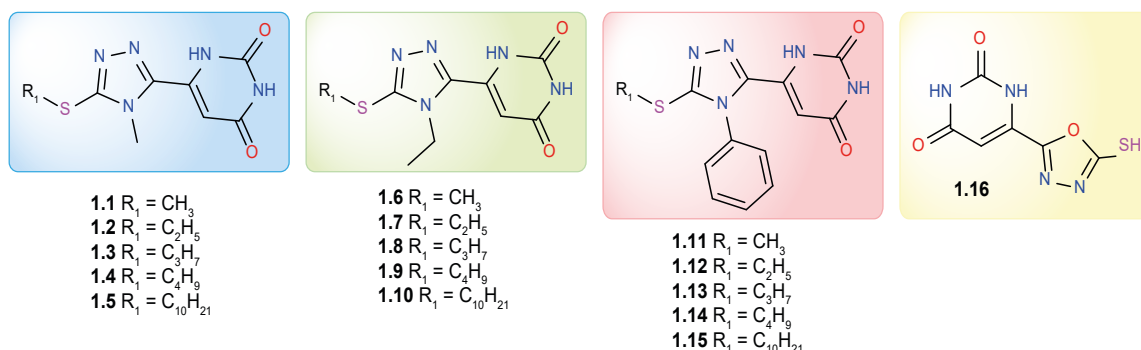


Fig. 1. Chemical structures of the main compounds studied in this work.

Table 1. LC-MS compound parameters of 1,2,4-triazole / 1,3,4-oxadiazole derivatives

No.	Monoisotopic mass, m/z	RT, min	$[\text{M}+\text{H}]^+$, m/z	$[\text{M}-\text{H}_2\text{O}+\text{H}]^+$, m/z	Top 3 fragments
1.1	239.2572	0.516	240.0	–	149.0, 197.0, 464.2 m/z
1.2	253.2843	0.675	254.2	–	149.0, 197.2, 212.2 m/z
1.3	267.3114	0.772	268.2	–	152.0, 196.2, 269.2 m/z
1.4	281.3385	0.865	–	263.2	197.0, 226.2, 290.2 m/z
1.5	365.5010	1.049	366.2	–	226.2, 290.2, 366.2 m/z
1.6	253.2843	0.585	–	–	173.2, 201.2, 237.2 m/z
1.7	267.3114	0.623	268.2	–	201.2, 202.2, 237.2 m/z
1.8	281.3385	0.801	–	–	173.2, 212.0, 240.2 m/z
1.9	295.3656	1.715	–	–	173.2, 174.2, 312.2 m/z
1.10	379.5281	1.648	–	361.2	194.0, 269.2, 312.2 m/z
1.11	301.3289	0.858	–	285.2	194.0, 192.2, 237.2
1.12	315.3560	0.981	–	297.2	102.2, 269.2, 298.2
1.13	329.3831	0.960	–	311.2	269.2, 313.2
1.14	343.4102	1.018	–	325.2	269.2, 327.2
1.15	427.5727	1.242	–	409.2	268.6, 340.6, 395.6
1.16	212.1878	1.018	–	–	102.2, 130.2, 131.4

report the top MS/MS fragments with annotations of plausible neutral losses, allowing the observed fragmentation to be linked to key structural motifs. These characteristics can be used directly to build an internal library, support retention indexing, and enable routine confirmation of target analytes in complex biological and technological matrices.

The molecular ion peak $[\text{M}+\text{H}]^+$ was observed in positive ESI mode for most of the studied compounds. For example, for compound **1.5** ($N^2 = \text{CH}_3$, $R_2 = \text{C}_{10}\text{H}_{21}$), the protonated molecular ion was detected at $m/z \approx 366.2$. The presence of a sulfur atom in the structure was confirmed by a characteristic isotopic peak at $m/z \approx 368.2$ $[\text{M}+\text{H}+2]^+$ with an intensity of approximately 4 % relative to the main peak, attributable to the ^{34}S isotope (Fig. 2).

Similarly, for the series of compounds with varying alkyl chain lengths R_1 (**1.7**: $R_1 = \text{C}_2\text{H}_5$; **1.8**: $R_1 = \text{C}_3\text{H}_7$; **1.9**: $R_1 = \text{C}_4\text{H}_9$; **1.10**: $R_1 = \text{C}_{10}\text{H}_{21}$, all with $N^2 = \text{C}_2\text{H}_5$), $[\text{M}+\text{H}]^+$

peaks were observed in the m/z range of approximately 288–410, increasing with molecular weight. For compounds bearing an aromatic substituent $R_1 = \text{C}_6\text{H}_5$ (series **1.11–1.15**, $R = \text{C}_1\text{–C}_{10}\text{H}_{2n+1}$), the $[\text{M}+\text{H}]^+$ values ranged from about m/z 283 (for $R_1 = \text{CH}_3$) up to ~410 (for $R_1 = \text{C}_{10}\text{H}_{21}$).

The mass spectra of the compounds revealed consistent fragmentation processes associated with the cleavage of substituents from the 1,2,4-triazole core [14]. The most intense fragments for 5-alkylthio-1,2,4-triazoles result from the heterolytic cleavage of the C–S bond with loss of the alkyl radical R as an alkene. In this process, the charge remains on the heterocycle, while a proton attaches to the sulfur atom (forming a thiol group) – effectively, a neutral alkene molecule (C_nH_{2n}) is lost from the molecular ion.

For example, in compound **1.9** one of the main peaks in the positive spectrum appears at $m/z \approx 269.2$, corresponding to

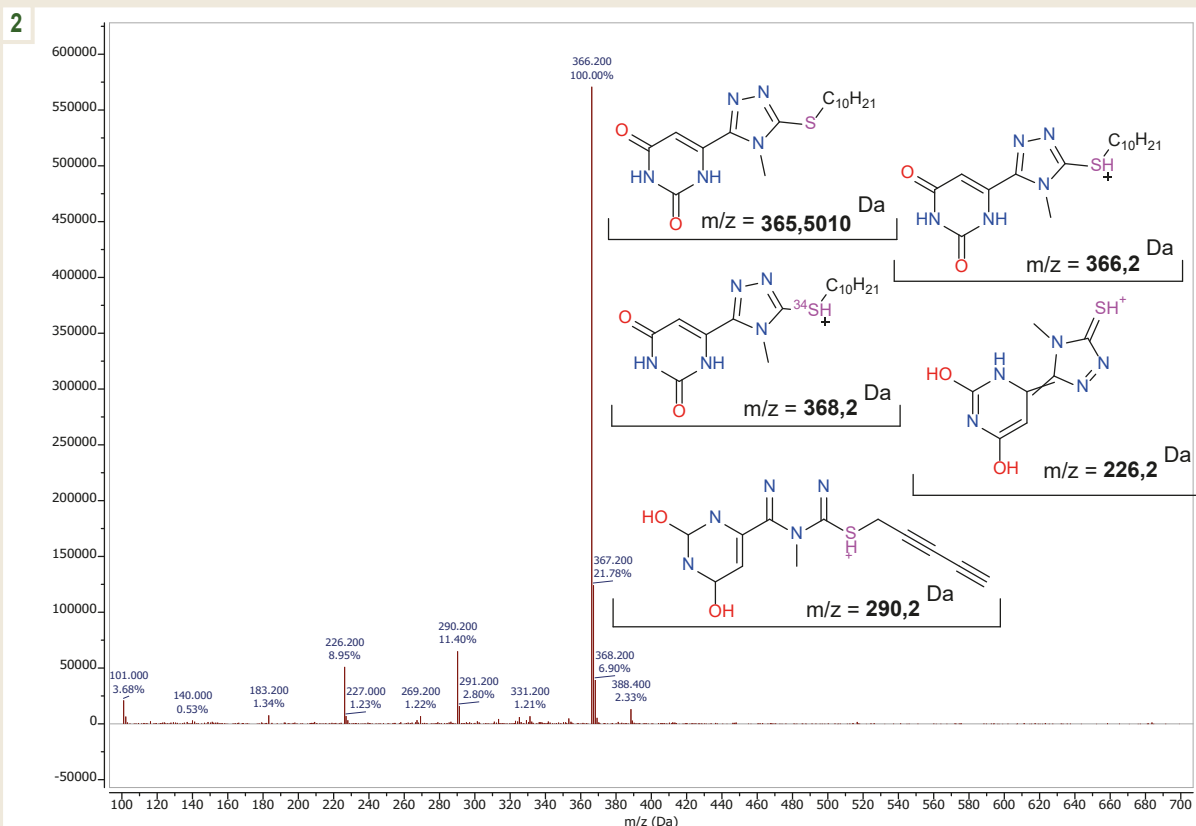


Fig. 2. Mass spectrum of 6-(5-(decylthio)-4-methyl-4H-1,2,4-triazol-3-yl)pyrimidine-2,4(1H,3H)-dione (**1.5**).

the ion $[M+H-C_4H_9]^+$ – the protonated molecule (m/z 343.2) has lost butyl (57 Da). Similar processes were observed throughout the series: the fragment $[M+H-R-H]^+$ (loss of alkane C_nH_{2n+2} or alkene C_nH_{2n}) appears for every value of n . For instance, in compound **1.8** ($R_1 = C_3H_7$), the fragment resulting from propene loss (42 Da) corresponds to an ion at m/z ~240 ($M+H$ 282 $\rightarrow$ 240), while in **1.7** ($R_2 = C_2H_5$), the fragment $[M+H-C_2H_4]^+$ is also observed near m/z ~240. Due to the close masses of ethene and propene, these values partially overlap. In all cases, cleavage of the alkyl group is accompanied by the attachment of a hydrogen atom to sulfur, i. e., restoration of the thiol group at the 5th position of the triazole.

For compounds bearing a substituent at N^2 , cleavage of this substituent is also characteristic. In particular, for *N*-ethyl derivatives (**1.6–1.10**), a fragment corresponding to the loss of ethylene (28 Da) forming the ion $[M+H-C_2H_4]^+$ was observed. Often, the cleavage of substituents at N^2 and sulfur occurs sequentially or even simultaneously.

As a result, many spectra exhibit an ion corresponding to the “naked” triazole core – that is, the protonated molecule lacking substituents at both N^2 and sulfur. For 5-alkylthio-*N*-ethyl-1,2,4-triazoles, this «core» corresponds to a protonated 5-mercapto-1,2,4-triazolyl-aminoacyl fragment (a structure with a restored thiol group and a reduced secondary amine at N^2).

Its mass is approximately constant (~240.2 Da for the indicated skeletal fragment), regardless of N^2 and R_1 . For com-

pound **1.7** (with a shorter R chain), a similar ion is observed at m/z ~240.2, while for longer chains (**1.1**, **1.6**), the intensity of the ~240.2 ion is somewhat lower, as the multistep loss of substituents competes with other fragmentation pathways.

In the presence of an aryl substituent (*N*-phenyl, series **1.11–1.15**), additional fragmentation pathways are observed. Besides the cleavage of the alkyl group R_1 from sulfur (yielding ions $[M+H-C_nH_{2n}]^+$ similar to those in *N*-alkyl analogs), cleavage of the phenyl radical from the N^2 atom also occurs. This results in a fragment ion corresponding to the loss of C_6H_5 (77 Da) from the protonated molecule.

Overall, phenyl-containing triazoles are characterized by the presence of an intense fragment at m/z ~269–270 (corresponding to the loss of an alkene from $[M+H]^+$, similar to *N*-alkyl series) and a fragment at ~192–194. The latter is formed through deeper degradation: sequential loss of the alkyl radical and the phenyl group, as well as partial breakdown of the triazole ring itself (possibly involving the loss of HNCO or CO fragments).

For example, in the spectrum of compound **1.11** (Fig. 3), the fragment at m/z 192.2 is one of the main peaks – likely a product of cleavage of both the C–S bond and the N^2 – C_6H_5 bond, followed by the loss of CO from the uracil (dioxo-dihydropyrimidine) ring. Thus, the phenyl substituent promotes deeper fragmentation of the triazole core compared to alkyl analogs.

For the 1,3,4-oxadiazole compound **1.16**, in which one of the nitrogen atoms in the triazole ring is replaced by oxygen,

3

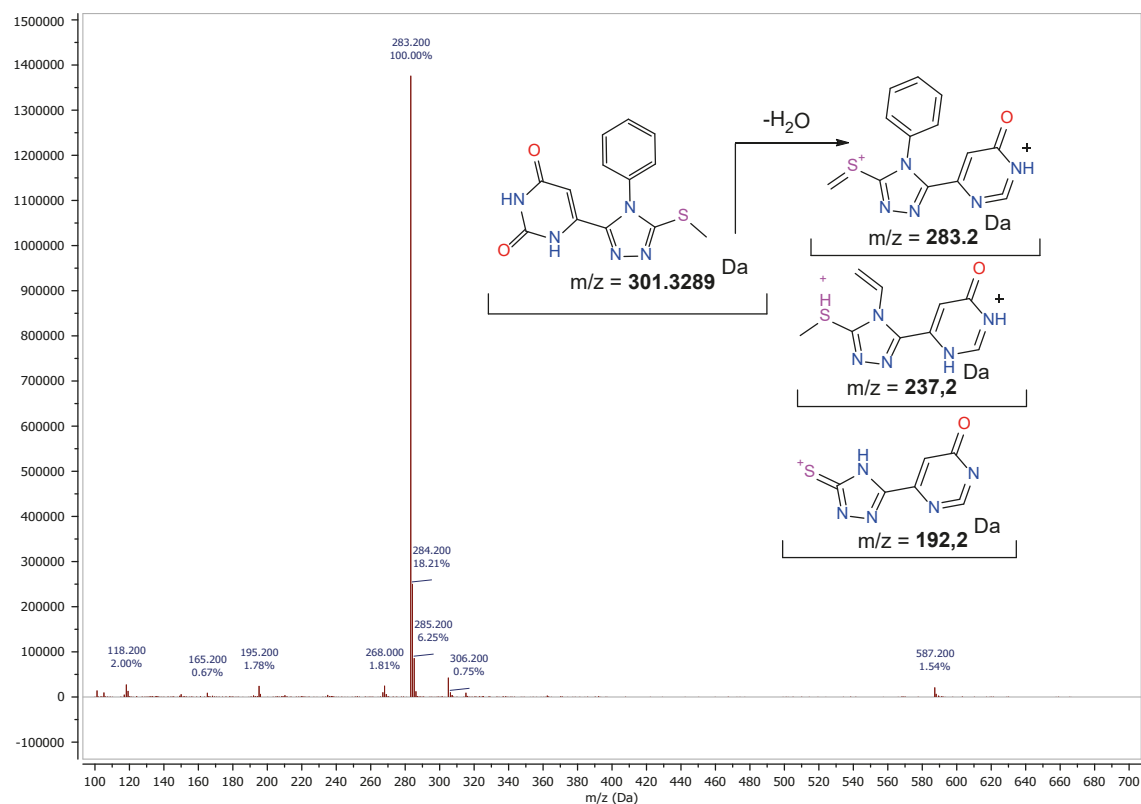


Fig. 3. Mass spectrum of 6-(5-(methylthio)-4-phenyl-4H-1,2,4-triazol-3-yl)pyrimidine-2,4(1H,3H)-dione (1.11).

4

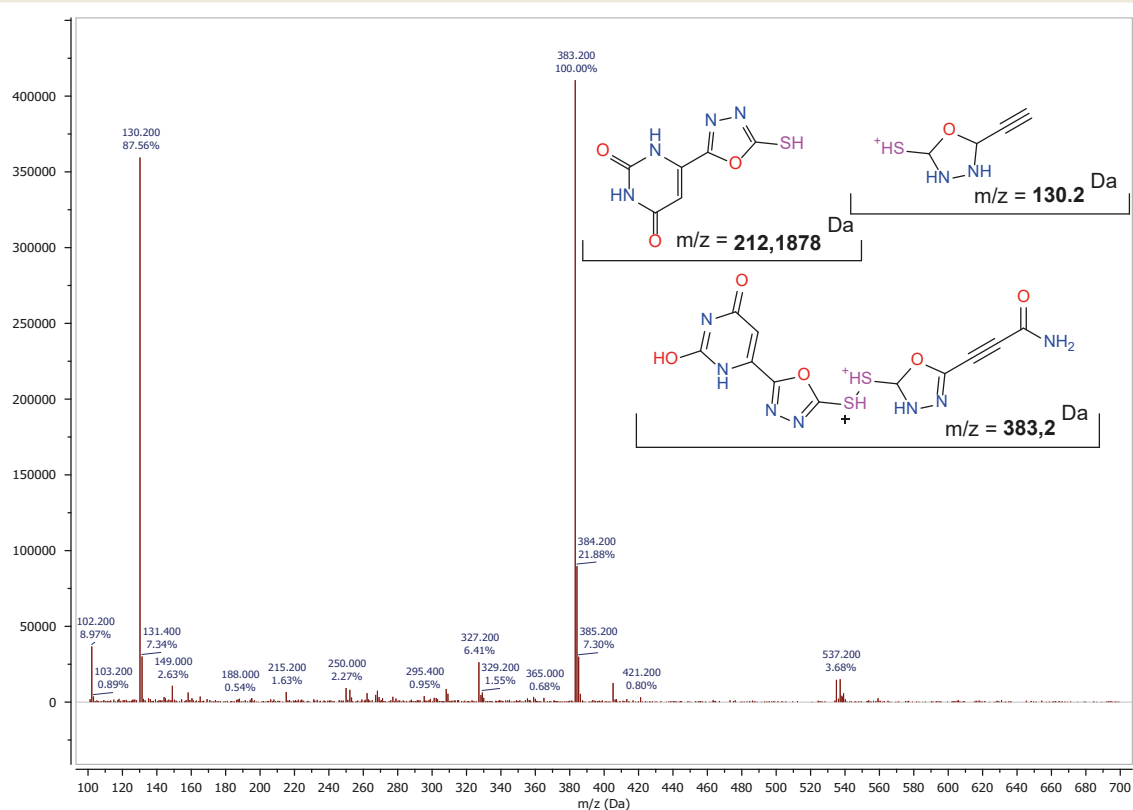


Fig. 4. Mass spectrum of 6-(5-mercapto-1,3,4-oxadiazol-2-yl)pyrimidine-2,4(1H,3H)-dione (1.16).

similar fragmentation pathways were observed – cleavage of the C–S bond and loss of substituents – however, the cationic fragments were less stable, and most ions were detected in negative mode (Fig. 4). In particular, 6-(5-mercapto-1,3,4-oxadiazol-2-yl)pyrimidine-2,4(1*H*,3*H*)-dione in positive mode showed a weak $[M+H+2]^+$ ion at $m/z \approx 215.2$ and a more intense ion $[2M+H-42]^+$, corresponding to the dimer formation via a diprotonated sulfonium bridge and opening of one pyrimidine ring. Thus, the introduction of an oxygen atom into the ring (N→O substitution) reduces cation stability and complicates fragmentation along the typical pathways seen in triazoles [15].

Discussion

Analysis of the mass spectra of the studied 1,2,4-triazole derivatives revealed that their fragmentation in the ESI source follows certain established patterns sensitive to the substituent structure [16]. The primary fragmentation pathways for 5-alkylthio-1,2,4-triazoles involve the cleavage of the alkyl substituent at sulfur and, to a lesser extent, the loss of the substituent at N^2 .

The loss of the alkyl group (especially a long chain) is an energetically favorable process; therefore, for compounds with large R_2 substituents, the intensity of the $[M+H]^+$ peak decreases, while the fragment $[M+H-R]^+$ can become the base peak. For example, in the compound with the longest chain (1.10, $R_2 = C_{10}H_{21}$), the fragment corresponding to the loss of decene ($[M+H-C_{10}H_{20}]^+$) is expected to have an intensity comparable to or greater than that of the molecular ion, consistent with the general trend that longer radicals detach more readily, forming more stable carbocations or neutral alkenes. Accordingly, the molecular ion peak $[M+H]^+$ may decrease in intensity as the chain length n in R_2 increases.

The substituent at the nitrogen atom (N^2) also influences the fragmentation pattern. *N*-alkyl derivatives typically exhibit similar spectral features, differing mainly in the mass of the fragments. For example, *N*-methyl (1.1–1.5) and *N*-ethyl triazoles (1.6–1.10) produce a related series of ions differing by approximately 14 Da between corresponding peaks, which corresponds to the mass difference between $-CH_3$ and $-C_2H_5$ groups.

In contrast, the presence of an aromatic substituent (phenyl) at N^2 significantly alters the fragmentation pattern: unique fragmentation pathways emerge, involving the cleavage of the phenyl radical and subsequent charge rearrangement. The phenyl substituent evidently stabilizes the charge in the intermediate ion, facilitating additional cleavages within the triazole ring (e. g., loss of CO, ring breakdown).

Therefore, fragmentation of *N*-phenyl derivatives is deeper: besides ions arising from substituent loss, fragmentation products of the heterocyclic core itself are observed (e. g., an ion at $m/z \sim 192$ in the 1.11–1.15 series).

This fact can be exploited analytically to differentiate *N*-phenyl from *N*-alkyl 1,2,4-triazoles: the spectra of the former show characteristic fragments from phenyl group loss and ring cleavage, which are absent in the latter.

An interesting fact is that the mass spectra of all studied compounds share common features – in particular, the

presence of peaks attributable to the preserved triazole core. Despite the variety of substituents, a fragment with approximately the same mass (around 230 Da in positive mode for the cation and 210–230 Da in negative mode for the anion) appears in the spectra of many compounds. This indicates that the 1,2,4-triazole core together with the attached carbonyl fragment (formed by the cyclic amide residue) is a relatively stable ion formed after the loss of peripheral parts of the molecule. This fragment essentially corresponds to the protonated (or deprotonated) 5-mercapto-3-alkyl-1,2,4-triazole (in positive mode – with the cationic center on the endocyclic nitrogen). It can serve as a marker ion for the identification of certain types of 1,2,4-triazole derivatives.

The general fragmentation pathways can be summarized as follows:

- $[M-H]^- \rightarrow [M-H-H_2O]^-$ – dehydration of the compound at the uracil core, the most common route leading to major peaks;
- $[M+H]^+ \rightarrow [M+H-R_{alkene}]^+ \rightarrow [M+H-R_{alkene} - N_2-alkene]^+$ – sequential loss of the alkyl substituent at sulfur as an alkene, followed by loss of the alkyl substituent at N^2 ;
- $[M+H]^+ \rightarrow [M+H-C_6H_5]^+$ – cleavage of the phenyl substituent (for aromatic derivatives);

A comparative analysis of the mass spectra of a series of 5-alkylthio-1,2,4-triazoles with *N*-alkyl and *N*-phenyl substituents showed that increasing the length of the alkyl chain R facilitates its cleavage (reflected by an increase in the relative intensity of the fragment $[M+H-R]^+$), while the introduction of an aromatic substituent at N^2 promotes the formation of products resulting from deeper heterocycle degradation. The obtained results are useful for the identification of new 1,2,4-triazole derivatives based on their mass spectrometric “fingerprints” and for understanding the relationship between molecular structure and ion fragmentation pathways.

Conclusions

1. The conducted LC-ESI-MS analysis of 1,2,4-triazole derivatives with various substituents revealed characteristic fragmentation patterns of these compounds.

2. It was established that protonated molecules $[M+H]^+$ are observed for all compounds, and the presence of a sulfur atom in the structure is confirmed by the isotopic peak $[M+2]$ with a relative intensity of approximately 4 %. The main fragmentation pathways of the molecular ions involve cleavage of substituents at the sulfur and N^2 atoms. The cleavage of the C–S bond with loss of an alkyl radical as an alkene leads to the formation of intense fragments $[M+H-R]^+$, which can dominate the spectrum for long-chain substituents.

3. The cleavage of the substituent at N^2 (alkyl or phenyl) produces corresponding ions $[M+H-R_1]^+$ with somewhat lower intensity; however, in the case of phenyl derivatives, this process promotes deeper fragmentation of the triazole ring. It was found that the final fragment corresponding to the 1,2,4-triazole core (after removal of peripheral groups) has a consistent mass and is observed in the spectra of most compounds, which can serve as a structural marker.

Prospects for further research. Further research on these 6-(5-mercapto-1,2,4-triazol-3-yl)pyrimidine-2,4-dione derivatives should focus on expanding their chemical diversity through advanced functionalization techniques and optimizing reaction conditions to improve selectivity and yields. Comprehensive biological evaluations, including *in vitro* and *in vivo* studies, are necessary to fully assess their antimicrobial, anti-inflammatory, and antidiabetic potentials.

Funding

The study was conducted without financial support.

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

Конфлікт інтересів: відсутній.

Information about authors:

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

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

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

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

Kharytonenko H. I., PhD, Associate Professor of the Department of Industrial Pharmacy, Kyiv National University of Technologies and Design, Ukraine.

ORCID ID: [0000-0001-9642-5334](https://orcid.org/0000-0001-9642-5334)

Відомості про авторів:

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

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

Харитоненко Г. І., канд. біол. наук, доцент каф. промислової фармації, Київський національний університет технологій та дизайну, м. Київ, Україна.



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

References

- Sargsyan T, Stepanyan L, Panosyan H, Hakobyan H, Israyelyan M, Tsaturyan A, et al. Synthesis and Antifungal Activity of Fmoc-Protected 1,2,4-Triazolyl- α -Amino Acids and Their Dipeptides Against *Aspergillus* Species. *Biomolecules*. 2025;15(1):61. doi: [10.3390/biom15010061](https://doi.org/10.3390/biom15010061)
- Fedotov SO, Hotsulia AS. [Evaluation of the pharmacological potential of N-((5-phenyl-6,11-dihydro-[1,2,4]triazolo[1',5':1,6]pyrido[3,4-b]indol-2-yl)methyl)benzamides]. *Current issues in pharmacy and medicine: science and practice*. 2025;18(2):148-59. Ukrainian. doi: [10.14739/2409-2932.2025.2.328643](https://doi.org/10.14739/2409-2932.2025.2.328643)
- El-Sebaey SA. Recent advances in 1,2,4-triazole scaffolds as antiviral agents. *ChemistrySelect*. 2020;5(37):11654-80. doi: [10.1002/slct.202002830](https://doi.org/10.1002/slct.202002830)
- Strzelecka M, Świątek P. 1,2,4-Triazoles as Important Antibacterial Agents. *Pharmaceuticals*. 2021;14(3):224. doi: [10.3390/ph14030224](https://doi.org/10.3390/ph14030224)
- Kucherenko LI, Karpenko YV, Ohloblina MV, Zazharskyi VV, Bilan MV, Kulishenko OM, et al. [Monitoring the properties of 1,2,4-triazole derivatives for the development of original antimicrobial drugs]. *Zaporozhye medical journal*. 2024;26(6):481-9. Ukrainian. doi: [10.14739/2310-1210.2024.6.309034](https://doi.org/10.14739/2310-1210.2024.6.309034)
- Glomb T, Minta J, Nowosadko M, Radzikowska J, Świątek P. Search for New Compounds with Anti-Inflammatory Activity Among 1,2,4-Triazole Derivatives. *Molecules*. 2024;29(24):6036. doi: [10.3390/molecules29246036](https://doi.org/10.3390/molecules29246036)
- Karpenko YV. [In silico study of the anti-inflammatory potential of new thiopyrimidine derivatives with 1,2,4-triazole as inhibitors of key inflammatory targets]. *Farmatsevtichnyi zhurnal*. 2025;(3):58-69. Ukrainian. doi: [10.32352/0367-3057.3.25.05](https://doi.org/10.32352/0367-3057.3.25.05)
- Al-Ahmed ZA, Kamel MM, Mahmoud MA, Ali SA, Ibrahim AZ, Alshehri BM. 4-amino-5-(trifluoromethyl)-4H-1, 2, 4-triazole-3-thiol as an effective corrosion inhibitor for low carbon steel in HCl environment: experimental and theoretical studies. *BMC Chem*. 2025;19(1):205. doi: [10.1186/s13065-025-01553-8](https://doi.org/10.1186/s13065-025-01553-8)
- Li X, Drockenmüller E, Stienet P, Zhang W, Yuan J. Poly(1,2,4-triazolium)s as the rising generation of functional poly(ionic liquid)s. *Prog Polym Sci*. 2025;165:101969. doi: [10.1016/j.progpolymsci.2025.101969](https://doi.org/10.1016/j.progpolymsci.2025.101969)
- Zafar W, Sumrra SH, Chohan ZH. A review: Pharmacological aspects of metal based 1,2,4-triazole derived Schiff bases. *Eur J Med Chem*. 2021;222:113602. doi: [10.1016/j.ejmech.2021.113602](https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2021.113602)
- Zou PC, Zhang Y, Bian Y, Du RZ, Qian M, Feng XS, et al. Triazoles in the environment: An update on sample pretreatment and analysis methods. *Ecotoxicol Environ Saf*. 2024;286:117156. doi: [10.1016/j.ecoenv.2024.117156](https://doi.org/10.1016/j.ecoenv.2024.117156)
- Parchenko VV, Panasenko OI, Karpenko YV, Kyrychko BP, Zvenihorodska TV, Bigdan OA, et al. Content of 1,2,4-triazole derivatives in cow's milk, meat samples and animal organs after administration. *Regul Mech Biosyst*. 2024;15(4):830-6. doi: [10.15421/0224119](https://doi.org/10.15421/0224119)
- Karpenko Y, Tüzün G, Parchenko V, Köse FA, Oğloblina M, Yıldırım Ş, et al. Cytotoxic potential of novel triazole-based hybrids: Design, synthesis, in silico evaluation, and in vitro assessment against cancer cell lines. *Bioorg Chem*. 2025;163:108749. doi: [10.1016/j.bioorg.2025.108749](https://doi.org/10.1016/j.bioorg.2025.108749)
- Hashim Z, Hassan QMA, Alsalm TA, Sultan HA, Emshary CA. Synthesis, spectral, and NLO studies of indol derivative bearing 1,2,4-triazole-3-thiol group. *Opt Mater*. 2024;153:115582. doi: [10.1016/j.optmat.2024.115582](https://doi.org/10.1016/j.optmat.2024.115582)
- Jakubkiene V, Labalaukyte I, Schweipert M, Zubriene A, Meyer-Almes FJ, Matulis D, et al. Synthesis and histone deacetylases inhibitory activity of pyrimidine-based 1,3,4-oxadiazoles. *J Heterocycl Chem*. 2024;61(9):1426-38. doi: [10.1002/jhet.4867](https://doi.org/10.1002/jhet.4867)
- Kumari B, Kumar G, Singh K, Mittal M. Synthesis, structural and antimicrobial studies of transition metal complexes of a novel Schiff base ligand incorporating 1,2,4-triazole and 4-(benzyloxy)benzaldehyde moieties. *J Organomet Chem*. 2024;1010:123114. doi: [10.1016/j.jorganchem.2024.123114](https://doi.org/10.1016/j.jorganchem.2024.123114)



Розробка ВЕРХ-методики визначення еналаприлу в таблетках з використанням солей хаотропних аніонів

М. І. Дручок^{AB,D,F}, Л. С. Логойда^{ACE}

Тернопільський національний медичний університет імені І. Я. Горбачевського Міністерства охорони здоров'я України

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

Провідні фармакопей світу регламентують хроматографічне визначення еналаприлу в субстанції градієнтним елююванням (на 30 хв) з використанням хроматографічної колонки 4,1 мм × 15 см, 5 мкм класу L21, за температури 70 °C, при швидкості потоку 1,5 мл/хв; у таблетках – на колонці класу L7, за температури 50 °C, при швидкості потоку 2,0 мл/хв з використанням ізократичного елюювання ацетонітрилом (ACN) та буфером (розчином натрію дигідрогенфосфату у воді, доведеним кислотою фосфорною до pH 2,2) (250:750). У науковій літературі запропоновано ВЕРХ-методики для визначення еналаприлу в лікарських засобах, проте вони мають недоліки (несиметричні піки, елюювання близько до «мертвого» об'єму тощо). У цій статті запропоновано застосування солей хаотропних аніонів у складі рухомої фази на хроматографічній колонці C18 як перспективний підхід для отримання симетричного піку еналаприлу, що елюється не близько до «мертвого» об'єму.

Мета роботи – розробка зеленої, експресної та простої ВЕРХ-методики визначення еналаприлу в таблетках з використанням солей хаотропних аніонів.

Матеріали і методи. Застосовано рідинний хроматограф Shimadzu LC-2050C 3D та Agilent 1260 з діодно-матричним детектором, для отримання хроматограм та інтегрування результатів – програмне забезпечення LabSolutions. Інше аналітичне обладнання: ваги аналітичні електронні лабораторні «RAD WAG AS 200/C»; ультразвукова баня (Elmasonic Easy 40 H, Germany), pH-метр (Mettler-Toledo, model LE438, Switzerland). Хроматографічну колонку Luna C18 (100 × 4,6 мм, 3 мкм) придбано у Phenomenex. Фармакопейний стандарт зразка еналаприлу малеату (чистота – ≥99 %, ВЕРХ) закуплено в Sigma-Aldrich Chemicals Co., під час дослідження використано також таблетки «Енап» (20 мг, KRKA, Словенія).

Результати. Використання солей хаотропних аніонів у рухомій фазі під час ВЕРХ-визначення еналаприлу дало змогу скоротити тривалість аналізу (проте не визначати його близько до «мертвого» об'єму) та покращити симетрію піка еналаприлу. У результаті експериментальних досліджень встановлено оптимальні хроматографічні умови для кількісного визначення еналаприлу в таблетках: хроматографічна колонка Luna C18 (100 × 4,6 мм, 3 мкм), рухома фаза – 2 % ACN та 98 % буферний розчин KPF₆ 40 mM pH 2,43, температура колонки – 30 °C, детектування – за довжини хвилі 210 нм. Методика була лінійною в діапазоні концентрацій 40–120 мкг/мл. Рівняння регресії $y = 14166x - 9589,2$, коефіцієнт кореляції $R^2 = 0,9972$. Межа виявлення (МВ) – 8,52 мкг/мл, межа кількісного визначення (МКВ) – 25,80 мкг/мл. Сучасними інструментами вивчення зеленості AGREE (бал 0,74), MoGAPI (бал 81), Complex MoGAPI (бал 81), AGSA (бал 77,78), CaFRI (бал 82) та CACI (бал 79) підтверджено, що запропонована ВЕРХ-методика є зеленою.

Висновки. Розроблено зелену, експресну та просту ВЕРХ-методику визначення еналаприлу в таблетках із використанням солей хаотропних аніонів. Запропонований підхід дав змогу отримати симетричні піки з відмінними значеннями параметрів хроматографічної системи і здійснити аналіз за короткий час. Крім того, сповільнення швидкості потоку рухомої фази до 0,6 мл/хв зробило аналіз зеленішим. Розроблену ВЕРХ-методику визначення еналаприлу в таблетках можна застосовувати і в рутинному фармацевтичному аналізі, і під час тестування в незалежних лабораторіях.

Ключові слова: еналаприл, кількісне визначення, ВЕРХ, хаотропи, зеленість.

Актуальні питання фармацевтичної і медичної науки та практики. 2025. Т. 18, № 3(49). С. 244-252

Development of HPLC method for the determination of enalapril in tablets using salts of chaotropic anions

M. I. Druchok, L. S. Logoyda

Leading pharmacopoeias of the world regulate performing chromatographic determination of enalapril in the substance using gradient elution (for 30 min) and a chromatographic column of 4.1 mm × 15 cm, 5 μm, class L21, at a temperature of 70 °C, with a flow rate of 1.5 ml/min, and in tablets on a column of class L7, at a temperature of 50 °C, with a flow rate of 2.0 ml/min, using isocratic elution with acetonitrile (ACN) and buffer (sodium dihydrogen phosphate solution in water, adjusted with phosphoric acid to pH 2.2) (250:750). In scientific literature, researchers

ARTICLE INFO



UDC 543.544.5.068.7:615.225:615.453.6.074

DOI: 10.14739/2409-2932.2025.3.340923

Current issues in pharmacy and medicine: science and practice. 2025;18(3):244-252

Keywords: enalapril, quantitative determination, HPLC, chaotrops, greenness.

Received: 28.07.2025 // Revised: 16.09.2025 // Accepted: 25.09.2025

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

have proposed HPLC methods for determining enalapril in pharmaceutical products; however, such methods have drawbacks (asymmetrical peaks, elution near the “dead volume”, etc.). We propose the use of salts of chaotropic anions in the mobile phase on a C18 chromatographic column as a promising approach to obtain a symmetrical enalapril peak that elutes not near the “dead volume”.

The aim of the work was to develop a green, rapid, and simple HPLC method for the determination of enalapril in tablets using salts of chaotropic anions.

Materials and methods. The study used a Shimadzu LC-2050C and Agilent 1260 liquid chromatograph with a diode array detector; LabSolutions software was used for obtaining chromatograms and integrating results. Other analytical equipment included analytical electronic laboratory balances “RAD WAG AS 200/C”; ultrasonic bath (Elmasonic Easy 40 H, Germany); pH meter (Mettler-Toledo, model LE438, Switzerland). The chromatographic column Luna C18 (100 × 4.6 mm, 3 μm) was purchased from Phenomenex. Enalapril maleate reference standard (purity ≥99 %) was acquired from Sigma-Aldrich Chemicals Co., and “Enap” tablets (20 mg, KRKA, Slovenia) were used.

Results. The use of salts of chaotropic anions in the mobile phase during HPLC determination of enalapril made it possible to reduce analysis time (without performing the determination near the dead volume) and to improve the symmetry of the enalapril peak. During the conducted experimental studies, the optimal chromatographic conditions for the quantitative determination of enalapril in tablets were established: Luna C18 chromatographic column (100 × 4.6 mm, 3 μm), mobile phase – 2 % ACN and 98 % KPF₆ buffer solution 40 mM, pH 2.43, column temperature – 30 °C, detection at a wavelength of 210 nm. The method was linear in the concentration range of 40–120 μg/mL. Regression equation: $y = 14166x - 9589.2$, correlation coefficient $R^2 = 0.9972$. Low limit of determination (LOD) – 8.52 μg/mL, low limit of quantification (LOQ) – 25.80 μg/mL. Modern tools for assessing greenness, AGREE (score 0.74), MoGAPI (score 81), Complex MoGAPI (score 81), AGSA (score 77.78), CaFRI (score 82), and CACI (score 79), confirmed that the proposed HPLC method is green.

Conclusions. A green, rapid, and simple HPLC method for the determination of enalapril in tablets using chaotropic anion salts has been developed. The proposed approach enabled the production of symmetrical peaks with excellent chromatographic system parameters and allowed analysis in a short time. In addition, reducing the mobile phase flow rate to 0.6 ml/min made the analysis greener. The developed HPLC method for determining enalapril in tablets can be applied both in routine pharmaceutical analysis and in testing by independent laboratories.

Keywords: enalapril, quantitative determination, HPLC, chaotrops, greenness.

Current issues in pharmacy and medicine: science and practice. 2025;18(3):244-252

Еналаприлу малеат, L-пролін, 1-[N-[1-(етоксикарбоніл)-3-фенілпропіл]-L-аланіл]-, (S)-, (Z)-2-бутенедіоат (1:1); 1-[N-[(S)-1-карбокси-3-фенілпропіл]-L-аланіл]-L-пролін, 1'-етилловий естер, малеат (1:1), CAS RN®: 76095-16-4; UNII: 9025354EPJ – антигіпертензивний лікарський засіб із групи інгібіторів ангіотензинперетворювального ферменту [1]. Хроматографічне визначення еналаприлу не є складним завданням, проте часто запропоновані методики дають елюювання еналаприлу близько до «мертвого» об'єму, що притаманно аналітам із проліновою структурою.

Провідні фармакопеї світу регламентують хроматографічне визначення еналаприлу в субстанції градієнтним елююванням (на 30 хв) з використанням хроматографічної колонки 4,1 мм × 15 см, 5 мкм класу L21, за температури 70 °C, при швидкості потоку 1,5 мл/хв; у таблетках – на колонці класу L7, за температури 50 °C, при швидкості потоку 2,0 мл/хв з використанням ізократичного елюювання ацетонітрилом (ACN) та буфером (розчином натрію дигідрофосфату у воді, доведеним кислотою фосфорною до pH 2,2) (250:750) [2,3,4]. У науковій літературі запропоновано ВЕРХ-методику для визначення еналаприлу в лікарських засобах, проте вони мають недоліки (несиметричні піки, елюювання близько до «мертвого» об'єму тощо) [5,6,7,8].

Мета роботи

Розробка зеленої, експресної та простої ВЕРХ-методику визначення еналаприлу в таблетках з використанням солей хаотропних аніонів.

Матеріали і методи дослідження

Застосовано рідинний хроматограф Shimadzu LC-2050C 3D та Agilent 1260 з діодно-матричним детектором, для отримання хроматограм та інтегрування результатів – програмне забезпечення LabSolutions. Інше аналітичне обладнання: ваги аналітичні електронні лабораторні «RAD WAG AS 200/C»; ультразвукова баня (Elmasonic Easy 40 H, Germany), pH-метр (Mettler-Toledo, model LE438, Switzerland). Хроматографічну колонку Luna C18 (100 × 4,6 мм, 3 мкм) придбано у Phenomenex.

Фармакопейний стандарт зразка еналаприлу малеату (чистота – ≥99 %, ВЕРХ) закуплено в Sigma-Aldrich Chemicals Co., під час дослідження використано також таблетки «Енап» (20 мг, KRKA, Словенія). Калію гексафторфосфат (KPF₆), ACN, воду (≥99,9 % чистоти) отримано від Honeywell, Riedel-de Haen (Німеччина). Фосфорна кислота 88 % придбана в Honeywell Fluka. Для фільтрування аналізованих розчинів використано фільтри RS Membrane (розміром 0,45 мкм, Phenex, Німеччина).

Хроматографічні умови. Хроматографування здійснили ізократичним елююванням на хроматографічній колонці Luna C18 (100 × 4,6 мм, 3 мкм), рухома фаза – буферний розчин 40 mM KPF₆ (pH 2,43) і ACN (98:2). Температура колонки – 30 °C, швидкість потоку рухомої фази – 0,6 мл/хв, об'єм інжекції – 5 мкл, УФ-детектування – за довжини хвилі 210 нм.

Приготування робочих розчинів. Розчиняють фармакопейний стандарт зразка еналаприлу малеату та порошок розтертих таблеток у воді для хроматографії, в результаті отримують випробовувані розчини з концентрацією

Таблиця 1. Параметри придатності хроматографічної системи (рис. 1)

Пік	Час утримування, хв	Площа	Висота	Площа, %	Tailing F.	NTP (USP)	HETP (USP)	Resolution (USP)
1	2,982	4784869	588549	100,000	1,213	2921	51,346	–
Разом	–	4784869	588549	100,000	–	–	–	–

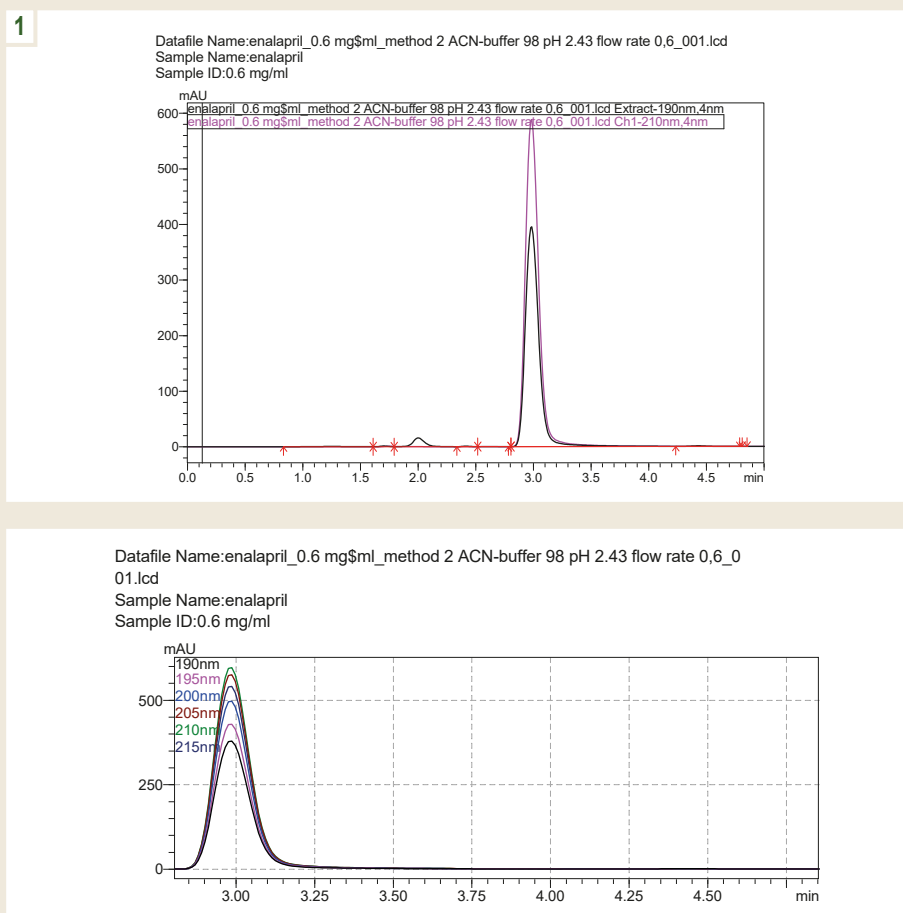


Рис. 1. Хроматограма розчину еналаприлу (0,6 мг/мл) на колонці Luna C18 (100 × 4,6 мм, 3 мкм) з 2 % ACN і 98 % буфером KPF₆ 40 мМ рН 2,43, температура колонки – 30 °С, детектування – за довжини хвилі 190 нм і 210 нм.

0,6 мг/мл. Калібрувальні криві побудовано в діапазоні 40–120 мкг/мл.

Результати

Показано вплив солей хаотропних аніонів на розробку зеленої, експресної та простої ВЕРХ-методики визначення еналаприлу в таблетках. Використання солей хаотропних аніонів у рухомій фазі під час визначення еналаприлу методом ВЕРХ дало змогу скоротити тривалість аналізу (проте не проводити визначення близько до «мертвого» об'єму) та покращити симетрію піка еналаприлу.

Дослідження розпочато з вибору рухомої фази, апробовано один із найсильніших хаотропів за теорією Гофмейстера KPF₆ (40 мМ, рН 2,43) та ACN у складі рухомої фази у співвідношенні 98:2 на обернено-фазових колонках C18 або C8 за швидкості потоку рухомої фази 0,6 мл/хв, температури колонки – 30 °С (рис. 1). Здійснили

детектування за довжини хвилі 190 нм і 210 нм, проте при ретельному аналізі УФ-спектрів (рис. 1) виявлено максимум за довжини хвилі 210 нм, тому вирішили продовжувати дослідження за довжини хвилі 210 нм. Час утримування еналаприлу становив 2,982 хв. У таблиці 1 наведено параметри придатності хроматографічної системи до рис. 1. Згідно з даними, що наведені, отримано симетричний пік, який не елюється близько до «мертвого» об'єму. Визначено також елювання супровідної домішки близько 2 хв.

Наведені умови хроматографування повністю відповідали параметрам придатності хроматографічної системи, проте вирішено апробувати співвідношення 95 буферного розчину KPF₆ (40 мМ, рН 2,43) та 5 ACN при швидкості потоку рухомої фази 0,6 мл/хв, температури колонки – 30 °С, детектування – за довжини хвилі 210 нм (рис. 2). Час утримування еналаприлу становив 2,986 хв.

Таблиця 2. Параметри придатності хроматографічної системи (рис. 2)

Пік	Час утримування, хв	Площа	Висота	Площа, %	Tailing F.	NTP (USP)	HETP (USP)	Resolution (USP)
1	2,986	4864671	572416	100,000	1,214	2781	53,937	–
Разом	–	4864671	572416	100,000	–	–	–	–

2

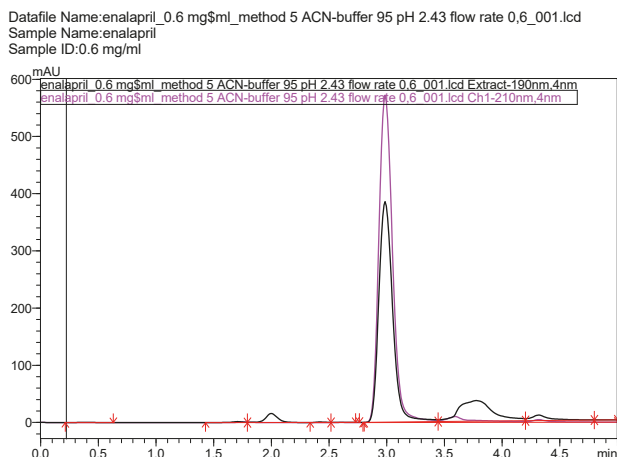


Рис. 2. Хроматограма розчину еналаприлу (0,6 мг/мл) на колонці Luna C18 (100 × 4,6 мм, 3 мкм) з 5 % ACN та 95 % буфером KPF₆ 40 мМ рН 2,43, температура колонки – 30 °С, детектування – за довжини хвилі 210 нм.

У таблиці 2 подано параметри придатності хроматографічної системи до рис. 2. Згідно з наведеними даними, отримано також симетричний пік, який не елюється близько до «мертвого» об'єму. Визначено елювання вже двох супровідних домішок: першої близько – 2 хв, другої (несиметричний пік) – близько 3,7 хв. Тому вирішено для подальшого дослідження обрати співвідношення 98:2 й апробувати швидкість потоку рухомої фази 0,6–1,2 мл/хв.

На рис. 3 наведено хроматограми розчину еналаприлу за умов апробації швидкості потоку рухомої фази. Встановлено, що всі протестовані швидкості потоку є оптимальними, не елюється пік еналаприлу близько до «мертвого» об'єму, проте за мету поставлено отримання зеленої методики. Чим повільніша швидкість потоку, тим менше втрат розчинників і тим зеленіша аналітична методика. Для прикладу: втрати розчинників при швидкості потоку 0,6 мл/хв становлять 1,20 мл, при 0,8 мл/хв – 1,75 мл, при 1,0 мл/хв – 1,81 мл, при 1,2 мл/хв – 1,83 хв. Тому обрали оптимальну швидкість 0,6 мл/хв.

Важливим під час визначення оптимальних хроматографічних умов є вибір температури колонки. У попередніх дослідженнях хроматографування здійснили при температурі 30 °С, проте апробували й 35 °С. На рис. 4 наведено хроматограми розчину еналаприлу за температури 30 °С і 35 °С для порівняння. Встановлено, що обидва значення є оптимальними.

Отже, у процесі експериментальних досліджень встановлено оптимальні хроматографічні умови для кількісного визначення еналаприлу в таблетках: хроматографічна колонка Luna C18 (100 × 4,6 мм, 3 мкм), рухома

фаза – 2 % ACN та 98 % буферний розчин KPF₆ 40 мМ рН 2,43, температура колонки – 30 °С, детектування – за довжини хвилі 210 нм, об'єм інжекції – 5 мкл.

Валідували аналітичну методику за такими валідаційними характеристиками, як робастність, лінійність, правильність і прецизійність [9]. Робастність вивчено ще на етапі розробки методики, оскільки здійснили детальні дослідження щодо вибору оптимальних співвідношень компонентів рухомих фаз (95:5 і 98:2, довжин хвиль детектування (190 нм і 210 нм), температури колонки (30 °С і 35 °С), швидкості потоку рухомої фази (0,6–1,2 мл/хв)). Встановлено, що невеликі зміни хроматографічних умов не впливають на результати аналізу, і тому методика є робасною.

Лінійність оцінювали під час регресійного аналізу в діапазоні концентрацій 40–120 мкг/мл. Результати вивчення лінійності наведено на рис. 5.

На рис. 6 наведено хроматограми розчинів еналаприлу за умов вивчення лінійності в діапазоні концентрацій 40–120 мкг/мл. Межа виявлення (МВ) – 8,52 мкг/мл, межа кількісного визначення (МКВ) – 25,80 мкг/мл.

Для вивчення правильності та прецизійності готували модельні зразки з точними концентраціями еналаприлу малеату в діапазоні 80–120 %. Результати вивчення правильності та прецизійності наведено в таблицях 3, 4. Одержані результати дали підстави зробити висновок про повну відповідність критеріям прийнятності.

Розроблену ВЕРХ-методику використано під час кількісного визначення еналаприлу в таблетках «Енап» 20 мг. Результати дали підстави констатувати, що запро-

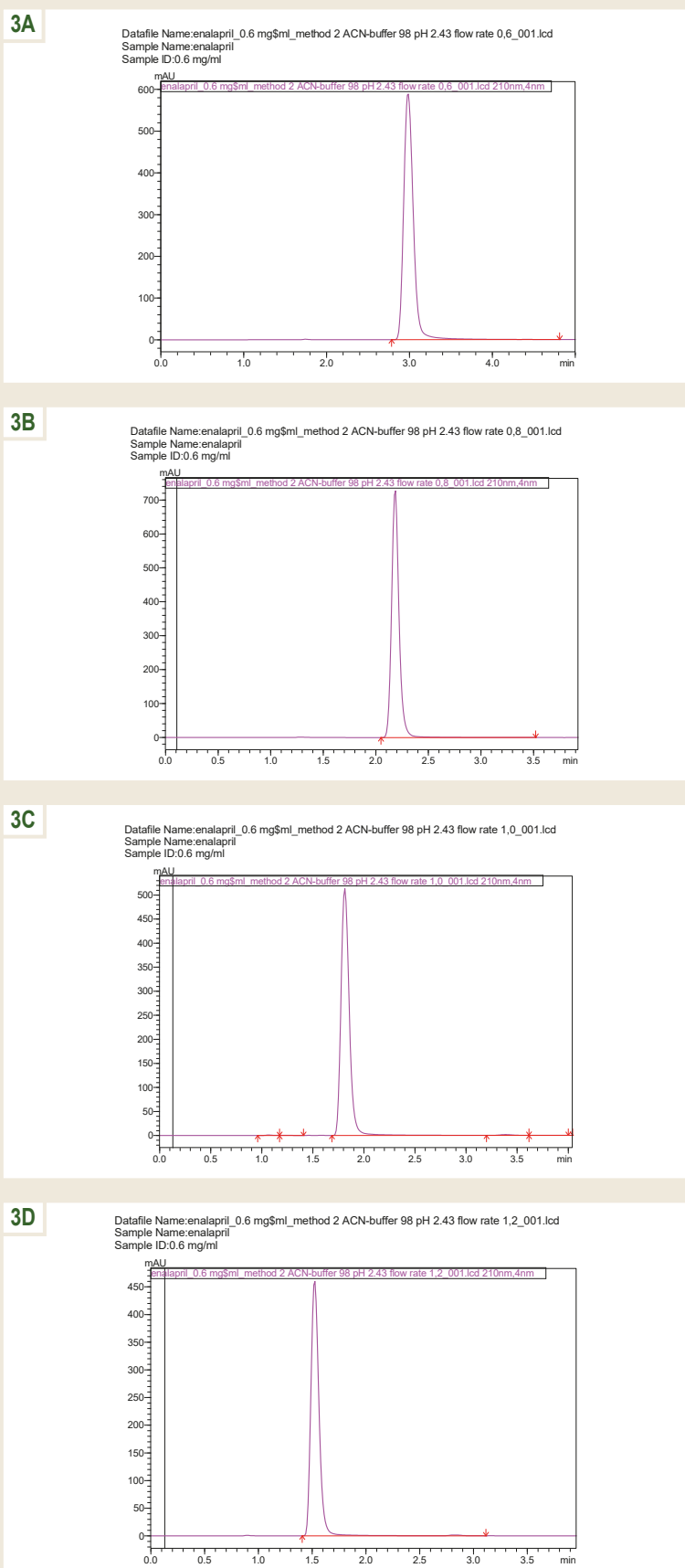


Рис. 3. Хроматограма розчину еналаприлу (0,6 мг/мл) на колонці Luna C18 (100 × 4,6 мм, 3 мкм) з 2 % ACN та 98 % буфером KPF₆ 40 mM pH 2,43, температура колонки – 30 °С, детектування – за довжини хвилі 210 нм. **A:** швидкість потоку 0,6 мл/хв; **B:** 0,8 мл/хв; **C:** 1,0 мл/хв; **D:** 1,2 мл/хв.

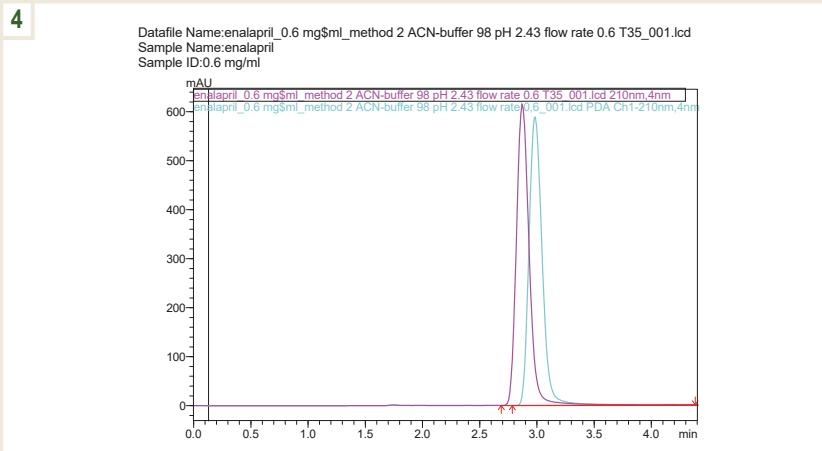


Рис. 4. Хроматограми розчину еналаприлу (0,6 мг/мл) на колонці Luna C18 (100 x 4,6 мм 3 мкм) з 2 % ACN та 98 % буфером KPF₆ 40 мМ pH 2,43, температура колонки – 30 °C та 35 °C, детектування за довжини хвилі 210 нм, швидкість потоку – 0,6 мл/хв.

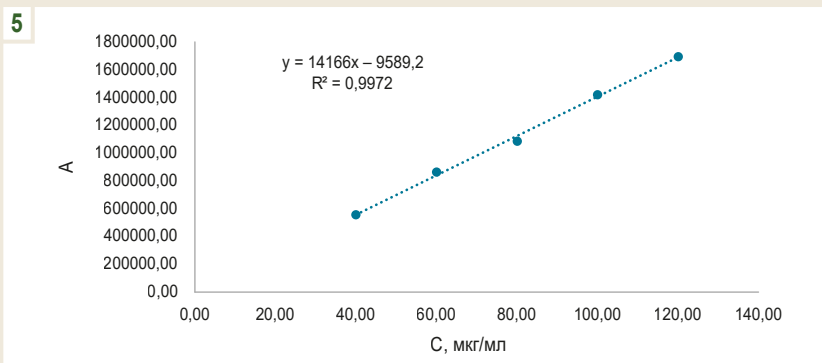


Рис. 5. Графік залежності площі піка від концентрації розчинів еналаприлу за умов вивчення лінійності аналітичної методики.

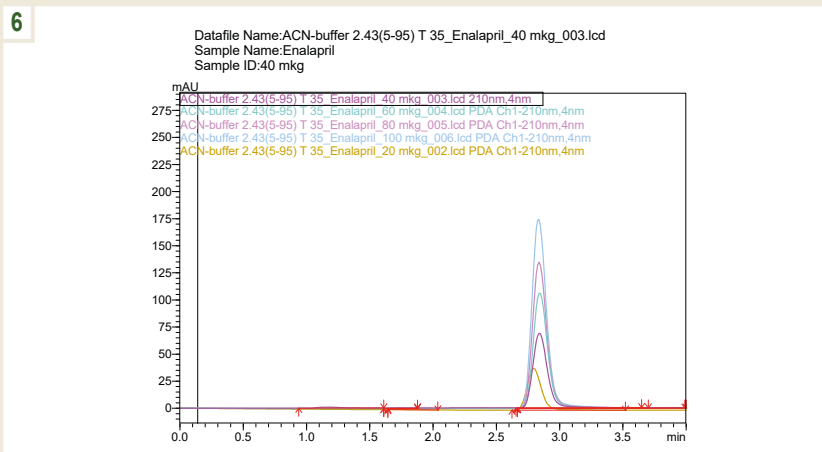


Рис. 6. Хроматограми, отримані за умов вивчення лінійності аналітичної методики.

понована ВЕРХ-методика придатна для аналізу таблеток еналаприлу (табл. 5).

Мінімізація пробопідготовки, уникнення використання токсичних розчинників, зменшення кількості органічних розчинників – ацетонітрилу (2 співвідношення до 98 буферного розчину) у складі рухомої фази ізократичним елююванням, швидкий аналіз дали змогу здійснити зелений аналіз, що підтверджено сучасними метриками

вивчення зеленості AGREE (бал 0,74) [10], MoGAPI (бал 81) [11], Complex MoGAPI (бал 81) [12], AGSA (бал 77,78) [13], CaFRI (бал 82) [14] та CACI (бал 79) [15] (рис. 7).

Обговорення

Ми розробили успішну ВЕРХ-методику визначення інших інгібіторів ангіотензинперетворювального ферменту

Таблиця 3. Результати вивчення правильності ВЕРХ-методи

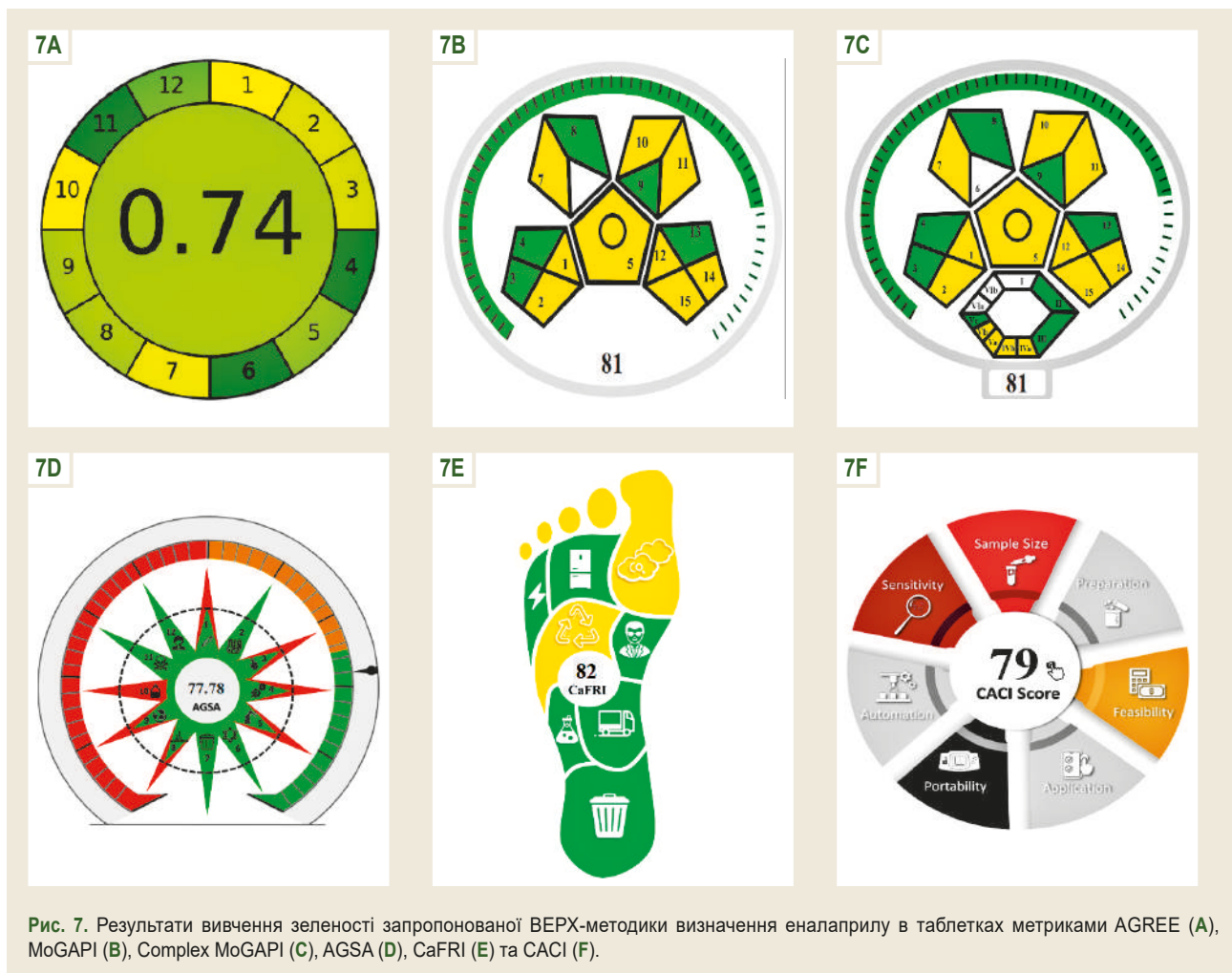
Моделні розчини	Вміст еналаприлу малеату, %		Відношення знайденого до введеного, $Z = (Y_i / X_i) \times 100 \%$
	Введено, $X_i = (C_i / C_{rs}) \times 100 \%$	Знайдено, $Y_i = (A_i / A_{rs}) \times 100 \%$	
M ₁	80,07	80,94	101,09
M ₂	79,92	80,51	101,74
M ₃	80,06	79,89	99,79
M ₄	100,56	100,09	99,54
M ₅	99,85	100,05	100,20
M ₆	100,22	100,73	100,51
M ₇	119,74	120,60	100,72
M ₈	120,81	120,39	99,65
M ₉	120,08	120,97	100,74
Середнє значення, Z, %			100,44
Стандартне відхилення, S _z , %			0,85
Відносний довірчий інтервал $\Delta z = t(95 \%, 8) \times S_z = 2,3060 S_z, \%$			1,96
Критичне значення для збіжності результатів $\Delta z \leq \max \Delta_{As} = 2,4 \%$			Виконується (1,96 < 2,4)
Систематична похибка $\delta = Z - 100 , \%$			0,44
Критерій невизначеності систематичної похибки $\delta \leq \max \delta \%$			Виконується (0,44 < 0,51)
Коректна			Загальний висновок про методику

Таблиця 4. Результати вивчення прецизійності ВЕРХ-методи

№ розчину	Величина Z, %		
	1 дослід	2 дослід	3 дослід
1	100,63	100,94	99,92
2	100,18	99,85	100,19
3	100,34	100,26	100,55
4	100,55	100,82	100,02
5	99,94	99,94	99,90
6	100,07	100,18	99,83
Середнє Z (%)	100,29	100,33	100,07
RSD _x , %	0,27	0,45	0,27
Відносне стандартне відхилення, RSD _z (%)	0,33		
Відносний довірчий інтервал, Δ_z	0,33 $\leq$ 2,4		
Критичне значення збіжності результатів $\Delta_{As}, \%$	2,4		

Таблиця 5. Результати кількісного визначення еналаприлу малеату в таблетках

Лікарський засіб	Знайдено, г	Метрологічні характеристики
Таблетки «Енап» 20 мг	0,0205 0,0211 0,0217 0,0203 0,0200 0,0222	$\bar{m} = 0,0206 \text{ г}$ $S = 6,44 \times 10^{-4}$ $t = 2,57$ $\Delta x = 6,76 \times 10^{-4}$ $RDS = 3,12$ $\varepsilon = 3,29 \%$



з проліноюв структурою [16]. Враховуючи попередній досвід у розробці ВЕРХ-методи з використанням солей хаотропних аніонів, пропонуємо застосування солей хаотропних аніонів у складі рухомої фази на хроматографічній колонці C18 як перспективний підхід для отримання симетричного піку еналаприлу, який елюється не близько до «мертвого» об'єму [17]. Крім того, запропонований підхід дасть змогу отримати експресну та зелену ВЕРХ-методику визначення еналаприлу в таблетках, що придатна для всіх цілей фармацевтичного аналізу з можливістю тестування незалежними лабораторіями.

Висновки

1. Розроблено зелену, експресну та просту ВЕРХ-методику визначення еналаприлу в таблетках із використанням солей хаотропних аніонів у складі рухомої фази та C18 колонки.
2. Запропонований підхід дав змогу отримати симетричні піки з відмінними значеннями параметрів хроматографічної системи і здійснити аналіз за короткий час. Крім того, сповільнення швидкості потоку рухомої фази до 0,6 мл/хв зробило аналіз зеленішим, що підтверджено найсучаснішими метриками вивчення зеленості (AGREE, MoGAPI, Complex MoGAPI, AGSA, CaFRI та CACI).

3. Діапазон застосування аналітичної методики – від 40 мкг/мл до 120 мкг/мл.

4. Розроблену ВЕРХ-методику визначення еналаприлу в таблетках можна застосовувати і в рутинному фармацевтичному аналізі, і під час тестування в незалежних лабораторіях.

Фінансування

Дослідження здійснено без фінансової підтримки

Конфлікт інтересів: відсутній.

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

Відомості про авторів:

Дручок М. І., аспірант каф. фармацевтичної хімії, Тернопільський національний медичний університет імені І. Я. Горбачевського Міністерства охорони здоров'я України.
ORCID ID: 0009-0002-1431-0280

Логойда Л. С., д-р фарм. наук, професор, зав. каф. фармацевтичної хімії, Тернопільський національний медичний університет імені І. Я. Горбачевського Міністерства охорони здоров'я України.
ORCID ID: 0000-0001-8230-9359

Information about the authors:

Druchok M. I., PhD student of the Department of Pharmaceutical Chemistry, Ivan Horbachevsky Ternopil National Medical University of the Ministry of Health of Ukraine.

Logoyda L. S., PhD, DSc, Professor, Head of the Department of Pharmaceutical Chemistry, Ivan Horbachevsky Ternopil National Medical University of the Ministry of Health of Ukraine.



Liliya Logoyda (Лілія Логойда)
logoyda@tdmu.edu.ua

References

1. National Center for Biotechnology Information. PubChem Compound Summary for CID 5388961, Enalapril Maleate [Internet]. PubChem. [cited 2025 Mar 22]. Available from: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Enalapril-Maleate>
2. European Pharmacopoeia. 11th ed.; 2022 [cited 2025 Mar 22]. Available from: <https://www.edqm.eu/en/european-pharmacopoeia-ph-eur-11th-edition>
3. The United States Pharmacopoeia. The National Formulary. Rockville, Md.: United States Pharmacopoeial Convention; 2021.
4. British Pharmacopoeia Commission. British Pharmacopoeia. London: TSO; 2025.
5. Logoyda L, Abdel-Megied A, Kondratova Y, Trofimenko O, Korobko D, Dakhym I. Development and validation of HPLC method for the simultaneous determination of enalapril maleate in present of their impurities: application to tablet analysis. *Int J App Pharm*. 2018;10(1):98-102. doi: [10.22159/ijap.2018v10i1.22805](https://doi.org/10.22159/ijap.2018v10i1.22805)
6. Chaitanya S, Satish BK, Satish KV, Svd RB. Simultaneous high-performance liquid chromatographic determination of enalapril and felodipine in pharmaceutical-dosage form. *Journal of Chemistry and Pharmaceutical Research*. 2012;4(2):1383-8. Available from: <https://www.jocpr.com/articles/simultaneous-highperformance-liquid-chromatographic-determination-of-enalapril-and-felodipine-in-pharmaceuticaldosage-fo.pdf>
7. Nagarajan G, Govardhan B, Ramana BV, Sujatha K, Rubina S, Arundathi T, et al. Development and validation of a RP- HPLC method for simultaneous estimation of enalapril maleate and ramipril in bulk and tablet dosage form. *Der Pharmacia Lettre*. 2013;5(1):69-76.
8. Uslu B, Ozden T. HPLC and UPLC methods for the simultaneous determination of enalapril and hydrochlorothiazide in pharmaceutical dosage forms. *Chromatographia*. 2013;76(21):1487-94. doi: [10.1007/s10337-013-2442-6](https://doi.org/10.1007/s10337-013-2442-6)
9. ICH Q2(R2) Validation of analytical procedures – Scientific guideline [Internet]. European Medicines Agency (EMA). 2023 [cited 2025 Sep 15]. Available from: https://database.ich.org/sites/default/files/ICH_Q2%28R2%29_Guideline_2023_1130.pdf
10. Pena-Pereira F, Wojnowski W, Tobiszewski M. AGREE-Analytical GREENness metric approach and software. *Anal Chem*. 2020;92(14):10076-82. doi: [10.1021/acs.analchem.0c01887](https://doi.org/10.1021/acs.analchem.0c01887)
11. Mansour FR, Plotka-Wasyłka J, Locatelli M. Modified GAPI (MoGAPI) tool and software for the assessment of method greenness: case studies and applications. *Analytica*. 2024;5(3):451-7. doi: [10.3390/analytica5030030](https://doi.org/10.3390/analytica5030030)
12. Mansour FR, Omer KM, Plotka-Wasyłka J. A total scoring system and software for complex modified GAPI (ComplexMoGAPI) application in the assessment of method greenness. *Green Analytical Chemistry*. 2024;10:100126. doi: [10.1016/j.greeac.2024.100126](https://doi.org/10.1016/j.greeac.2024.100126)
13. Mansour FR, Bedair A, Belal F, Magdy G, Locatelli M. Analytical Green Star Area (AGSA) as a new tool to assess greenness of analytical methods. *Sustain Chem Pharm*. 2025;46:102051. doi: [10.1016/j.scp.2025.102051](https://doi.org/10.1016/j.scp.2025.102051)
14. Mansour FR, Nowak PM. Introducing the carbon footprint reduction index (CaFRI) as a software-supported tool for greener laboratories in chemical analysis. *BMC chemistry*. 2025;19(1):121. doi: [10.1186/s13065-025-01486-2](https://doi.org/10.1186/s13065-025-01486-2)
15. Mansour FR, Bedair A, Locatelli M. Click analytical chemistry index as a novel concept and framework, supported with open source software to assess analytical methods. *Advances in Sample Preparation*. 2025;14:100164. doi: [10.1016/j.sampre.2025.100164](https://doi.org/10.1016/j.sampre.2025.100164)
16. Shulyak N, Piponski M, Kovalenko S, Stoimenova TB, Drapak I, Piponska M, et al. Chaotropic salts impact in HPLC approaches for simultaneous analysis of hydrophilic and lipophilic drugs. *J Sep Sci*. 2021;44(15):2908-16. doi: [10.1002/jssc.202100168](https://doi.org/10.1002/jssc.202100168)
17. Kazakevich YV, Lobrutto R. HPLC for pharmaceutical scientists. John Wiley & Sons; 2006.



In silico evaluation of the pharmacological properties of 1,2,4-triazolo[1',5':1,6]pyrido[3,4-b]indole derivatives

S. O. Fedotov^{ipA,B,C,D}, A. S. Hotsulia^{ibE,F}

Zaporizhzhia State Medical and Pharmaceutical University, Ukraine

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

The condensed 1,2,4-triazolo[1',5':1,6]pyrido[3,4-b]indole scaffold, combining indole and 1,2,4-triazole pharmacophores, represents a promising source of anti-inflammatory, antimicrobial and anticancer agents. *In silico* assessment of their toxicity, pharmacokinetics and molecular properties provides a rational basis for synthesis and biological evaluation.

The aim of this study is to apply *in silico* approaches to investigate the physicochemical, pharmacokinetic and toxicological properties of 1,2,4-triazolo[1',5':1,6]pyrido[3,4-b]indole derivatives and to explore their potential as multitarget agents through molecular docking.

Materials and methods. The pharmacological properties of 1,2,4-triazolo[1',5':1,6]pyrido[3,4-b]indole derivatives were evaluated using *in silico* modeling approaches. Toxicity prediction was performed with the US EPA TEST software package, while physicochemical and pharmacokinetic parameters were assessed using SwissADME. Molecular docking was conducted to analyze ligand interactions with cyclooxygenase-2, lanosterol 14 α -demethylase, peptide deformylase of *E. coli* and *S. aureus* and anaplastic lymphoma kinase.

Results. The 1,2,4-triazolo[1',5':1,6]pyrido[3,4-b]indole derivatives were characterized by moderate oral toxicity and low mutagenic risk, except for compounds **1** and **5**. Drug-likeness analysis confirmed compliance with criteria for orally active agents, while ADME modeling indicated high gastrointestinal absorption, limited central nervous system penetration (except compound **10**) and potential CYP450 interactions. Docking studies revealed strong binding to COX-2 and CYP51, with compounds **2**, **5**, **8** and **10** showing affinities comparable to fluconazole. Several derivatives also exceeded actinonin in binding to *E. coli* peptide deformylase and displayed diverse interactions with *S. aureus* PDF. Compounds **2**, **5** and **10** demonstrated binding energies against ALK close to crizotinib.

Overall, these findings suggest favorable pharmacokinetic profiles and multitarget potential for anti-inflammatory, antimicrobial and anti-cancer applications, with lipophilicity and CYP450 interactions identified as possible limitations.

Conclusions. *In silico* modeling demonstrated that 1,2,4-triazolo[1',5':1,6]pyrido[3,4-b]indole derivatives possess favorable pharmacokinetic properties, relatively low predicted toxicity, and strong affinities toward multiple pharmacologically relevant targets. These findings provide a rationale for further experimental validation and the development of novel multitarget drug candidates.

Keywords: 1,2,4-triazole, indole, in silico study, properties.

Current issues in pharmacy and medicine: science and practice. 2025;18(3):253-263

Оцінювання *in silico* фармакологічних властивостей похідних 1,2,4-тріазоло[1',5':1,6]піридо[3,4-*b*]індолу

С. О. Федотов, А. С. Гоцуля

Конденсований скелет 1,2,4-тріазоло[1',5':1,6]піридо[3,4-*b*]індолу, який поєднує фармакофори індолу та 1,2,4-тріазолу, є перспективним джерелом протизапальних, протимікробних і протипухлинних агентів. *In silico* оцінювання їхньої токсичності, фармакокінетики та молекулярних властивостей дає раціональну основу для синтезу та біологічного дослідження.

Мета роботи – застосування *in silico* підходів для вивчення фізико-хімічних, фармакокінетичних і токсикологічних властивостей похідних 1,2,4-тріазоло[1',5':1,6]піридо[3,4-*b*]індолу та дослідження їхнього потенціалу як мультитаргетних агентів шляхом молекулярного докінгу.

Матеріали і методи. Фармакологічні властивості похідних 1,2,4-тріазоло[1',5':1,6]піридо[3,4-*b*]індолу оцінювали за допомогою *in silico* моделювання. Прогноз токсичності здійснювали з використанням програмного пакета TEST Агентства з охорони довкілля США, а фізико-хімічні та фармакокінетичні параметри – за допомогою онлайн-платформи SwissADME. Молекулярний докінг здійснювали для аналізу взаємодії лігандів із циклооксигеназою-2, ланостерол 14 α -деметилазою, пептиддеформілазою *E. coli* та *S. aureus*, а також анапластичною лімфоною кіназою.

ARTICLE INFO



UDC 547.792'821'752:615.015.11]-047.44:004.94
DOI: 10.14739/2409-2932.2025.3.338994

Current issues in pharmacy and medicine: science and practice. 2025;18(3):253-263

Keywords: 1,2,4-triazole, indole, in silico study, properties.

Received: 16.07.2025 // Revised: 22.09.2025 // Accepted: 24.09.2025

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

Результати. Похідні 1,2,4-тріазоло[1',5':1,6]піrido[3,4-*b*]індолу характеризувалися помірною оральною токсичністю та низьким мутагенним ризиком, крім сполук **1** і **5**. Аналіз подібності до лікарських засобів підтвердив відповідність критеріям для перорально активних агентів, а моделювання ADME показало високу шлунково-кишкову абсорбцію, обмежене проникнення у центральну нервову систему (крім сполуки **10**) та потенційні взаємодії з CYP450. Дослідження докінгу показали сильне зв'язування з COX-2 і CYP51, причому сполуки **2**, **5**, **8** і **10** мали афінність, зіставну з флуконазолом. Декілька похідних також перевищували актінонін за здатністю зв'язуватися з пептиддеформілазою *E. coli* і мали різні взаємодії з PDF *S. aureus*. Сполуки **2**, **5** і **10** показали енергії зв'язування з ALK, близькі до кризотинібу.

Результати дослідження дали змогу встановити сприятливі фармакокінетичні профілі та мультитаргетний потенціал із векторним спрямуванням протизапальної, протимікробної та протипухлинної активності, а ліпофільність і взаємодії з CYP450 визначено як можливі обмеження.

Висновки. *In silico* моделювання показало, що похідні 1,2,4-тріазоло[1',5':1,6]піrido[3,4-*b*]індолу мають сприятливі фармакокінетичні властивості, відносно низьку передбачувану токсичність і сильну афінність до кількох фармакологічно значущих мішеней. Одержані дані є основою для подальшої експериментальної верифікації та розробки нових мультитаргетних лікарських кандидатів.

Ключові слова: 1,2,4-тріазол, індол, *in silico* дослідження, властивості.

Актуальні питання фармацевтичної і медичної науки та практики. 2025. Т. 18, № 3(49). С. 253-263

Modern strategies for the discovery of biologically active compounds increasingly rely on *in silico* methods, which provide a rapid and relatively accurate assessment of the pharmacological and toxicological properties of potential candidates [1,2,3]. The use of computer modeling at the early stages of drug development makes it possible to significantly reduce the scope of experimental studies, to lower financial costs, and to minimize risks associated with the synthesis of ineffective or toxic molecules.

One of the promising directions in contemporary medicinal chemistry is the investigation of condensed heterocyclic systems that combine several pharmacophoric fragments within their structure [4,5]. Derivatives of 1,2,4-triazole are characterized by a wide range of pharmacological effects, including anti-inflammatory, antimicrobial, antitumor and antifungal activities [6,7,8,9,10]. An equally important pharmacophoric component is indole and its condensed derivatives, which serve as a key structural element of many natural and synthetic molecules exhibiting pronounced neurotropic, anticancer and cardioprotective properties.

The combination of indole and 1,2,4-triazole synthons within a single molecule lays the foundation for the development of a promising scaffold for innovative ligands with potential multitarget activity [11]. In this context, particular attention should be paid to 1,2,4-triazolo[1',5':1,6]pyrido[3,4-*b*]indole and its derivatives. They integrate the structural features of both pharmacophores and hold significant potential for pharmacological applications.

Aim

The aim of this study is the *in silico* evaluation of the physicochemical, pharmacokinetic and toxicological properties of a series of 1,2,4-triazolo[1',5':1,6]pyrido[3,4-*b*]indole derivatives, as well as the assessment of their ability to interact with biological targets through molecular docking.

Materials and methods

The selection of structures for the study was guided by the intrinsic potential of the involved synthons, their consistency with the general principles of organic chemistry, and the

achievements of previous research in this field. Considering these factors, 1,2,4-triazolo[1',5':1,6]pyrido[3,4-*b*]indole and its derivatives were proposed for *in silico* evaluation of pharmacological potential (Fig. 1). All investigated derivatives are hydrazides of 2-methyl-6,11-dihydro-[1,2,4]triazolo[1',5':1,6]pyrido[3,4-*b*]indole, differing in the nature of the aryl substituent at the hydrazone moiety. Among them are compounds with a simple benzylidene fragment (**2**), derivatives bearing methoxy-substituted rings (**3**, **4**), as well as halogen-substituted derivatives – fluorine (**5**), chlorine and fluorine (**6**), and dichloro (**7**). In addition, a compound with an electron-donating dimethylamino-group (**8**) and derivatives with electron-withdrawing nitro-groups at different positions of the benzyl ring (**9**, **10**) were studied. For comparison, the series also includes the parent carbonylhydrazide without additional aromatic substituents (**1**). This selection of substituents allows the assessment of the influence of electronic and steric effects on the biological activity of the investigated molecules.

Toxicological properties were predicted using the TEST (Toxicity Estimation Software Tool), providing estimates of acute toxicity, ecotoxicity, and mutagenic potential [12]. Physicochemical and pharmacokinetic parameters, including drug-likeness and oral bioavailability, were assessed with the SwissADME platform. Molecular docking was performed to predict ligand conformations within the binding pockets of selected protein targets and to evaluate their binding affinities. Ligand structures were prepared using MarvinSketch 6.3.0, HyperChem 8 and AutoDock Tools 1.5.6. Protein structures were preprocessed with Discovery Studio 4.0 and AutoDock Tools 1.5.6. Flexible docking simulations were conducted with AutoDock Vina. The docking analysis was carried out for cyclooxygenase-2 (COX-2), lanosterol 14 α -demethylase (CYP51), peptide deformylase (PDF) from *Escherichia coli* and *Staphylococcus aureus* and anaplastic lymphoma kinase (ALK) [13,14,15,16].

Results

Predicted acute toxicity (rat LD₅₀) values ranged from 545 mg/kg to 970 mg/kg, indicating moderate toxicity (*Table 1*) [12]. The highest safety was observed for compound **7** (LD₅₀ = 970 mg/kg), while compound **10** showed the lowest

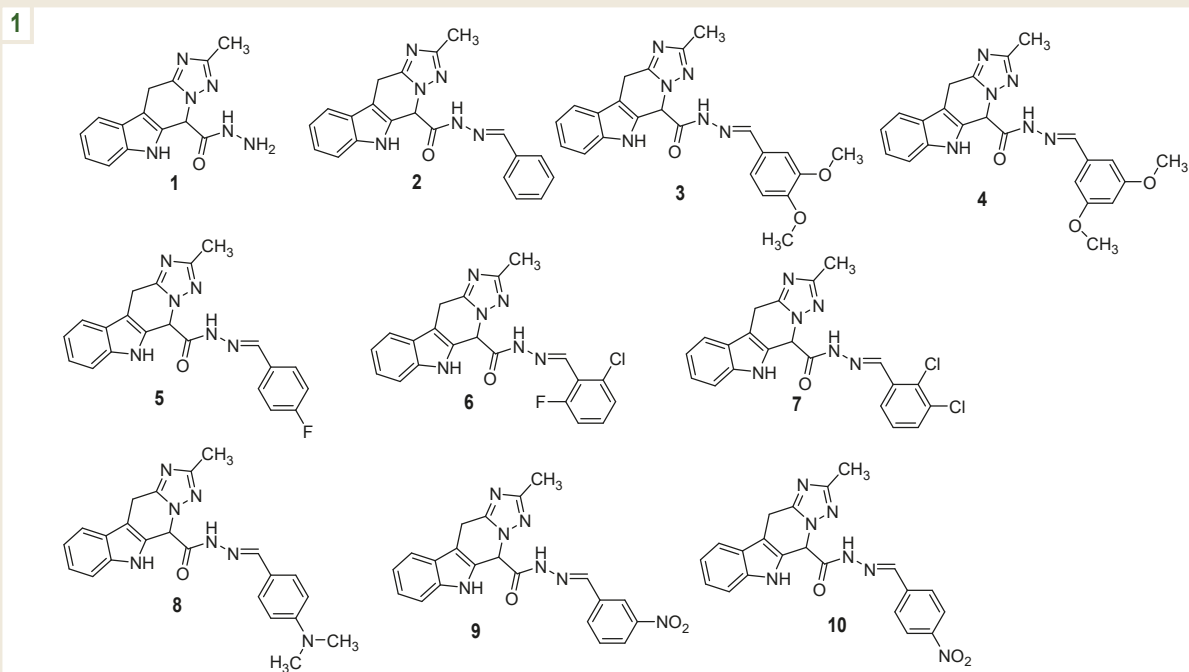


Fig. 1. Model structures for *in silico* studies.

value ($LD_{50} = 545$ mg/kg). Mutagenicity predictions were negative for most derivatives, except compounds **1** and **5** (positive results).

Based on computer modeling, the predicted LC_{50} values for *Daphnia magna* (48 h) ranged from 1.06 mg/L (**6**, **7**) to 32.51 mg/L (**1**). For *Pimephales promelas* (96 h), the predicted LC_{50} values varied between 1.68×10^{-3} mg/L (**7**) and 20.36 mg/L (**1**). Modeling indicated that compounds **6** and **7** may exhibit the highest toxicity ($LC_{50} < 0.003$ mg/L), whereas compound **1** shows markedly lower predicted toxicity values (Table 1).

ADME analysis. Most 1,2,4-triazolo[1',5':1,6]pyrido[3,4-*b*]indole derivatives have molecular weights (MW) of 370–440 g/mol, within the acceptable range for oral drugs (Table 2). Compound **1** (282.30 g/mol) may exhibit enhanced permeability and bioavailability.

The number of heavy atoms (HA) and heavy aromatic atoms (HAA) ranges from 28 to 32 and from 14 to 20, respectively. Hydrogen bond acceptors (HBA) range from 4 to 6 and hydrogen bond donors (HBD) from 2 to 3, all values being consistent with drug-likeness criteria. Although slightly above optimal, these parameters are generally acceptable for promising biologically active compounds. The fraction of sp^3 hybridized carbons (C_{sp^3}) of 0.14–0.22 indicates a predominance of aromatic, planar structures, while the number of rotatable bonds (RB) does not exceed six, favoring optimal molecular flexibility.

Molecular refractivity (MR) is $\leq 120 \text{ \AA}^2$ and TPSA ranges from 87.96 to 133.78 $\text{\AA}^2$. Compounds **2**, **5–7** (TPSA $< 90 \text{ \AA}^2$) may cross the blood-brain barrier (BBB), whereas compounds **3**, **4** and **10** show higher MR, potentially reducing permeability but favoring interactions with polar targets.

In silico solubility prediction indicated that most of the investigated derivatives (**2–10**) are classified as moderately soluble (MS) according to the ESOL and Ali models, whereas the SILICOS-IT model predicts them as poorly soluble (PS) (Table 3). The only exception is compound **1**, which is classified as soluble (S) in all models, suggesting more favorable pharmacokinetic properties. Predicted Log S values range from -7.88 (**7**) to -2.58 (**1**), corresponding to solubility from $< 10^{-5}$ mg/mL to 0.74 mg/mL (Table 3).

Lipophilicity assessment showed that consensus Log $P_{o/w}$ values for most of the investigated compounds range from 0.79 to 3.81, corresponding to moderate to high lipophilicity (Table 4). The highest values were observed for compounds **6** and **7**, consistent with the results of individual models (XLogP3, SILICOS-IT). Compounds **3** and **4** also demonstrated pronounced affinity for lipid environments, whereas derivatives **2**, **5** and **8–10** exhibited moderate lipophilicity. The only hydrophilic compound was **1**, which correlates with its higher predicted aqueous solubility (Table 4).

In silico pharmacokinetic evaluation also indicated a high predicted level of gastrointestinal absorption (GIA), which is favorable for potential oral administration. Only compound **1** was identified as capable of crossing the BBB (Table 5). Assessment of interactions with P-glycoprotein (P-gp) revealed that compounds **1–4**, **8** and **9** are potential P-gp substrates, which may reduce their effective intracellular concentrations due to active efflux. In contrast, compounds **5–7** and **10** showed no indications of P-gp substrate activity.

Analysis of potential interactions with cytochrome P450 enzymes indicated that most compounds (**2–8**, **10**) may inhibit CYP1A2, CYP2C19, and CYP2C9. Additionally, compounds **3**, **4** and **8** demonstrated inhibitory activity toward CYP3A4,

Table 1. Quantitative parameters of *in silico* toxicity assessment

No.	LD ₅₀ (rats, <i>per os</i>), mg/kg / -log ₁₀ mol/kg	Mutagenicity	LC ₅₀ (<i>Daphnia magna</i>), 48 hours, -log ₁₀ mol/l / mg/l	LC ₅₀ (<i>Pimephales promelas</i>), 96 hours, log ₁₀ mol/l / mg/l
1	735 / 0.52	0.52 / +	3.94 / 32.51	4.14 / 20.36
2	630 / 0.26	0.26 / –	5.16 / 2.56	7.65 / 8.31 × 10 ⁻³
3	730 / 0.44	0.44 / –	5.38 / 1.81	7.62 / 1.02 × 10 ⁻²
4	650 / 0.41	0.41 / –	5.47 / 1.44	7.63 / 1.02 × 10 ⁻²
5	675 / 0.60	0.60 / +	5.36 / 1.68	7.76 / 6.74 × 10 ⁻³
6	910 / 0.47	0.47 / –	5.60 / 1.06	8.23 / 2.50 × 10 ⁻³
7	970 / 0.29	0.29 / –	5.62 / 1.06	8.42 / 1.68 × 10 ⁻³
8	706 / 0.37	0.37 / –	5.24 / 2.37	7.47 / 1.40 × 10 ⁻²
9	765 / 0.42	–	–	–
10	545 / 0.43	–	–	–

Table 2. Physicochemical properties of the studied compounds

No.	MW, g/mol	HA	HAA	Csp ³	RB	HBA	HBD	MR	TPSA, Å ²
1	282.30	21	14	0.21	2	4	3	76.12	101.62
2	370.41	28	20	0.14	4	4	2	106.39	87.96
3	430.46	32	20	0.22	6	6	2	119.38	106.42
4	430.46	32	20	0.22	6	6	2	119.38	106.42
5	388.40	29	20	0.14	4	5	2	106.35	87.96
6	422.84	30	20	0.14	4	5	2	111.36	87.96
7	439.30	30	20	0.14	4	4	2	116.41	87.96
8	413.48	31	20	0.22	5	4	2	120.60	91.20
9	415.40	31	20	0.14	5	6	2	115.21	133.78
10	415.40	31	20	0.14	5	6	2	115.21	133.78

Table 3. Aqueous solubility of the studied compounds

No.	Log S: ESOL	Solubility, – mg/ml; – mol/l	Class	Log S: Ali	Solubility, – mg/ml; – mol/l	Class	Log S: SILICOS-IT	Solubility, – mg/ml; – mol/l	Class
1	-2.58	7.40 × 10 ⁻¹ ; 2.62 × 10 ⁻³	P	-2.72	5.34 × 10 ⁻¹ ; 1.89 × 10 ⁻³	P	-3.79	4.61 × 10 ⁻² ; 1.63 × 10 ⁻⁴	P
2	-4.53	1.09 × 10 ⁻² ; 2.95 × 10 ⁻⁵	MS	-4.91	4.60 × 10 ⁻³ ; 1.24 × 10 ⁻⁵	MS	-6.71	7.31 × 10 ⁻⁵ ; 1.97 × 10 ⁻⁷	PS
3	-4.67	9.27 × 10 ⁻³ ; 2.15 × 10 ⁻⁵	MS	-5.23	2.53 × 10 ⁻³ ; 5.87 × 10 ⁻⁶	MS	-6.91	5.31 × 10 ⁻⁵ ; 1.23 × 10 ⁻⁷	PS
4	-4.67	9.27 × 10 ⁻³ ; 2.15 × 10 ⁻⁵	MS	-5.23	2.53 × 10 ⁻³ ; 5.87 × 10 ⁻⁶	MS	-6.91	5.31 × 10 ⁻⁵ ; 1.23 × 10 ⁻⁷	PS
5	-4.69	7.99 × 10 ⁻³ ; 2.06 × 10 ⁻⁵	MS	-5.01	3.80 × 10 ⁻³ ; 9.78 × 10 ⁻⁶	MS	-6.97	4.16 × 10 ⁻⁵ ; 1.07 × 10 ⁻⁷	PS
6	-5.27	2.25 × 10 ⁻³ ; 5.32 × 10 ⁻⁶	MS	-5.65	9.40 × 10 ⁻⁴ ; 2.22 × 10 ⁻⁶	MS	-7.56	1.18 × 10 ⁻⁵ ; 2.78 × 10 ⁻⁸	PS
7	-5.71	8.57 × 10 ⁻⁴ ; 1.95 × 10 ⁻⁶	MS	-6.20	2.75 × 10 ⁻⁴ ; 6.27 × 10 ⁻⁷	MP	-7.88	5.83 × 10 ⁻⁶ ; 1.33 × 10 ⁻⁸	PS
8	-4.76	7.25 × 10 ⁻³ ; 1.75 × 10 ⁻⁵	MS	-5.10	3.30 × 10 ⁻³ ; 7.97 × 10 ⁻⁶	MS	-6.78	6.86 × 10 ⁻⁵ ; 1.66 × 10 ⁻⁷	PS
9	-4.58	1.10 × 10 ⁻² ; 2.64 × 10 ⁻⁵	MS	-5.68	8.65 × 10 ⁻⁴ ; 2.08 × 10 ⁻⁶	MS	-6.05	3.73 × 10 ⁻⁴ ; 8.97 × 10 ⁻⁷	PS
10	-4.58	1.10 × 10 ⁻² ; 2.64 × 10 ⁻⁵	MS	-5.68	8.65 × 10 ⁻⁴ ; 2.08 × 10 ⁻⁶	MS	-6.05	3.73 × 10 ⁻⁴ ; 8.97 × 10 ⁻⁷	PS

Table 4. Lipophilicity of the studied compounds

No.	Log P _{ow} (iLogP)	Log P _{ow} (XLogP3)	Log P _{ow} (WLogP)	Log P _{ow} (MLogP)	Log P _{ow} (SILICOS-IT)	Consensus Log P _{ow}
1	1.06	1.00	0.55	0.76	0.56	0.79
2	1.89	3.38	2.71	2.14	3.20	2.66
3	3.02	3.32	2.73	1.54	3.32	2.79
4	3.20	3.32	2.73	1.54	3.32	2.82
5	2.65	3.48	3.27	2.52	3.62	3.11
6	2.13	4.10	3.92	3.00	4.26	3.48
7	2.82	4.63	4.02	3.11	4.48	3.81
8	1.98	3.50	2.78	2.06	2.88	2.64
9	1.38	3.20	2.62	1.29	1.03	1.91
10	2.05	3.20	2.62	1.29	1.03	2.04

Table 5. Pharmacokinetics of the studied compounds

No.	GIA	Crossing the BBB	P-gp substrate	CYP1A2 inhibitor	CYP2C19 inhibitor	CYP2C9 inhibitor	CYP2D6 inhibitor	CYP3A4 inhibitor	Log K _p , cm/s
1	High	–	+	–	+	–	–	–	-7.31
2	High	–	+	+	+	+	–	–	-6.16
3	High	–	+	–	+	+	+	+	-6.57
4	High	–	+	–	+	+	+	+	-6.57
5	High	–	–	+	+	+	–	–	-6.20
6	High	–	–	+	+	+	–	–	-5.97
7	High	–	–	+	+	+	–	–	-5.69
8	High	–	+	–	+	+	–	+	-6.34
9	High	–	+	–	+	+	–	–	-6.56
10	High	–	–	+	+	+	–	–	-6.56

while compounds **3** and **8** also inhibited CYP2D6. In contrast, compound **1** showed no inhibitory effect on any of the studied isoenzymes.

Predicted skin permeability (Log K_p) values for most derivatives ranged from -5.69 cm/s to -7.31 cm/s, corresponding to low to moderate transdermal absorption potential. The lowest values were observed for compounds **3** and **4**, while the highest was recorded for compound **7**.

All investigated compounds complied with Lipinski's rule of five (L), confirming their potential suitability for oral administration. Additionally, all molecules met the criteria of the Ghose (G), Veber (V) and Egan (E) rules. Only compound **1** fully satisfied the Muegge (M) filter, whereas deviations were observed for the remaining derivatives, due to elevated molecular weight (>350 g/mol) and XLogP3 values above 3.5 (Table 6).

Predicted absolute oral bioavailability for all compounds is 0.55. The PAINS (Pan Assay Interference Compounds) filter revealed at least one alert in each investigated compound, associated with the indol-3-yl fragment. This synthon is characteristic of compounds with pronounced biological activity; however, it may also lead to nonspecific interactions in bioassays, thereby increasing the risk of false-positive results.

The Brenk filter identified potentially undesirable fragments from the perspective of chemical reactivity. For compounds **2–8**, a single alert was recorded, related to the presence of an imino fragment. Compounds **9** and **10** exhibited several warnings, including imino and nitro groups as well as O–N linkages, which may contribute to their toxicity or chemical instability. Compound **1** displayed two alerts, associated with acylhydrazine and hydrazine fragments, indicating possible reactivity and the need for further toxicological evaluation (Table 6).

Such alerts do not necessarily preclude a compound from further consideration; however, they underscore the necessity of cautious interpretation of its biological activity. During subsequent structural optimization, mitigation strategies may be employed, such as modification or replacement of the “problematic” fragments with less reactive analogues, introduction of electron-donating or electron-withdrawing substituents to stabilize the molecule, or the design of bioisosteres that preserve activity while reducing the risk of nonspecific effects. This approach allows the combination of high bioactivity with improved safety and reliability of bioassay results.

Molecular docking demonstrated that the 1,2,4-triazolo[1',5':1,6]pyrido[3,4-*b*]indole derivatives form stable complex-

Table 6. Drug-likeness of the studied compound series

No.	Filter					Alerts	
	L	G	V	I	M	PAINS	Brenk
1	+	+	+	+	+	1	2
2	+	+	+	+	–	1	1
3	+	+	+	+	–	1	1
4	+	+	+	+	–	1	1
5	+	+	+	+	–	1	1
6	+	+	+	+	–	1	1
7	+	+	+	+	–	1	1
8	+	+	+	+	–	1	1
9	+	+	+	–	–	1	3
10	+	+	+	–	–	1	3

Table 7. Intermolecular interaction energies of the studied compounds with COX-2

No.	E _{min}	No.	E _{min}	No.	E _{min}	No.	E _{min}	No.	E _{min}
1	-9.0	3	-9.1	5	-9.4	7	-8.1	9	-9.4
2	-8.9	4	-9.3	6	-9.5	8	-8.8	10	-9.4
Celecoxib	-13.4								

Table 8. Nature and types of interactions of the studied structures with COX-2

No.	Nature of amino acid residues
1	LEU A:532 (alkyl, π -alkyl), ALA A:528 (π - σ), VAL A:524 (alkyl, π -alkyl), LEU A:385 (alkyl, π -alkyl), LEU A:353 (alkyl, π -alkyl), VAL A:350 (alkyl, π -alkyl), MET A:523 (alkyl, π -alkyl), PHE A:519 (alkyl, π -alkyl), TRP A:388 (alkyl, π -alkyl)
2	VAL A:117 (π - σ), SER A:354 (C–H bond), ALA A:528 (alkyl, π -alkyl), HIS A:90 (alkyl, π -alkyl), VAL A:524 (π - σ), LEU A:353 (alkyl, π -alkyl)
3	ALA A:528 (alkyl, π -alkyl), GLU A:525 (π -anion), VAL A:350 (alkyl, π -alkyl), PHE A:519 (alkyl, π -alkyl), MET A:523 (C–H bond), ARG A:121 (π - σ), SER A:354 (C–H bond), VAL A:524 (alkyl, π -alkyl), VAL A:117 (alkyl, π -alkyl), LEU A:124 (alkyl, π -alkyl), HIS A:90 (alkyl, π -alkyl), TYR A:356 (C–H bond), LEU A:93 (alkyl, π -alkyl), VAL A:89 (alkyl, π -alkyl), TYR A:116 (alkyl, π -alkyl)
4	ALA A:528 (alkyl, π -alkyl), GLU A:525 (π -anion), SER A:354 (C–H bond), TYR A:356 (alkyl, π -alkyl), VAL A:524 (alkyl, π -alkyl), ARG A:121 (π - σ), HIS A:90 (alkyl, π -alkyl), VAL A:350 (alkyl, π -alkyl), LEU A:93 (alkyl, π -alkyl), VAL A:89 (π - σ), VAL A:117 (alkyl, π -alkyl), TYR A:116 (alkyl, π -alkyl)
5	VAL A:350 (alkyl, π -alkyl), ALA A:528 (π - σ), GLU A:525 (π -anion), PRO A:529 (alkyl, π -alkyl), LEU A:124 (alkyl, π -alkyl), ARG A:121 (π - σ), LEU A:532 (alkyl, π -alkyl), VAL A:117 (alkyl, π -alkyl), VAL A:89 (alkyl, π -alkyl), LEU A:93 (alkyl, π -alkyl), TYR A:116 (alkyl, π -alkyl)
6	TYR A:356 (intermolecular H-bond, π - π T-shaped), LEU A:353 (π - σ), VAL A:117 (alkyl, π -alkyl), SER A:354 (C–H bond), VAL A:350 (alkyl, π -alkyl), HIS A:90 (alkyl, π -alkyl), VAL A:524 (π - σ), ALA A:528 (alkyl, π -alkyl), ARG A:514 (π -cation)
7	VAL A:350 (π - σ), ALA A:528 (alkyl, π -alkyl), GLU A:525 (π -anion), ARG A:121 (alkyl, π -alkyl), VAL A:524 (alkyl, π -alkyl), LEU A:353 (alkyl, π -alkyl), TYR A:116 (alkyl, π -alkyl), VAL A:117 (alkyl, π -alkyl), LEU A:93 (alkyl, π -alkyl), VAL A:89 (alkyl, π -alkyl)
8	VAL A:89 (alkyl, π -alkyl), SER A:354 (C–H bond), VAL A:524 (π - σ), TYR A:116 (C–H bond), ALA A:528 (alkyl, π -alkyl), VAL A:350 (alkyl, π -alkyl), LEU A:353 (alkyl, π -alkyl), ALA A:517 (alkyl, π -alkyl)
9	VAL A:524 (C–H bond, π - σ), GLU A:525 (intermolecular interaction forces, π -anion), LEU A:353 (alkyl, π -alkyl), TYR A:356 (alkyl, π -alkyl), LEU A:93 (alkyl, π -alkyl), ALA A:528 (alkyl, π -alkyl), ARG A:121 (π - σ), VAL A:117 (alkyl, π -alkyl), SER A:120 (amide- π stacking)
10	VAL A:350 (π - σ), LEU A:532 (alkyl, π -alkyl), ALA A:528 (π - σ), PRO A:529 (alkyl, π -alkyl), LEU A:124 (alkyl, π -alkyl), GLU A:525 (π -anion), ARG A:121 (π - σ), LEU A:93 (alkyl, π -alkyl), TYR A:116 (alkyl, π -alkyl), VAL A:89 (alkyl, π -alkyl), VAL A:117 (alkyl, π -alkyl)

es with the active site of COX-2 ($E_{\min}$ ranging from -8.1 kcal/mol to -9.5 kcal/mol) (Table 7). The highest affinity was observed for compound 6 (-9.5 kcal/mol), with similar values recorded for compounds 4, 5, 9 and 10. For comparison, celecoxib exhibited a markedly lower binding energy (-13.4 kcal/mol).

Molecular docking revealed that the studied compounds establish a broad spectrum of stabilizing interactions with

the active site of the COX-2 enzyme. The residues most frequently involved in complex formation include ALA A:528, VAL A:524, VAL A:350, ARG A:121, GLU A:525, LEU A:353, TYR A:116, VAL A:117, LEU A:93, VAL A:89, and SER A:354 (Table 8). The interactions are predominantly hydrophobic (ALA, VAL, LEU), hydrogen-bonding, and electrostatic (ARG, GLU, SER, TYR), which collectively

Table 9. Intermolecular interaction energies of the studied structures with lanosterol 14 α -demethylase

No.	$E_{\min}$	No.	$E_{\min}$	No.	$E_{\min}$	No.	$E_{\min}$	No.	$E_{\min}$
1	-8.2	3	-9.3	5	-11.4	7	-9.8	9	-10.3
2	-11.1	4	-9.8	6	-10.5	8	-10.9	10	-10.6
Fluconazole	-10.9								

Table 10. Nature and types of interactions with lanosterol 14 α -demethylase

No.	Types of interactions and amino acid residues
1	LEU A:105 (π - σ), CYS A:394 (conventional H-bond), ALA A:256 (π - σ), ALA A:104 (alkyl, π -alkyl), LEU A:152 (alkyl, π -alkyl), VAL A:395 (alkyl, π -alkyl), LEU A:100 (alkyl, π -alkyl), PHE A:399 (π - π T-shaped)
2	THR A:260 (conventional H bond), LEU A:105 (π - σ), PRO A:320 (π -alkyl), ALA A:400 (π -alkyl), CYS A:394 (conventional H bond), ALA A:256 (π - σ), VAL A:395 (π - σ), LEU A:152 (π -alkyl), LEU A:100 (π -alkyl), ALA A:104(π -alkyl), PHE A:399 (π - π T-shaped)
3	LEU A:315 (alkyl, π -alkyl), ALA A:256 (C-H bond, π -donor H bond), LEU A:324 (π - σ), ALA A:400 (alkyl, π -alkyl), THR A:260 (C-H bond, π -donor H bond), PHE A:387 (alkyl, π -alkyl), PRO A:320 (alkyl, π -alkyl), CYS A:394 (C-H bond, π -donor H bond), THR A:264 (C-H bond, π -donor H bond), LEU A:321 (alkyl, π -alkyl), PHE A:83 (alkyl, π -alkyl), ARG A:96 (Conventional H bond)
4	LEU A:324 (alkyl, π -alkyl), ALA A:256 (C-H bond, π -donor H bond), LEU A:105 (π - σ), LEU A:321 (alkyl, π -alkyl), GLY A:396 (conventional H bond), ALA A:104 (alkyl, π -alkyl), LEU A:152 (alkyl, π -alkyl), CYS A:394 (C-H bond, π -donor H bond), LEU A:100 (alkyl, π -alkyl), PHE A:399 (π - π T-shaped), THR A:260 (C-H bond, π -donor H bond), ALA A:400 (alkyl, π -alkyl)
5	PRO A:320 (alkyl, π -alkyl), THR A:260 (π - σ), LEU A:321 (conventional H bond), ALA A:256 (π - σ), LEU A:152 (alkyl, π -alkyl), PRO A:386 (halogen (Fluorine)), CYS A:394 (alkyl, π -alkyl), VAL A:395 (alkyl, π -alkyl), GLY A:396 (π - σ), LEU A:105 (alkyl, π -alkyl), PHE A:399(π - π T-shaped), ARG A:96 (alkyl, π -alkyl), LEU A:100 (alkyl, π -alkyl)
6	SER A:261 (conventional H bond), ALA A:256 (conventional H bond), CYS A:394 (conventional H bond), PHE A:387 (alkyl, π -alkyl), GLY A:396 (C-H bond), LEU A:321 (π - σ), PRO A:320 (π - σ), THR A:260 (alkyl, π -alkyl), LEU A:324 (alkyl, π -alkyl), LEU A:315(alkyl, π -alkyl)
7	HIS A:259 (π - π T-shaped, π - π stacked), LEU A:321 (alkyl, π -alkyl), LEU A:324 (π - σ), VAL A:434 (alkyl, π -alkyl), MET A:79 (alkyl, π -alkyl), PHE A:78 (π - π T-shaped, π - π Stacked), TYR A:76 (π - σ , alkyl, π -alkyl), LEU A:100 (alkyl, π -alkyl), ALA A:256 (alkyl, π -alkyl), CYS A:394 (conventional H bond), VAL A:395 (alkyl, π -alkyl)
8	ALA A:256 (C-H bond), PHE A:387 (alkyl, π -alkyl), PRO A:320 (alkyl, π -alkyl), LEU A:315 (alkyl, π -alkyl), ALA A:400 (alkyl, π -alkyl), THR A:260 (C-H bond), CYS A:394 (π -S), LEU A:321 (π - σ), TYR A:76 (π - π T-shaped), MET A:79 (alkyl, π -alkyl), SER A:261 (C-H bond), THR A:264 (conventional H bond), VAL A:395 (alkyl, π -alkyl)
9	ARG A:96 (π -donor H bond), LEU A:321 (π -alkyl), TYR A:76 (π -cation), VAL A:395(π -alkyl), PHE A:78 (π - π T-shaped), PHE A:255 (π -alkyl), ALA A:256 (π -alkyl), HIS A:259 (π -alkyl)
10	ALA A:256 (π - σ), GLY A:396 (C-H bond, π -donor H bond), CYS A:394 (π -S), LEU A:324 (alkyl, π -alkyl), LEU A:321 (π - σ), PRO A:320 (alkyl, π -alkyl), ALA A:400 (alkyl, π -alkyl), THR A:260 (C-H bond, π -donor H bond), PHE A:387 (π - π T-shaped, amide- π stacked), GLY A:388 (van der Waals)

stabilize the ligand within the hydrophobic pocket of COX-2. This interaction pattern is consistent with published data, according to which alanine, leucine, tyrosine and valine residues actively participate in binding with inhibitors in the COX-2 hydrophobic pocket. Such a binding mode is characteristic of known COX-2 inhibitors and further supports the relevance of the obtained findings [1]. Based on the number of predicted interactions, compounds **1**, **3–5**, **7** and **9** were the most prominent, suggesting high stability of the respective complexes. Conversely, compounds **2** and **6** exhibited fewer contacts but compensated through the presence of specific interactions, such as hydrogen bonds or π -cation interactions (*Table 8*).

The investigated compounds formed stable complexes with lanosterol 14 α -demethylase ($E_{\min}$ -8.2 kcal/mol to -11.4 kcal/mol). The highest binding affinity was observed for compound **5** (-11.4 kcal/mol), surpassing fluconazole (-10.9 kcal/mol); comparable values were obtained for compounds **2**, **6** and **8–10**. The remaining compounds demonstrated moderate affinity (-8.2 kcal/mol to -9.8 kcal/mol) (*Table 9*).

The primary types of interactions between the derivatives and the active site of lanosterol 14 α -demethylase (CYP51) were hydrophobic contacts (alkyl, π -alkyl, π - σ), which pre-

dominated in most complexes involving LEU A:321, LEU A:324, LEU A:315, LEU A:152, ALA A:256, VAL A:395 and adjacent residues (*Table 10*). A significant number of compounds also formed aromatic interactions (π - π stacking, T-shaped) with PHE A:78, PHE A:399, TYR A:76, PHE A:387 and HIS A:259, as well as hydrogen bonds with CYS A:394, SER A:261, THR A:260, ARG A:96, and other amino acids. Specific interactions (π -cation, π -S, halogen bond, amide- π stacking, van der Waals interactions) further contributed to the energetic profile of individual complexes. The residues most frequently involved in intermolecular interactions were ALA A:256, LEU A:321, LEU A:324, VAL A:395, CYS A:394 and PHE A:399, forming the functional core of the active site. The most interaction-rich profiles were observed for compounds **2**, **5**, **8** and **10**, with compound **5** exhibiting the greatest diversity of contacts, consistent with its lowest binding energy (-11.4 kcal/mol).

Molecular docking of the 1,2,4-triazolo[1',5':1,6]pyrido[3,4-*b*]indole derivatives to the active site of *E. coli* peptide deformylase (PDF) revealed the formation of stable complexes with $E_{\min}$ ranging from -6.7 kcal/mol to -7.9 kcal/mol (*Table 11*). The highest binding affinities were observed for

Table 11. Intermolecular interaction energies of the studied compounds with *E. coli* peptide deformylase

No.	E _{min}	No.	E _{min}	No.	E _{min}	No.	E _{min}	No.	E _{min}
1	-7.3	3	-7.1	5	-7.8	7	-7.6	9	-7.8
2	-7.4	4	-6.7	6	-6.9	8	-7.9	10	-6.8
Actinonin	-6.7								

Table 12. Nature and types of interactions of the studied compounds with amino acid residues of *E. coli* peptide deformylase

No.	Types of interactions and amino acid residues
1	ILE B:93 (conventional H bond), CYS B:90 (conventional H bond), PRO B:94(π-donor H bond, C-H bond), ARG B:97 (π-anion, π-cation), LEU B:91 (alkyl, π-alkyl), GLU B:95 (π-donor H bond, C-H bond), HIS B:7 (alkyl, π-alkyl), GLU B:41 (π-anion, π-cation)
2	GLY B:89 (C-H bond), ARG B:97 97 (conventional H bond, π-cation), ILE B:44 (π-σ), PRO B:94 (alkyl, π-alkyl), LEU B:91 (alkyl, π-alkyl)
3	GLY B:89 (C-H bond), ILE B:44 (π-σ, π-alkyl), ARG B:97 (π-cation).
4	GLU B:95 (C-H bond), PRO B:94 (alkyl, π-alkyl), GLU B:41(π-anion), ARG B:97 (π-cation), ILE B:44 (alkyl, π-alkyl), HIS B:7 (alkyl, π-alkyl)
5	GLU B:41 (π-donor H bond, C-H bond), GLY B:89 (π-donor H bond, C-H bond), GLU B:95 (π-donor H bond, C-H bond), ARG B:97 (conventional H bond, π-cation), ILE B:44 (π-σ, π-alkyl)
6	ARG B:97(conventional H bond, π-cation), ILE B:44 (alkyl), GLY B:89 (conventional H bond)
7	ILE B:44 (π-σ), ARG B:97 (conventional H bond, π-cation), GLY B:89 (π-donor H bond, C-H bond), LEU B:125 (alkyl), ILE B:86 (alkyl), LEU B:91 (alkyl), PRO B:94 (alkyl), GLU B:95 (π-donor H bond, C-H bond)
8	CYS B:90 (conventional H bond), GLU B:95 (conventional H bond, π-donor H bond), GLU B:41 (π-anion), PRO B:94 (π-alkyl), ARG B:97 (conventional H bond), LEU B:91 (π-alkyl)
9	GLU B:95 (conventional H bond), GLN B:96 (conventional H bond), CYS B:90 (conventional H bond), ILE B:44 (π-σ, π-alkyl), LEU B:91 (π-alkyl)
10	GLU B:41 (π-donor H bond, C-H bond), GLY B:89 (π-donor H bond, C-H bond), ILE B:44 (π-σ), ARG B:97 (conventional H bond, π-cation)

compounds **8** (-7.9 kcal/mol), **5** and **9** (-7.8 kcal/mol), exceeding that of the reference inhibitor actinonin (-6.7 kcal/mol). Compounds **1–3** and **7** demonstrated moderate affinity (-7.1 kcal/mol to -7.6 kcal/mol), while compounds **4**, **6** and **10** exhibited E_{min} values (-6.7 kcal/mol to -6.9 kcal/mol) comparable to the reference molecule.

Molecular docking with *E. coli* PDF demonstrated the formation of stable complexes through a broad spectrum of non-covalent interactions, predominantly hydrogen bonds, π-interactions (π-σ, π-alkyl, π-cation, π-donor, π-anion), and hydrophobic contacts (Table 12). The residue ARG B:97 played a key role in complex stabilization, participating in both π-cation and hydrogen bonding interactions, alongside ILE B:44, GLU B:95, GLY B:89, LEU B:91, PRO B:94, CYS B:90 and GLU B:41. Compound **1** exhibited the most diverse interaction profile (π-σ, π-cation, H-bonds, alkyl), consistent with its high binding affinity. Compounds **5–7** formed numerous hydrogen bonds with CYS B:90, GLU B:95 and GLN B:96, whereas the remaining structures (**2–4**, **6**, **10**) displayed a more limited range of interactions but maintained complex stability through π- and hydrogen-bonding interactions with key residues.

Molecular docking with *S. aureus* PDF demonstrated higher binding affinities for all studied compounds compared to the reference inhibitor actinonin (-6.7 kcal/mol). The lowest binding energy (-8.8 kcal/mol) was observed for compound **5**, while compounds **8–10** exhibited similar values (-8.5 kcal/mol to -8.4 kcal/mol). Compounds **1–4** and **7** displayed binding energies of -7.6 kcal/mol to -8.3 kcal/mol, whereas compound

6 showed the lowest affinity among the studied derivatives (-7.5 kcal/mol), yet still exceeded that of actinonin (Table 13).

Molecular docking with *S. aureus* peptide deformylase demonstrated that all studied compounds form multiple non-covalent contacts with active site amino acid residues, resulting in high binding affinity and potential biological activity (Table 14). The primary interactions are hydrophobic contacts (alkyl and π-alkyl) with VAL A:59, VAL A:151, LEU A:105, LEU A:112 and PRO A:78, as well as T-shaped π-π interactions with HIS A:154. Hydrogen bonds (TYR A:147, SER A:57, ARG A:56, GLY A:110) and electrostatic interactions, including π-anion/π-cation contacts with GLU A:185, play an important role in enhancing specificity. Halogen interactions were also observed for certain compounds (e. g., compound **6**).

Molecular docking of the studied derivatives with anaplastic lymphoma kinase (ALK) demonstrated their ability to form stable complexes with the enzyme's active site. Although none of the compounds exceeded the binding affinity of the reference inhibitor crizotinib (-9.4 kcal/mol), the closest in binding energy were compounds **2**, **5** and **10** (-8.7 kcal/mol to -8.9 kcal/mol), as well as **6** and **9** (-8.6 kcal/mol) (Table 15). The remaining structures exhibited moderate affinity (-7.5 kcal/mol to -8.1 kcal/mol).

Docking analysis with the ALK active site demonstrated the formation of ligand-receptor complexes through a broad spectrum of interactions (Table 16). The primary interactions are hydrophobic contacts (alkyl and π-alkyl) with LEU A:1122, LEU A:1256, LEU A:1196, ALA A:1148, VAL

Table 13. Intermolecular interaction energies of the studied compounds with peptide deformylase (*S. aureus*)

No.	E_{min}	No.	E_{min}	No.	E_{min}	No.	E_{min}	No.	E_{min}
1	-8.1	3	-7.6	5	-8.8	7	-8.3	9	-8.5
2	-8.2	4	-7.8	6	-7.5	8	-8.4	10	-8.4
Actinonin	-6.7								

Table 14. Nature and types of interactions of the studied compounds with amino acid residues of *S. aureus* peptide deformylase

No.	Types of interactions and amino acid residues
1	TYR A:147 (conventional H bond), VAL A:151 (π - σ), LEU A:112 (alkyl, π -alkyl), ARG A:56 (alkyl, π -alkyl), VAL A:59 (alkyl, π -alkyl)
2	SER A:57 (conventional H bond), LEU A:112 (π -alkyl), GLU A:185 (π -anion), VAL A:151 (π -alkyl), VAL A:59 (π -alkyl), LEU A:105 (π -alkyl)
3	HIS A:154 (π - π T-shaped), VAL A:151 (alkyl, π -alkyl), LEU A:105 (alkyl, π -alkyl), PRO A:78 (alkyl, π -alkyl), VAL A:59 (alkyl, π -alkyl), GLU A:185 (C-H bond, π -anion), SER A:57 (conventional H bond)
4	GLY A:58 (C-H bond), VAL A:59 (π - σ), HIS A:154 (π - π T-shaped), VAL A:151 (alkyl, π -alkyl), ILE A:150 (alkyl, π -alkyl), LEU A:112 (alkyl, π -alkyl), ARG A:56 (alkyl, π -alkyl), LEU A:105 (alkyl, π -alkyl)
5	VAL A:151 (π -alkyl), GLU A:185 (attractive charge), LEU A:105 (π -alkyl), ARG A:56 (conventional H bond, π -anion), LEU A:112 (π -alkyl)
6	GLU A:185 (halogen (Fluorine)), GLY A:110 (π -donor H bond), HIS A:154 154 (π - π T-shaped), VAL A:151 (π -alkyl)
7	VAL A:151 (π -alkyl), PRO A:78 (π -alkyl), TYR A:147 (conventional H bond), HIS A:154 (π - π T-shaped), GLU A:185 (attractive charge), VAL A:59 (π -alkyl)
8	ILE A:150 (C-H bond), GLY A:58 (C-H bond), HIS A:154 (π - σ), GLU A:185 (attractive charge), LEU A:112 (π -alkyl), VAL A:59 (π -alkyl), ARG A:56 (conventional H bond)
9	HIS A:154 (π -donor H bond), VAL A:59 (π -alkyl), GLU A:185 (π -anion), VAL A:151 (π -alkyl), LEU A:112 (π -alkyl), SER A:57 (conventional H bond), LEU A:105 (π -alkyl)
10	LEU A:105 (π -alkyl), GLU A:185 (π -cation), LEU A:112 (π -alkyl), VAL A:151 (C-H bond, π -donor H Bond), ARG A:56 (conventional H Bond, attractive charge), HIS A:154 (C-H bond, π -donor H Bond)

Table 15. Intermolecular interaction energies of the studied compounds with ALK

No.	E_{min}	No.	E_{min}	No.	E_{min}	No.	E_{min}	No.	E_{min}
1	-7.5	3	-8.1	5	-8.7	7	-7.9	9	-8.6
2	-8.9	4	-7.9	6	-8.6	8	-8.0	10	-8.7
Crizotinib	-9.4								

Table 16. Nature and types of interactions with ALK

No.	Types of interactions and amino acid residues
1	LEU A:1256 (π - σ), VAL A:1130 (alkyl, π -alkyl), ARG A:1253 (alkyl, π -alkyl), ASP A:1270 (attractive charge, π -cation), LEU A:1122 (alkyl, π -alkyl), LYS A:1150 (attractive charge, π -cation)
2	ASP A:1203 (attractive charge, conventional H bond), LEU A:1256 (π -alkyl), ALA A:1148 (π -alkyl), LEU A:1122 (π - σ), VAL A:1130 (π -alkyl)
3	ASP A:1203 (salt bridge, conventional H bond), LEU A:1122 (C-H bond), ALA A:1148 (π -alkyl), LEU A:1256 (π - σ), VAL A:1130 (π -alkyl)
4	LEU A:1196 (alkyl, π -alkyl), VAL A:1130 (alkyl, π -alkyl), ASP A:1203 (attractive charge), LEU A:1256 (π - σ), ALA A:1148 (alkyl, π -alkyl), GLY A:1202 (C-H bond), ASN A:1254 (C-H bond), LEU A:1122 (alkyl, π -alkyl)
5	LEU A:1122 (conventional H bond), ASP A:1203 (attractive charge, π -anion), ASP A:1270 (attractive charge, π -anion), ASN A:1254 (halogen (fluorine)), VAL A:1130 (π -alkyl), GLY A:1269 (halogen (fluorine)), LEU A:1256 (π -alkyl), ALA A:1148 (π -alkyl)
6	ARG A:1253 (C-H bond, halogen (fluorine)), ALA A:1148 (π -alkyl), ASP A:1270 (π -anion), LEU A:1256 (π - σ), VAL A:1130 (π -alkyl)
7	ASP A:1203 (attractive charge, conventional H bond), LEU A:1122 (conventional H bond, π - σ , alkyl, π -alkyl), ARG A:1253 (alkyl, π -alkyl), LEU A:1196 (alkyl, π -alkyl), ALA A:1148 (alkyl, π -alkyl), VAL A:1130 (alkyl, π -alkyl), LEU A:1256 (alkyl, π -alkyl)
8	ASP A:1203 (attractive charge, π -anion), VAL A:1130 (π - σ), LEU A:1196 (π - σ), LYS A:1150 (alkyl, π -alkyl), ALA A:1148 (alkyl, π -alkyl), LEU A:1122 (alkyl, π -alkyl), LEU A:1256 (alkyl, π -alkyl), MET A:1199 (C-H bond), ASP A:1270 (attractive charge, π -anion), ALA A:1126 (alkyl, π -alkyl)
9	ASP A:1203 (attractive charge, π -anion), LEU A:1122 (π -alkyl), ASP A:1270 (attractive charge, π -anion), LEU A:1256 (π -alkyl), ALA A:1148 (π -alkyl), VAL A:1130 (π -alkyl)
10	LEU A:1256 (π - σ), VAL A:1130 (alkyl, π -alkyl), ARG A:1253 (alkyl, π -alkyl), ASP A:1270 (attractive charge, π -cation), LEU A:1122 (alkyl, π -alkyl), LYS A:1150 (attractive charge, π -cation)

A:1130 and ARG A:1253, which stabilize the molecules within the protein's hydrophobic pocket. Electrostatic and π -anion interactions with ASP A:1203 and ASP A:1270 play a significant role and are characteristic for most compounds (2, 3, 5, 7–9). Additional H-bonds were observed for compounds 2, 3, 5 and 7 (ASP A:1203, LEU A:1122, ASN A:1254), while compounds 5, 6 and 8 exhibited halogen and π - σ interactions (LEU A:1256, VAL A:1130). The most promising derivatives were 2, 5, 8 and 9, forming an extensive network of specific and non-specific contacts, indicative of their high potential as ALK inhibitors.

Discussion

According to the results of the comparative *in silico* analysis, the toxicological profile of the 1,2,4-triazolo[1',5':1,6]pyrido[3,4-*b*]indole derivatives is largely determined by the electronic properties and the position of substituents in the benzyldene fragment. Halogenated derivatives (5–7) exhibit lower acute toxicity in warm-blooded animals but higher ecotoxicity, likely due to their lipophilicity and tendency for bioaccumulation. Methoxy-substituted derivatives (3, 4) showed intermediate toxicity, whereas nitro-substituted compounds (9, 10) pose a higher risk to warm-blooded organisms, consistent with the known effects of nitro groups on biological activity. Compound 8 combines moderate toxicity for warm-blooded organisms with low toxicity for aquatic species, attributable to the hydrophilicity of the tertiary amine, while the unsubstituted compound 1 demonstrates the highest safety profile, despite a positive mutagenicity prediction. Overall, halogenation reduces toxicity for warm-blooded animals but increases ecological risk; electron-donating groups ($-\text{OCH}_3$, $-\text{N}(\text{CH}_3)_2$) reduce both types of toxicity; nitro-groups increase risk for both warm-blooded organisms and ecosystems.

ADME analysis indicated that most of the investigated derivatives comply with key pharmacokinetic parameters. Compounds with lower molecular weight and limited conformational flexibility (1, 2, 5–7) potentially exhibit better bioavailability and BBB permeability, whereas more polar derivatives (3, 4, 10) may have limited permeability but enhanced selectivity toward protein targets. Limited solubility of most structures may restrict their bioavailability; compound 1 stands out with the most favorable combination of solubility and pharmacokinetic properties. Excessive lipophilicity of certain derivatives (6, 7) may promote bioaccumulation, while the hydrophilicity of compound 1 limits passive absorption.

High predicted gastrointestinal absorption supports the suitability of these compounds for oral administration, whereas low transdermal permeability indicates limited potential for transdermal formulations. Observed substrate activity toward P-glycoprotein (P-gp) and inhibition of CYP3A4 and CYP2D6 suggest potential drug–drug interactions, whereas the absence of such activity in compound 1 is advantageous.

All derivatives demonstrate an acceptable drug-likeness profile, conforming to Lipinski's rules as well as additional criteria, although deviations from the Muegge filter indicate potential risks related to lipophilicity and solubility. Predict-

ed oral bioavailability (0.55) is adequate; however, PAINS and Brenk alerts highlight the need for further toxicological evaluation, particularly for compounds 1, 9 and 10.

Molecular docking showed that the investigated structures can potentially bind stably to the active sites of multiple targets. For COX-2, all compounds demonstrate moderate activity, with compound 6 exhibiting the lowest binding energy, while compounds 4, 5, 9 and 10 also appear promising. In the case of CYP51, compounds 2, 5, 8 and 10 are notable, displaying binding energies comparable to fluconazole, indicating potential as antifungal agents.

Docking with *E. coli* PDF confirmed high affinity for all derivatives, with compounds 5, 8 and 9 surpassing actinonin in complex stability. ARG B:97 plays a key role in ligand anchoring, complemented by hydrophobic and electrostatic interactions from surrounding residues. A similar trend is observed for *S. aureus* PDF, where compounds 5, 8–10 outperform the reference inhibitor, highlighting their antimicrobial potential.

For ALK kinase, compounds 2, 5, 6, 9 and 10 show affinity levels comparable to crizotinib, suggesting potential as antitumor agents. Although the reference drug exhibits more favorable energetic characteristics, the identified lead structures may serve as a basis for further structural optimization to enhance specificity and efficacy.

Conclusions

1. The conducted *in silico* modeling demonstrated that the 1,2,4-triazolo[1',5':1,6]pyrido[3,4-*b*]indole derivatives possess a favorable toxicological and pharmacokinetic profile, comply with drug-likeness criteria, and exhibit high predicted gastrointestinal absorption with limited central nervous system penetration.

2. Molecular docking confirmed their significant potential as inhibitors of COX-2, CYP51, peptide deformylases and ALK kinase, with several compounds showing binding affinities comparable to or exceeding those of reference inhibitors.

3. These findings highlight the promise of these derivatives as multitarget drug candidates with antibacterial, antitumor, and anti-inflammatory activities, supporting their further structural optimization and preclinical investigation.

Funding

The study was performed without financial support.

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

Конфлікт інтересів: відсутній.

Information about the authors:

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

ORCID ID: 0000-0002-0421-5303

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

ORCID ID: 0000-0001-9696-221X

Відомості про авторів:

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



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

References

- Elrashedy A, Ibrahim NE, Abo-Salem H, Elaasser MM, El-Sawy ER. Design, synthesis, and molecular modeling of new 1,2,4-triazole-containing indole compounds as aromatase antagonists for the treatment of breast cancer. *Bioorg Chem.* 2025;163:108677. doi: [10.1016/j.bioorg.2025.108677](https://doi.org/10.1016/j.bioorg.2025.108677)
- Rohilla S, Goyal G, Berwal P, Mathur N. A Review on Indole-triazole Molecular Hybrids as a Leading Edge in Drug Discovery: Current Landscape and Future Perspectives. *Curr Top Med Chem.* 2024;24(18):1557-88. doi: [10.2174/0115680266307132240509065351](https://doi.org/10.2174/0115680266307132240509065351)
- Berwal P, Rohilla S, Mathur N, Rani K. Synthesis, Molecular Docking, and Biological Evaluation of Novel Indole-triazole Conjugates. *Curr Drug Discov Technol.* 2024;21(6):e120324227917. doi: [10.2174/0115701638295739240222074426](https://doi.org/10.2174/0115701638295739240222074426)
- Mahmoud E, Abdelhamid D, Mohammed AF, Almarhoon ZM, Bräse S, Youssif BG, et al. Design, Synthesis, and Antiproliferative Activity of Novel Indole/1,2,4-Triazole Hybrids as Tubulin Polymerization Inhibitors. *Pharmaceuticals (Basel).* 2025;18(2):275. doi: [10.3390/ph18020275](https://doi.org/10.3390/ph18020275)
- Pravin NJ, Kavalapure RS, Alegaon SG, Gharage S, Ranade SD. Indoles as promising Therapeutics: A review of recent drug discovery efforts. *Bioorg Chem.* 2025;154:108092. doi: [10.1016/j.bioorg.2024.108092](https://doi.org/10.1016/j.bioorg.2024.108092)
- Shcherbyna R, Panasenکو O, Polonets O, Nedorezaniuk N, Duchenko M. Synthesis, antimicrobial and antifungal activity of ylidenhydrazides of 2-((4-R-5-R₁-4H-1,2,4-triazol-3-yl)thio)acetaldehydes. *Journal of Faculty of Pharmacy of Ankara University.* 2021;45(3):504-14. doi: [10.33483/jfpau.939418](https://doi.org/10.33483/jfpau.939418)
- Dovbnia DV, Kaplaushenko AH, Frolova YS. A study of hypoglycemic activity of acids and salts containing 1,2,4-triazole. *Ceska Slov Farm.* 2023;72:113-24. <https://www.prolekare.cz/casopisy/ceska-slovenska-farmacie/2023-3-11/studium-hypoglykemické-aktivity-kyseliny-a-soli-obsahujících-1-2-4-triazol-135087/>
- Safonov A. Method of synthesis novel N'-substituted 2-((5-(thiophen-2-ylmethyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)thio)acetohydrazides. *Journal of Faculty of Pharmacy of Ankara University.* 2020;44(2):242-52. doi: [10.33483/jfpau.580011](https://doi.org/10.33483/jfpau.580011)
- Gotsulya A, Fedotov S, Zynych O, Trofimova T, Brytanova T. Synthesis and properties of S-alkyl 4-(4-chlorophenyl)-5-(pyrrole-2-yl)-1,2,4-triazole-3-thiol derivatives. *Journal of Faculty of Pharmacy of Ankara University.* 2023;47(3):1020-32. doi: [10.52794/hujpharm.1011368](https://doi.org/10.52794/hujpharm.1011368)
- Karpenko Y, Hunchak Y, Gutij B, Hunchak A, Parchenko M, Parchenko V. Advanced research for physico-chemical properties and parameters of toxicity piperazinium 2-((5-(furan-2-yl)-4-phenyl-4H-1,2,4-triazol-3-yl)thio)acetate. *ScienceRise: Pharmaceutical Science.* 2022;2(36):18-25. doi: [10.15587/2519-4852.2022.255848](https://doi.org/10.15587/2519-4852.2022.255848)
- Demchenko S, Lesyk R, Yadlovskiy O, Holota S, Yarmoluk S, Tsyhanov S, et al. Fused triazole-azepine hybrids as potential non-steroidal antiinflammatory agents. *Scientia Pharmaceutica.* 2023;91(2):26. doi: [10.3390/scipharm91020026](https://doi.org/10.3390/scipharm91020026)
- Toxicity Estimation Software Tool (TEST) [Internet]. US EPA. 2020 [cited 2025 Sep19]. Available from: <https://www.epa.gov/comptox-tools/toxicity-estimation-software-tool-test>
- Ahmadi M, Bekeschus S, Weltmann KD, von Woedtke T, Wende K. Non-steroidal anti-inflammatory drugs: recent advances in the use of synthetic COX-2 inhibitors. *RSC Med Chem.* 2022;13(5):471-96. doi: <https://doi.org/10.1039/d1md00280e>
- Biovia. Discovery Studio Visualizer, v 19.1.0.18287 [Software]. 2019 [cited 2025 Sep19]. Available from: <https://www.3ds.com/products/biovia>
- ChemAxon. MarvinSketch, Version 6.3.0 [Software]. 2015 [cited 2025 Sep19]. Available from: <http://www.chemaxon.com>
- Worldwide Protein Data Bank. Protein Data Bank (PDB) [Database]. [cited 2025 Sep19]. Available from: <http://www.pdb.org>



Relationship of antimicrobial and antioxidant activities with biologically active compounds in blackberry leaf extracts

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

¹National University of Pharmacy, Kharkiv, Ukraine,

²I. Mechnikov Institute of Microbiology and Immunology National Academy of Medical Sciences of Ukraine, Kharkiv

A – research concept and design; B – collection and/or assembly of data; C – data analysis and interpretation; D – writing the article;

E – critical revision of the article; F – final approval of the article

Infectious diseases are an important problem worldwide for medicine and pharmacy. The search for natural antibacterial agents has gained significant interest recently, driven by the growing concerns over antibiotic resistance and the desire for natural alternatives. Blackberry leaf, known for their rich nutritional profile and high antioxidant content, have attracted attention for their potential antibacterial properties. Understanding the antibacterial potential of blackberries could provide insights into their use in natural medicine and food preservation.

The aim of work was to study a correlation between antimicrobial and antioxidant activities with biologically active compounds in blackberry leaf extracts.

Materials and methods. The spectrophotometric method was applied for quantification of the total amount of biologically active compounds. The antiradical activity of obtained blackberry leaf extracts was determined with the potentiometric method; antimicrobial activity was estimated by the “well” method.

Results. Results demonstrate that the highest amount of polyphenols, catechins, flavonoids were 3.72 %, 1.88 % and 1.48 % in 60 % EtOH extract, respectively. The organic acids were dominant in the aqueous extract (1.96 %). The most potent antioxidant property possessed 60 % EtOH extract of blackberry leaf (204.68 mmol-equiv./m_{dry res.}). The blackberry leaf extracts showed antimicrobial effects against *Staphylococcus aureus*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Escherichia coli*, *Bacillus subtilis*, *Proteus vulgaris*, and *Candida albicans*. Statistical analysis revealed a highly significant interdependence between the concentration of catechins, the magnitude of antioxidant activity, and the strength of the antimicrobial effect against the tested microorganisms (*S. aureus*, *P. vulgaris*, *P. aeruginosa*, and *C. albicans*).

Conclusions. These findings show the great potential of blackberry extracts in the development and creation of new medicines with antimicrobial, antioxidant effects that are not inferior to the action of synthetic analogues.

Keywords: blackberry, leaf, correlation, biologically active compounds, antioxidant effect, antimicrobial effect.

Current issues in pharmacy and medicine: science and practice. 2025;18(3):264-270

Зв'язок антимікробної та антиоксидантної активності з біологічно активними сполуками в екстрактах листя ожини

A. O. Марченко, М. А. Комісаренко, О. Ю. Маслов, Т. П. Осолодченко, С. В. Колісник

Інфекційні захворювання залишаються складною проблемою для медицини та фармацевтики в усьому світі. Пошук природних антибактеріальних засобів останніми роками є актуальним, що обґрунтовано поширенням стійкості до антибіотиків і прагненням до використання природних альтернатив. Листя ожини, відоме завдяки багатому поживному профілю та високому вмісту антиоксидантів, є об'єктом наукових досліджень завдяки потенційним антибактеріальним властивостям. Вивчення антибактеріального потенціалу ожини може відкрити шляхи до її використання в натуральній медицині та консервуванні харчових продуктів.

Мета роботи – вивчення кореляції між антимікробною та антиоксидантною активністю біологічно активних сполук в екстрактах листя ожини.

Матеріали і методи. Для кількісного визначення сумарного вмісту біологічно активних сполук застосовано спектрофотометричний метод. Антиоксидантну активність отриманих екстрактів листя ожини визначено потенціометричним методом. Антимікробну активність оцінено методом дифузії препарату в агар за допомогою методу «лунок».

Результати. Результати дослідження дали змогу визначити, що найбільша кількість поліфенолів, катехинів і флавоноїдів становила 3,72 %, 1,88 % та 1,48 % у 60 % етанольному екстракті відповідно. Органічні кислоти переважали у водному екстракті (1,96 %). Найсильнішу антиоксидантну властивість мав 60 % етанольний екстракт листя ожини (204,68 ммоль-екв./m_{сух. реч.}). Екстракти листя ожини характеризувалися антимікробною дією проти *Staphylococcus aureus*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Escherichia coli*, *Bacillus*

ARTICLE INFO



UDC 615.322:581.711/712:615.451.1.015.11

DOI: 10.14739/2409-2932.2025.3.338363

Current issues in pharmacy and medicine: science and practice. 2025;18(3):264-270

Keywords: blackberry, leaf, correlation, biologically active compounds, antioxidant effect, antimicrobial effect.

Received: 29.07.2025 // Revised: 15.09.2025 // Accepted: 24.09.2025

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

subtilis, *Proteus vulgaris* та *Candida albicans*. Виявлено дуже високу кореляцію між загальним вмістом катехінів, антиоксидантною активністю та антимікробним ефектом проти *S. aureus*, *P. vulgaris*, *P. aeruginosa* та *C. albicans*.

Висновки. Результати дослідження дали підстави зробити висновок про високий потенціал екстрактів ожини під час розроблення та створення нових лікарських засобів з антимікробною та антиоксидантною діями, що не поступається ефектам синтетичних аналогів.

Ключові слова: ожина, лист, кореляція, біологічно активні сполуки, антирадикальний ефект, антимікробний ефект.

Актуальні питання фармацевтичної і медичної науки та практики. 2025. Т. 18, № 3(49). С. 264-270

According to international medical statistics, approximately 14 million people worldwide die annually as a result of microbial infections. The global mortality rate from bacterial infections is estimated at 100 deaths per 100,000 individuals. Of the 8 million annual deaths attributed to bacterial pathogens, nearly half are caused by *Pseudomonas aeruginosa*, *Klebsiella pneumoniae*, *Streptococcus pneumoniae*, *Escherichia coli*, and *Staphylococcus aureus* [1].

Among these pathogens, *S. aureus* represents the leading cause of infection-related mortality. The situation is further exacerbated by the increasing prevalence of bacterial resistance to commonly used antibiotics, which significantly complicates therapeutic strategies, prolongs treatment duration, and elevates healthcare costs [2].

Consequently, the identification and development of novel antimicrobial agents, particularly those derived from natural sources, is of critical importance in contemporary biomedical research. Thousands of natural compounds were shown antimicrobial effects against Gram-negative, Gram-positive strains [3]. Natural compounds have several advantages over synthetic compounds: high efficiency, minimal side effects and low cost of the production method. Furthermore, natural compounds, particularly catechin derivatives, exhibit significant antimicrobial properties, a feature of considerable importance in the management of infectious diseases [4].

The perspective source of catechins was the chosen blackberry leaf. Blackberry (*Rubus fruticosus* L.) – a shrub of the *Rosacea* family. The distribution area is Europe, North America, Asia [5]. The primary phytoconstituents identified in blackberry leaf include ellagitannins, flavan-3-ols such as catechin, flavonols like rutin and quercetin, and hydroxycinnamic acids, notably caffeic acid [6].

There is a lot of research about investigating pharmacological activity of blackberry leaf extracts. It is known that blackberry leaf extracts, possess: anti-inflammatory, antimicrobial, anti-diabetic, and anticancer effects. Besides, in folk medicine blackberry leaf are traditionally applied to treat fever, infections, diabetes, and liver diseases [7]. In our view, the blackberry is a perspective for the development of new antimicrobial, and antioxidant pharmaceuticals.

There is a lot of scientific research about determining the level of antioxidant activity of blackberry leaf extracts [8,9]. However, there is no date about assessing antioxidant / antimicrobial activity and its correlation with the content of biologically active substances (BAS) by the potentiometric method.

Aim

The aim of the work was to study a correlation between antimicrobial and antioxidant activities with biologically active compounds in blackberry leaf extracts.

Materials and methods

Blackberry leaves were gathered in 2021 throughout the May – June in the district of the community of Ternova, Kharkiv region.

Six samples of 25.0 g (precise mass sample) of blackberry leaves had the size of particles 1–2 mm. The extraction was conducted with distilled water, 20 %, 40 %, 60 %, 96 % ethanol at 80 °C within 1 hour with a condenser, with a ratio raw material / solvent – 1/10. The extraction process was performed duplicate to ensure exhaustive extraction of all bioactive compounds. The resulting filtrates were then combined and concentrated using rotary evaporation under reduced pressure until a 1:1 (w/w) extract-to-raw material ratio was achieved. This procedure yielded six distinct extracts: 96 %, 60 %, 40 %, and 20 % ethanol, along with a pure aqueous extract.

The pH meter HANNA 2550 (Federal Republic of Germany) with a combined platinum electrode EZDO 50 PO (Taiwan) was used for potentiometric measurements. Quantitative analysis of biologically active compounds was carried out on UV-spectrophotometer UV – 1000 (People's Republic of China) with matched 1 cm quartz cells. The weighing was performed using digital analytical balance AN100 (AXIS, Poland) with $d = 0.0001$ g. All solvents and other chemicals used in the study were of analytical grade.

The quantification of phytochemical constituents was performed using established spectrophotometric and titrimetric methods. Specifically, the Folin-Ciocalteu method was employed to determine total phenolic content, with measurements taken at 760 nm [10]. Total flavonoid content was ascertained via an aluminum chloride ($AlCl_3$) assay, reading absorbance at 415 nm [10]. Furthermore, the concentration of hydroxycinnamic acid derivatives was evaluated by measuring the absorbance of their complex with $NaNO_2$ - Na_2MoO_4 at 525 nm [10]. The vanillin assay, with absorbance measured at 505 nm, was used to quantify total catechins [11]. Finally, the content of total organic acids was determined by acid-base titration, utilizing a potentiometric method to identify the endpoint [10].

The potentiometric method was used for estimating antiradical activity [12]. The agar well diffusion method was used to evaluate the drug's efficacy [13,14]. Strains of *Staphylococcus aureus* ATCC 25923, *Pseudomonas aeruginosa* ATCC 27853, *Escherichia coli* ATCC 25922, *Bacillus subtilis* ATCC 6538, *Proteus vulgaris* NTCS 4636, and *Candida albicans* ATCC 885/653 were applied for the establishment of antimicrobial effect. The antimicrobial activity was carried out by T. P. Osolodchenko at the Laboratory of Biochemistry and Biotechnology in I. Mechnikov Institute of Microbiology

and Immunology National Academy of Medical Sciences of Ukraine, Kharkiv.

Pearson's correlation coefficient (R) was used to assess relationships between antioxidant activity and the levels of biologically active compounds. The strength of the correlations was interpreted as follows: very high (0.90–1.00), high (0.70–0.90), moderate (0.50–0.70), low (0.30–0.50), or negligible (0.00–0.30) [15].

To obtain statistical results, the Statistica 6 program was used, the results were analyzed using one-way ANOVA with Tukey's criterion. Differences were considered significant at $p < 0.05$.

Results

The 60 % ethanol extract contained the highest concentration of phenolic compounds (3.72 %), significantly exceeding the levels found in the other blackberry leaf extracts.

The catechins increase in the following order: aqueous extract (1.40 %) > 20 % EtOH extract (1.42 %) > 96 % EtOH extract (1.60 %) > 40 % EtOH extract (1.66 %) > 60 % EtOH extract (1.88 %). The fraction of catechins out of the total of polyphenols was 53 %, 51 %, 46 %, 48 % and 50 % for 96 %, 60 %, 40 %, 20 % EtOH and aqueous extracts, respectively. The greatest fraction of catechins was in 60 % EtOH extract, whereas the lowest in aqueous extract (Table 1).

The maximum content of flavonoids was established in 60 % EtOH extract (1.48 %), followed by 96 % EtOH extract (1.40 %), whereas the lowest one was in aqueous extract (0.38 %). The fraction of flavonoids out of the total of polyphenols was 47 %, 40 %, 22 %, 15 % and 13 % for 96 %, 60 %, 40 %, 20 % EtOH and aqueous extracts, respectively (Table 1).

The hydroxycinnamic acids increase in the following order: 60 % EtOH extract (0.50 %) > aqueous extract (0.76 %) > 60 % EtOH extract (0.96 %) > 20 % EtOH extract (1.00 %) > 40 % EtOH extract (1.66 %) > 40 % EtOH extract (1.40 %). The fraction of hydroxycinnamic acids out of the total of polyphenols was 17, 26, 39, 34 and 27 % for 96 %, 60 %, 40 %, 20 % EtOH and aqueous extracts, respectively. The greatest fraction of hydroxycinnamic acid was in 40 % EtOH extract, whereas the lowest was in 96 % EtOH extract (Table 1).

The maximum content of organic acids was determined in aqueous extract (1.96 %), followed by 60 % EtOH extract (1.82 %), whereas the lowest one was in 96 % EtOH extract (0.62 %). The total content of organic acids was lower in 4.80, 2.00, 2.00, 1.69 and 1.40 than the content of phenolic compounds in 96 %, 60 %, 40 %, 20 % EtOH and aqueous extracts, respectively (Table 1).

Table 2 shows that the level of antiradical activity increases in the following order: aqueous extract (148.80 mmol-eqv./m_{dry res.}) > 20 % EtOH extract (150.02 mmol-eqv./m_{dry res.}) > 40 % EtOH extract (180.46 mmol-eqv./m_{dry res.}) > 96 % EtOH extract (190.88 mmol-eqv./m_{dry res.}) > 60 % EtOH extract (204.68 mmol-eqv./m_{dry res.}). Based on the data obtained, the 60 % ethanol extract demonstrated the highest antioxidant activity. This finding aligns with the modern classification

of antioxidant activity established in our prior research [16], it was found that all obtained extracts have a high level of antioxidant activity. Moreover, a comparative analysis of the “strength” of antioxidant activity was carried out with the gold standard 60 % EtOH extract of *C. sinensis* leaf. The *C. sinensis* leaf extract was obtained by the same technological method as blackberry leaf extracts. The obtained extracts were significantly inferior in antioxidant effect to *C. sinensis* leaf extract. Further, 0.01 mol/L solutions (expressed as gallic acid equivalent) of extracts of and *C. sinensis* leaf were prepared. As a result of the study, it was found that when compared at the same concentrations, the 60 % EtOH extract had the highest antioxidant effect, and the least – 20 % EtOH extract (Table 3).

In this research work, the antimicrobial activity of the obtained blackberry leaf extracts was investigated against the following strains of *S. aureus*, *B. subtilis*, *E. coli*, *P. vulgaris*, *P. aeruginosa*, as well as a strain of the fungus *C. albicans*. According to the obtained results, all extracts from the blackberry leaf extracts had an effective antimicrobial effect (Table 4).

S. aureus was the most sensitive to the 96 % and 60 % EtOH extract (25.0 mm) and least sensitive to the aqueous extract (18.0 mm). According to the results presented in Table 4, *B. subtilis*, as well as *S. aureus*, was highly sensitive to the 96 % (25.0 mm), 60 % (25.0 mm) and 40 % (24.0 mm) EtOH extracts, followed by the 20 % EtOH extract (19.0 mm), and the aqueous extract inhibited the growth of the bacterial strain the least (18.0 mm). *E. coli* was the most sensitive to the action of 60 % and 40 % EtOH extract (24.0 mm), in second place – 96 % EtOH extract (22.0 mm), whereas *P. aeruginosa* and *P. vulgaris* were most sensitive to 60 % (26.0 mm) and 40 % EtOH (25.0 mm) extracts (Table 4).

When studying antifungal activity against *C. albicans*, the results showed that 60 % extract of blackberry leaf extract was the most actively inhibited the growth of the fungus, whereas aqueous extract was the least active in inhibiting the growth of fungi. When compared with the fluconazole standard, it was found that the 60 % extracts inhibited fungal growth 20 % higher than fluconazole (Table 4).

The dependence of antioxidant, antimicrobial activity on the content of different groups of BAS was studied using the method of linear regression. As shown in Table 5, the correlation between antioxidant activity and the total polyphenol content was very high ($R = 0.9960$). In the case of catechins, the correlation was extremely high ($R = 0.9999$); for flavonoids and hydroxycinnamic acid derivatives, it was high; and for organic acids, the correlation was very high.

According to the research results presented in Table 5 it was established that there was a very high correlation between catechins ($R = 0.9041$). A high correlation was determined between phenolic compounds ($R = 0.7873$), flavonoids ($R = 0.8901$) and inhibition of the growth of *S. aureus*, in the case of hydroxycinnamic acid derivatives ($R = 0.6603$) was moderate, while or organic acids ($R = 0.3962$) there was a low correlation.

Table 1. The total amount of biologically active compounds and dry residue in blackberry leaf extracts

Object	Dry residue, %	Total polyphenols content expressed as gallic acid, %	Total catechins content expressed as epigallocatechin-3-O-gallate, %	Total flavonoids content expressed as rutin, %	Total hydroxycinnamic acid content expressed as chlorogenic acid, %	Total organic acids expressed as citric acid, %
96 % EtOH extract	10.68 ± 0.02	3.00 ± 0.005	1.600 ± 0.005	1.400 ± 0.005	0.500 ± 0.005	0.62 ± 0.02
60 % EtOH extract	16.64 ± 0.02	3.72 ± 0.07	1.880 ± 0.060	1.480 ± 0.060	0.960 ± 0.030	1.82 ± 0.06
40 % EtOH extract	15.48 ± 0.03	3.58 ± 0.07	1.660 ± 0.060	0.800 ± 0.020	1.400 ± 0.040	1.80 ± 0.06
20 % EtOH extract	13.68 ± 0.03	2.98 ± 0.06	1.420 ± 0.060	0.460 ± 0.010	1.000 ± 0.030	1.76 ± 0.05
Aqueous extract	11.58 ± 0.03	2.82 ± 0.06	1.400 ± 0.060	0.380 ± 0.020	0.760 ± 0.010	1.96 ± 0.04

Standard deviation, n = 5.

Table 2. The antiradical activity of blackberry leaves liquid extracts

Object	Antiradical activity, mmol-equiv./m _{dry res.} ± SD	Rating scale for antioxidant activity
96 % EtOH extract	190.88 ± 1.16	High level
60 % EtOH extract	204.68 ± 2.05	High level
40 % EtOH extract	180.46 ± 1.81	High level
20 % EtOH extract	150.02 ± 1.50	High level
Aqueous extract	148.80 ± 1.49	High level
Green tea leaf 60 % extract	548.79 ± 10.98	Very high level

Standard deviation, n = 5.

Table 3. Comparing the value of antioxidant activity of blackberry leaves liquid extracts with *C. sinensis* leaf 60 % extract at the concentration 0.01 mol/L

Object	Concentration of polyphenols, mol/L*	Antioxidant activity, mmol-equiv./m _{dry res.} ±SD
96 % EtOH extract	0.01	8.63 ± 0.11
60 % EtOH extract		9.30 ± 0.11
40 % EtOH extract		8.60 ± 0.11
20 % EtOH extract		8.30 ± 0.13
Aqueous extract		8.80 ± 0.13
Green tea leaf 60 % EtOH extract		9.50 ± 0.10

Standard deviation, n = 5; *: the molar concentration of the extracts was calculated based on their total phenolic content, which was determined as gallic acid equivalents.

Table 4. The value of antimicrobial activity of blackberry leaves liquid extracts

Sample	Concentration mol/L, (expressed in total polyphenols as gallic acid)	Zone of inhibition diameter, mm ± SD					
		Gram-positive		Gram-negative			Fungi
		<i>S. aureus</i>	<i>B. subtilis</i>	<i>E. coli</i>	<i>P. vulgaris</i>	<i>P. aeruginosa</i>	<i>C. albicans</i>
96 % EtOH extract	0.07	25.0 ± 0.1	24.0 ± 0.2	23.0 ± 0.1	22.0 ± 0.1	23.0 ± 0.2	23.0 ± 0.1
60 % EtOH extract	0.06	25.0 ± 0.1	24.0 ± 0.1	24.0 ± 0.2	24.0 ± 0.2	26.0 ± 0.2	25.0 ± 0.1
40 % EtOH extract	0.06	24.0 ± 0.2	25.0 ± 0.2	24.0 ± 0.2	24.0 ± 0.2	25.0 ± 0.1	23.0 ± 0.1
20 % EtOH extract	0.05	19.0 ± 0.1	19.0 ± 0.1	18.0 ± 0.2	17.0 ± 0.2	18.0 ± 0.1	16.0 ± 0.1
Aqueous extract	0.05	18.0 ± 0.2	18.0 ± 0.2	18.0 ± 0.1	17.0 ± 0.1	18.0 ± 0.1	16.0 ± 0.1
Gentamycin	0.003	22.0 ± 0.2	24.0 ± 0.1	25.3 ± 0.1	25.0 ± 0.2	25.7 ± 0.1	12.0 ± 0.2
Fluconazole	0.003	18.0 ± 0.1	12.0 ± 0.1	14.3 ± 0.1	12.3 ± 0.2	10.0 ± 0.2	20.0 ± 0.2

Standard deviation, n = 5.

Table 5. Pearson coefficients (R) of antiradical, and antimicrobial activity and total amount of bioactive constituents

Parameter	Antiradical activity	Antimicrobial activity					
		<i>S. aureus</i>	<i>B. subtilis</i>	<i>E. coli</i>	<i>P. vulgaris</i>	<i>P. aeruginosa</i>	<i>C. albicans</i>
Polyphenols	0.9960	0.7873	0.7605	0.8070	0.8591	0.8857	0.7972
Catechins	0.9999	0.9041	0.8176	0.8854	0.9050	0.9433	0.9302
Flavonoids	0.7776	0.8901	0.7882	0.8240	0.7881	0.8110	0.8999
Hydroxycinnamic acids	0.8773	0.6603	0.7794	0.6700	0.6260	0.5527	0.5838
Organic acids	0.9286	0.3966	0.3994	0.3266	0.2313	0.1892	0.3511
Antiradical activity	–	0.9663	0.8912	0.9339	0.9197	0.9391	0.9806

Table 5 shows that the antibacterial effect against *B. subtilis* was strongly correlated with the catechin content ($R = 0.8176$) and antioxidant activity ($R = 0.8912$). In contrast, moderate correlations were observed with the contents of polyphenols, flavonoids, and hydroxycinnamic acid derivatives, while the correlation with organic acids was low.

The study showed that there was a low correlation between organic acids ($R = 0.3266$), and a high correlation and inhibition of *E. coli* growth was found of phenolic compounds ($R = 0.8070$), catechins ($R = 0.8854$), flavonoids ($R = 0.8240$). A very high correlation was determined for antioxidant activity ($R = 0.9339$) and a moderate correlation was found for hydroxycinnamic acids ($R = 0.6700$) (Table 5).

The relationship between inhibition of growth of *P. vulgaris* and the content of different groups of BAS, it was found to have a very high dependence of antibacterial activity on the amount of catechins ($R = 0.9050$) and the level of antioxidant activity ($R = 0.9050$), a high correlation was found for antioxidant activity ($R = 0.9196$). In turn, flavonoids and hydroxycinnamic acid derivatives had moderate correlation, well as for organic acids no correlation was found (Table 5).

Table 5 shows that the correlation between the growth inhibition of *P. aeruginosa* and the sum of catechins ($R = 0.9433$) was very high, in the case of polyphenols, flavonoids had a high correlation, while hydroxycinnamic acid derivatives had a moderate correlation. Whereas the total content of organic acids did not affect the inhibition of growth *P. aeruginosa*.

Table 5 shows a very high correlation between the inhibition of *C. albicans* growth and the catechin content ($R = 0.9302$), as well as antioxidant activity ($R = 0.9906$). In turn, a high correlation was observed with the total polyphenol ($R = 0.7972$) and flavonoid ($R = 0.8999$) contents, whereas a moderate correlation was found for hydroxycinnamic acid derivatives, and a low correlation was observed for organic acids ($R = 0.3514$).

Discussion

Pavlović A. V. et al. reported the use of 70 % and 96 % ethanol extracts of blackberry leaves [17]. According to the obtained results, they showed the content of total polyphenols and flavonoids in 96 % EtOH extract was 2.43 % and 1.00 %, and in the 70 % EtOH, it extract was 3.00 % and 1.50 %, respectively. Compared with our research the highest

content of flavonoids and polyphenols was found in 60 % EtOH extract, too. The extraction of BAS directly depends on the solvent polarity and chemical properties of compounds. Blackberry leaves contain flavonoid glycosides such as rutin and hyperoside. According to their chemical properties, these compounds are less soluble in highly polar solvents (e. g., water) and more soluble in moderately polar solvents.

Paczowska-Walendowska M. et al. recently investigated the hydroxycinnamic acid composition in a 40 % ethanol extract of blackberry leaves [18]. The result of research showed that the total of hydroxycinnamic acids was 0.80 %, meanwhile we obtained 1.40 % of hydroxycinnamic acids in the 40 % extract. The variance in phenolic compound levels is likely attributable to differing infusion durations, leaf-to-solvent ratios, plant species, and climatic and geographic conditions.

The investigated blackberry extracts demonstrated antimicrobial efficacy against *S. aureus*, *P. aeruginosa*, *P. vulgaris*, *B. subtilis*, and *C. albicans*. While the observed activity was markedly lower than that of the control antibiotics gentamicin and fluconazole – likely due to the substantially lower concentration of the active compounds in the extract compared to the pure pharmaceuticals – it is crucial to consider the significant toxicity profile of drugs like gentamicin. Its known adverse effects on the auditory nerve, kidneys, and liver can lead to severe complications, a drawback not associated with natural plant extracts [18]. A comparative analysis revealed that the blackberry extract inhibited the fungal strain with an efficacy comparable to fluconazole, despite the latter's lower concentration. While fluconazole remains a potent antifungal agent, it exhibits minimal activity against Gram-positive and Gram-negative bacteria. In contrast, the blackberry extract demonstrated broad-spectrum efficacy, effectively targeting the same fungus as well as both bacterial classes. This suggests that the extract possesses a multi-target mechanism of action, affecting diverse biological pathways in microbes. Consequently, blackberry extract represents a promising broad-spectrum antimicrobial agent with potentially lower toxicity than conventional pharmaceuticals.

Ispiryan A. et al. reported about studying the relationship of antiradical and antimicrobial activity and the amount of polyphenols and flavonoids in extracts of raspberry shoots, leaves, seeds and fruits [19]. A significant relationship was established between the concentration of biologically active

substances and the observed antioxidant activity, but in the case of antimicrobial activity there was no correlation ($R = 0.3$). According to our data, it was shown that there is a very high correlation between the sum of polyphenols, catechins and antioxidant / antimicrobial effects against all Gram-positive, Gram-negative bacterial strains and the fungus *C. albicans*. The lowest correlations were observed in the case of organic acids. Therefore, polyphenols and catechins play a major role in antioxidant, antimicrobial activities.

Conclusions

1. In the research, it has been determined the content of BAS, antioxidant, antimicrobial activity of the obtained extracts of blackberry leaf. The dominant content of the sum of polyphenols, catechins and flavonoids was observed in 60 % EtOH extract, whereas the organic acids were observed in aqueous extract. Demonstrating potent bioactivity, the 60 % ethanolic extract displayed a high level of antioxidant capacity.

2. Blackberry leaf extracts actively suppressed the proliferation of the entire tested panel – including Gram-positive and Gram-negative bacteria and the yeast *C. albicans* – yielding inhibition zones between 18.0 mm and 25.0 mm.

3. We have shown that there was a very high correlation between the total catechins, antioxidant activity and antimicrobial effect against *S. aureus*, *P. vulgaris*, *P. aeruginosa* and *C. albicans*.

4. These findings show the great potential in the development and creation of new medicines with antimicrobial, antioxidant effects that are not inferior to, and even superior to, the effects of synthetic analogues.

Prospects for further research. Developing medicinal formulations based on extracts or isolated biologically active compounds from blackberry leaves with pronounced antioxidant and antimicrobial activity. Also studying the synergistic effects of these compounds with existing antibiotics to create new, effective herbal remedies against resistant strains.

Funding

The study was performed without financial support.

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

Конфлікт інтересів: відсутній.

Information about the authors:

Marchenko A. O., PhD student of the Department of Pharmacognosy and Nutriology, National University of Pharmacy, Kharkiv, Ukraine.

ORCID ID: 0009-0002-8616-0410

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

ORCID ID: 0000-0002-1161-8151

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

ORCID ID: 0000-0001-9256-0934

Osolodchenko T. P., PhD, Head of Laboratory of Biochemistry and Biotechnology, Mechnikov Institute of Microbiology and Immunology of the NAMS of Ukraine, Kharkiv.

ORCID ID: 0000-0001-7258-3880

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

ORCID ID: 0000-0002-4920-6064

Відомості про авторів:

Марченко А. О., аспірант каф. фармакогнозії і нутриціології, Національний фармацевтичний університет, м. Харків, Україна.

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

Маслов О. Ю., д-р філософії, асистент каф. загальної хімії, Національний фармацевтичний університет, м. Харків, Україна.

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

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



Oleksandr Maslov (Олександр Маслов)

alexmaslov392@gmail.com

References

- GBD 2019 Antimicrobial Resistance Collaborators. Global mortality associated with 33 bacterial pathogens in 2019: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2019. *Lancet*. 2022;400(10369):2221-2248. doi: [10.1016/S0140-6736\(22\)02185-7](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(22)02185-7)
- Bongomin F, Gago S, Oladele RO, Denning DW. Global and Multi-National Prevalence of Fungal Diseases-Estimate Precision. *J Fungi (Basel)*. 2017;3(4):57. doi: [10.3390/jof3040057](https://doi.org/10.3390/jof3040057)
- Negi PS. Plant extracts for the control of bacterial growth: efficacy, stability and safety issues for food application. *Int J Food Microbiol*. 2012;156(1):7-17. doi: [10.1016/j.ijfoodmicro.2012.03.006](https://doi.org/10.1016/j.ijfoodmicro.2012.03.006)
- Taylor PW, Hamilton-Miller JM, Stapleton PD. Antimicrobial properties of green tea catechins. *Food Sci Technol Bull*. 2005;2:71-81. doi: [10.1616/1476-2137.14184](https://doi.org/10.1616/1476-2137.14184)
- Krzepiło A, Prażak R, Świącilo A. Chemical Composition, Antioxidant and Antimicrobial Activity of Raspberry, Blackberry and Raspberry-Blackberry Hybrid Leaf Buds. *Molecules*. 2021;26(2):327. doi: [10.3390/molecules26020327](https://doi.org/10.3390/molecules26020327)
- Asnaashari M, Tajik R, Khodaparast MH. Antioxidant activity of raspberry (*Rubus fruticosus*) leaves extract and its effect on oxidative stability of sunflower oil. *J Food Sci Technol*. 2015;52(8):5180-7. doi: [10.1007/s13197-014-1564-7](https://doi.org/10.1007/s13197-014-1564-7)
- Verma R, Gangrade T, Punasiya R, Ghulaxe C. *Rubus fruticosus* (blackberry) use as an herbal medicine. *Pharmacogn Rev*. 2014;8(16):101-4. doi: [10.4103/0973-7847.134239](https://doi.org/10.4103/0973-7847.134239)
- Oszmianański J, Wojdyło A, Nowicka P, Teleszko M, Cebulak T, Wolanin M. Determination of phenolic compounds and antioxidant activity in leaves from wild *Rubus* l. species. *Molecules*. 2015;20(3):4951-66. doi: [10.3390/molecules20034951](https://doi.org/10.3390/molecules20034951)
- Koczka N, Stefanovits-Bányai É, Prokaj E. Element composition, total phenolics and antioxidant activity of wild and cultivated blackberry (*Rubus fruticosus* L.) fruits and leaves during the harvest time. *Not Bot Horti Agrobot Cluj Napoca*. 2018;46(2):563-9. doi: [10.15835/nbha46210993](https://doi.org/10.15835/nbha46210993)
- Derzhavna Farmakopeia Ukrainy [The State Pharmacopoeia of Ukraine]. 2nd ed. Kharkiv, (UA): State Enterprise Ukrainian Scientific Pharmacopoeial Center of Medicines Quality; 2015. Ukrainian.
- Maslov O, Kolisnyk S, Komisarenko M, Altukhov A, Dynnyk K, Kostina T. Development and validation of a titrimetric method for quantitative determination of free organic acids in green tea leaves. *Pharmazie*. 2021;33(4):304-11. doi: [10.5281/zenodo.7813135](https://doi.org/10.5281/zenodo.7813135)
- Maslov O, Komisarenko M, Kolisnyk S, Kostina T, Golik M, Moroz V, et al. Investigation of the extraction dynamic of the biologically active substances of the raspberry (*Rubus idaeus* L.) shoots. *Curr Issues Pharm Med Sci*. 2023;36(4):194-8. doi: [10.2478/cipms-2023-0034](https://doi.org/10.2478/cipms-2023-0034)
- Osolodchenko T, Martynov A, Andreyeva I, Zavada N, Batrak O, Ryabova I. [Antimicrobial activity of nisin, diclofenac sodium, amlodipine and their pharmaceutical compositions regarding reference strains of microorganisms]. *Annals of Mechnikov's Institute*. 2023;4(4):26-30. doi: [10.5281/zenodo.10257367](https://doi.org/10.5281/zenodo.10257367)
- Volianskyi YL, Hrytsenko IS, Shyrobokov VP. Vychennia spetsyficnoi aktivnosti protymikrobykh liarskykh zasobiv [Testing the specific activity of antimicrobial drugs]. Kyiv: MOZ Ukraine; 2004. Ukrainian.

15. Mukaka MM. Statistics corner: A guide to appropriate use of correlation coefficient in medical research. *Malawi Med J.* 2012;24(3):69-71.
16. Maslov OY, Kolisnyk SV, Komisarenko MA, Altukhov AA, Dynnyk KV, Stepanenko VI. Study and evaluation antioxidant activity of dietary supplements with green tea extract. *Current issues in pharmacy and medicine: science and practice.* 2021;14(2):215-9. doi: [10.14739/2409-2932.2021.2.233306](https://doi.org/10.14739/2409-2932.2021.2.233306)
17. Pavlović AV, Papetti A, Zagorac DČ, Gašić UM, Mišić DM, Tešić ŽL, et al. Phenolics composition of leaf extracts of raspberry and blackberry cultivars grown in Serbia. *Ind Crops Prod.* 2016;87:304-14. doi: [10.1016/j.indcrop.2016.04.052](https://doi.org/10.1016/j.indcrop.2016.04.052)
18. Paczkowska-Walendowska M, Gościński A, Szymanowska D, Szwa-jgier D, Baranowska-Wójcik E, Szulc P, et al. Blackberry Leaves as New Functional Food? Screening Antioxidant, Anti-Inflammatory and Microbiological Activities in Correlation with Phytochemical Analysis. *Antioxidants (Basel).* 2021;10(12):1945. doi: [10.3390/antiox10121945](https://doi.org/10.3390/antiox10121945)
19. Ispiryan A, Atkociuniene V, Makstutiene N, Sarkinas A, Salaseviciene A, Urbonaviciene D, et al. Correlation between Antimicrobial Activity Values and Total Phenolic Content/Antioxidant Activity in *Rubus idaeus* L. *Plants (Basel).* 2024;13(4):504. doi: [10.3390/plants13040504](https://doi.org/10.3390/plants13040504)



Comparative study of anti-inflammatory activity and acute toxicity of thick *Myrtus communis* L. leaf extracts cultivated *in vivo* and *in vitro*

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

Zaporizhzhia State Medical and Pharmaceutical University, Ukraine

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

Inflammation is a fundamental protective biological mechanism; however, its chronic progression can lead to severe pathologies. Conventional anti-inflammatory drugs, such as corticosteroids and non-steroidal anti-inflammatory drugs, are often associated with considerable adverse effects. This necessitates the urgent search for novel, safer therapeutic agents, particularly among medicinal plants. *Myrtus communis* L. is well-recognized for its therapeutic properties, and its leaves have been traditionally utilized in folk medicine for the management of various inflammatory conditions.

The aim of the work was to comparatively evaluate the anti-inflammatory activity and acute toxicity of thick extracts obtained from the leaves of *Myrtus communis* L., cultivated in natural conditions (*in vivo*) and those obtained by microclonal propagation (*in vitro*), given the growing demand for effective and safe natural anti-inflammatory agents.

Materials and methods. Thick extracts of *Myrtus communis* leaves were obtained using fractional maceration with 70 % ethanol, followed by concentration via a rotary evaporator. Anti-inflammatory activity was assessed on the serotonin-induced edema model in white rats, by measuring the increase in paw volume. Experimental groups received the extracts (100 mg/kg) or ibuprofen (25 mg/kg). Additionally, the influence of the extracts on biochemical markers of inflammation (C-reactive protein, TBARS) and the blood protein profile was studied. Acute toxicity assessment was conducted in accordance with OECD guidelines, starting with a dose of 2000 mg/kg.

Results. The myrtle leaf extracts demonstrated potent anti-exudative activity, reducing paw edema by 33.55 % (*in vivo* extract) and 35.69 % (*in vitro* extract), results that are comparable to the effect observed with ibuprofen (42.11 %). The mechanism of action is likely linked to antagonism against serotonin receptors. Furthermore, the extracts significantly reduced the levels of inflammation and oxidative stress markers, concurrently contributing to the restoration of the serum protein profile. The extract obtained through microclonal propagation (*in vitro*) exhibited slightly superior efficacy, suggesting a potential advantage for this biotechnological approach. Acute toxicity assessment confirmed that both extracts belong to Category 5 of the toxicity classification ($LD_{50} \geq 5000$ mg/kg for the *in vivo* thick extract and LD_{50} 2000–5000 mg/kg for the *in vitro* thick extract), confirming their low acute toxicity.

Conclusions. Concentrated *Myrtus communis* leaf extracts derived from plants grown under natural conditions and via microclonal propagation demonstrate marked anti-inflammatory and anti-exudative activity. Biotechnological cultivation approaches may offer a promising means of obtaining raw materials with enhanced biological efficacy.

Keywords: inflammation, common myrtle, serotonin-induced edema model, anti-exudative activity.

Current issues in pharmacy and medicine: science and practice. 2025;18(3):271-277

Порівняльні дослідження протизапальної дії та гострої токсичності густих екстрактів листя *Myrtus communis* L., вирощеного в умовах *in vivo* та *in vitro*

О. Є. Мацегорова, В. М. Одинцова, Є. О. Михайлюк

Запалення – ключовий захисний механізм, але його хронічна форма може призводити до тяжких патологій. Сучасні протизапальні препарати, як-от кортикостероїди та нестероїдні протизапальні засоби, мають тяжкі побічні ефекти, тому актуальним є пошук нових, безпечніших засобів, зокрема серед лікарських рослин. *Myrtus communis* L. відомий завдяки терапевтичним властивостям, а його листя традиційно використовують для лікування запальних захворювань.

Мета роботи – здійснити порівняльне оцінювання протизапальної активності та гострої токсичності густих екстрактів листя *Myrtus communis* L., отриманих із рослин, що вирощені у природних умовах (*in vivo*) та за допомогою мікроклонального розмноження (*in vitro*), зважаючи на доцільність розробки ефективних і безпечних протизапальних засобів природного походження.

ARTICLE INFO



UDC 615.322:582.883:615.451.1.015.11
DOI: 10.14739/2409-2932.2025.3.340983

Current issues in pharmacy and medicine: science and practice. 2025;18(3):271-277

Keywords: inflammation, common myrtle, serotonin-induced edema model, anti-exudative activity.

Received: 04.08.2025 // Revised: 16.09.2025 // Accepted: 26.09.2025

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

Матеріали і методи. Густі екстракти листя *Myrtus communis* отримано шляхом дрібної мацерації 70 % етанолом та упарюванням у роторному випарювачі. Протизапальну активність оцінювали на моделі серотонінового набряку у білих щурів, визначали приріст об'єму лапи. Тварини з експериментальних груп отримували екстракти (100 мг/кг) або ібупрофен (25 мг/кг). Додатково вивчено вплив екстрактів на біохімічні маркери запалення (С-реактивний білок, ТБК-активні продукти) та білковий профіль крові. Гостру токсичність оцінювали згідно з рекомендаціями OECD, починаючи з дози 2000 мг/кг.

Результати. Встановлено виражену антиексудативну активність екстрактів листя мирту, що сприяли зменшенню набряку на 33,55 % (екстракт *in vivo*) та 35,69 % (екстракт *in vitro*); цей показник зіставний з дією ібупрофену (42,11 %). Механізм дії, ймовірно, пов'язаний з антагонізмом до серотонінових рецепторів. Екстракти також значно знижували рівні маркерів запалення й оксидативного стресу, відновлюючи білковий профіль крові. Екстракт, отриманий методом мікроклонального розмноження в умовах *in vitro*, мав дещо вищу ефективність, що свідчить про потенційну перевагу біотехнологічного підходу. Дослідження гострої токсичності дали змогу встановити, що обидва екстракти належать до 5 категорії токсичності ($LD_{50} \geq 5000$ мг/кг для густого екстракту листя мирту, вирощеного в умовах *in vivo*, та LD_{50} 2000–5000 мг/кг для густого екстракту листя мирту, що вирощений в умовах *in vitro*). Ці дані підтверджують їхню низьку токсичність.

Висновки. Густі екстракти листя *Myrtus communis*, отримані з рослин, що вирощені у природних умовах і за допомогою мікроклонального розмноження, мають виражену протизапальну й антиексудативну активність. Біотехнологічні методи культивування можуть забезпечити отримання сировини з підвищеною біологічною активністю.

Ключові слова: запалення, мирт звичайний, модель серотонін-індукованого набряку, антиексудативна активність.

Актуальні питання фармацевтичної і медичної науки та практики. 2025. Т. 18, № 3(49). С. 271-277

Inflammation is an evolutionarily conserved process crucial for maintaining biological homeostasis. This dynamic defensive mechanism is triggered in response to various harmful inflamogens, including bacteria, viruses, fungi, protozoa, and helminth parasites [1]. During this process, immune and non-immune cells, such as monocytes, basophils, eosinophils, and neutrophils, are activated to eliminate pathogens and promote tissue repair and regeneration. The mechanism of inflammation involves a cascade of organized reactions encompassing both cellular and vascular events, alongside specific humoral secretions [2].

The inflammatory response comprises two main phases – acute and chronic – each mediated by unique mechanisms [2]. Acute inflammation, which exhibits a sudden onset and rapid resolution, is typically beneficial for the organism, serving as the first line of defense against infection and a potent activator of wound healing. Conversely, chronic inflammation is detrimental, characterized by a prolonged inflammatory response that leads to the loss of cellular balance and systemic biological damage [1]. Histologically, chronic inflammatory processes are distinguished by the infiltration of mononuclear cells, such as monocytes and lymphocytes, as well as the proliferation of fibroblasts, the formation of collagen fibers, and connective tissue, potentially culminating in granuloma formation [2].

Inflammation is regulated at the molecular level through the activation of numerous signaling pathways and the release of mediators. Primary inflammatory stimuli, including C-reactive protein (CRP), interleukin-1 β (IL-1 β), interleukin-6 (IL-6), and tumor necrosis factor- α (TNF- α), mediate inflammation by activating corresponding receptors. These pro-inflammatory cytokines play a pivotal role in amplifying the inflammatory response, and if improperly controlled, can result in prolonged pain and impaired tissue healing [3].

Standard pharmaceutical agents used for inflammation management, such as corticoids and non-steroidal anti-inflammatory drugs, demonstrate high efficacy in controlling both acute and chronic inflammation. However, their prolonged use is frequently associated with the risk of serious

complications, notably gastrointestinal bleeding [4]. These complications limit their long-term therapeutic application and stimulate the search for novel therapeutic molecules with improved efficacy and a safer profile.

In response to these challenges, medicinal plants and their derivatives are gaining increasing importance in modern medicine and pharmacology. Natural bioactive compounds often possess unique properties, allowing them to modulate specific biochemical targets and exert diverse therapeutic effects. This explains the accelerating interest in phytotherapy and the necessity of screening plant biological activity for the development of new pharmaceutical agents.

Myrtus communis L., or common myrtle, is one such focus of research, having been utilized in folk medicine for centuries due to its therapeutic attributes [5]. Analysis has revealed the presence of several key bioactive components across various parts of the plant: phenolic compounds (gallic and ellagic acids), flavonoids (quercetin-3-O-galactoside and quercetin-3-O-rhamnoside), hydrolysable tannins, anthocyanins, and volatile compounds (1,8-cineole, α -pinene, linalool, α -terpinyl acetate, and *trans*-caryophyllene) [6]. This multi-component phytochemical profile enables a comprehensive therapeutic effect, which results not from the action of a single compound but from their synergy.

Unlike single-molecule drugs, the therapeutic action of myrtle extracts relies on the complementary influence of various compound classes, enabling them to impact multiple biochemical targets simultaneously. This accounts for the high efficacy of the extracts, even if the bioavailability of individual components, such as quercetin, may be inherently low [7].

A key mechanism of action for *Myrtus communis* L. involves its ability to modulate the activity of enzymes participating in inflammatory processes. Studies conducted on an acute colitis model demonstrated that the hydroalcoholic extract and the essential oil of myrtle effectively reduce the activity of myeloperoxidase (MPO). Since MPO is a marker of polymorphonuclear leukocyte migration and oxidative stress, its inhibition is a crucial aspect of anti-inflammatory therapy [8].

Myrtle extracts are also capable of modulating the expression of cytochrome P450 enzymes (CYPs), which are pivotal in the metabolism of xenobiotics and endogenous compounds. This capability aids in the prevention of chronic inflammation. Specifically, the extracts were noted to inhibit the expression of the CYP3A4 gene, which could potentially impact the metabolism of other therapeutic agents. This interaction elevates the discussion to a new level, indicating the necessity for further investigation into pharmacokinetic interactions. For instance, quercetin, one of myrtle's flavonoids, is a known inhibitor of CYP3A4 and CYP2C19 enzymes. Consequently, the application of myrtle extracts may affect the pharmacokinetics of other drugs metabolized by this enzymatic system [6].

Furthermore, it has been reported that myrtucommulone, a nonprenylated acylphloroglucinol found in *Myrtus communis* leaves, suppresses eicosanoid biosynthesis by inhibiting 5-lipoxygenase and cyclooxygenase-1 (*in vitro*). It also suppresses elastase release and the formation of reactive oxygen species (ROS) in activated polymorphonuclear leukocytes, thereby exhibiting potent anti-inflammatory effects [9].

Additionally, myrtle extracts may influence inflammasome activation, confirmed by their ability to inhibit the production of pro-inflammatory cytokines such as IL-1 β . This multi-target action, directed at key steps of the inflammatory cascade, forms the basis of the plant's therapeutic potential [6].

Physiological changes were also evident in the gastric context, where pre-treatment with microencapsulated myrtle essential oil demonstrated a notable suppression of gastric lesions and acidity, correlating with a high percentage of healing and protection. Furthermore, it exerted a potent anti-inflammatory effect on the gastric mucosa by counteracting ethanol/HCl-induced gastric lipoperoxidation and preventing the depletion of antioxidant enzymes, specifically superoxide dismutase (SOD), catalase (CAT), and glutathione peroxidase (GPx) [10].

Moreover, myrtle extract effectively inhibited inflammation and fibrosis in the lung parenchyma using both prophylactic and therapeutic approaches. This effect may be attributed to a reduction in tissue inflammation and the suppression of oxidative stress [11].

Consequently, these studies collectively demonstrate that *Myrtus communis* L. leaf extracts possess significant anti-inflammatory effects, confirmed by improvements in various biochemical parameters and physiological changes observed in animal models. Nevertheless, further research is indispensable to fully elucidate the underlying mechanisms of action and definitively validate the traditional claims regarding the therapeutic utilization of this plant.

Aim

The aim of the work was to comparatively evaluate the anti-inflammatory activity and acute toxicity of thick extracts obtained from the leaves of *Myrtus communis* L., plants cultivated in natural conditions (*in vivo*) and those obtained by microclonal propagation (*in vitro*), given the growing demand for effective and safe natural anti-inflammatory agents.

Materials and methods

The object of the study was a thick extract of *Myrtus communis* L. leaves, sourced from plants cultivated under natural conditions (*in vivo*) and those obtained via microclonal propagation (*in vitro*). The raw plant material was shade-dried at room temperature for 5 days. The dried, ground material (particle size 3–5 mm) was then subjected to fractional maceration with 70 % ethanol (ratio 1:5) at room temperature for 3 days. The resulting extract was allowed to settle for 48 hours at a temperature not exceeding +10 °C, filtered, and concentrated to a thick consistency using a rotary evaporator at +50–55 °C.

The anti-inflammatory activity and acute toxicity of the thick *Myrtus communis* extracts were evaluated in the vivarium of the Educational and Medical Laboratory Center of Zaporizhzhia State Medical and Pharmaceutical University (Ukraine, Zaporizhzhia).

The study procedures adhered to the methodological recommendations for the preclinical study of non-steroidal anti-inflammatory drugs on the serotonin-induced edema model, induced by subplantar injection of 0.1 mL of 0.5 % serotonin solution. Experiments were conducted on non-linear white rats weighing 160–180 g, maintained under standard vivarium conditions. All animal experiments were performed in compliance with the rules of humane treatment of experimental animals as stipulated by the “European Convention for the Protection of Vertebrate Animals Used for Experimental and Other Scientific Purposes” (Strasbourg, 1986) and the Law of Ukraine “On Protection of Animals from Cruel Treatment” of 21.02.2006 No. 3447. The Bioethics Committee of Zaporizhzhia State Medical and Pharmaceutical University reviewed the materials presented in the article and found no ethical violations (meeting minutes No. 10, September 18, 2025).

To investigate the anti-inflammatory activity of the thick *Myrtus communis* leaf extracts, obtained under *in vivo* and *in vitro* conditions, and the reference drug ibuprofen (Geltec Private Limited, India, lot number AEU00223 04/2026), the experiment was conducted on animals divided into four groups (5 rats each). One hour prior to modeling acute aseptic inflammation (by subplantar injection of 0.1 mL of 0.5 % serotonin solution), the experimental groups received *Myrtus communis* extracts (100 mg/kg) or ibuprofen (25 mg/kg) administered intragastrically. The control group received only the vehicle. Paw volume was measured using an oncometer before and 60 minutes after the serotonin injection. Anti-inflammatory activity was assessed by the increase in paw volume, reflecting the degree of edema.

Anti-exudative activity (A, %) was calculated using the following formula:

$$A(\%) = \frac{(\Delta V_{\text{control}} - \Delta V_{\text{experimental}}) \times 100 \%}{\Delta V_{\text{control}}},$$

where $\Delta V_{\text{experimental}}$ – is the mean increase in paw volume in the experimental group or the comparison group; $\Delta V_{\text{control}}$ – is the mean increase in paw volume in the control group.

For the assessment of acute toxicity of the thick *Myrtus communis* extracts (both *in vivo* and *in vitro*), a protocol adapted from the OECD Guideline (Acute Oral Toxicity – Acute Toxic Class Method) was utilized [12,13]. The studies were performed on healthy non-pregnant female Wistar rats (8–12 weeks old, weighing 180–210 g), maintained under standard laboratory conditions with adherence to humane treatment protocols [14,15].

Prior to administration, the animals were fasted overnight, and subsequently fasted for an additional 3–4 hours after dosing [12]. Test samples, prepared as 20 % aqueous solutions of the extracts, were administered intragastrically (*per os*) via a gavage tube at a volume of 1 mL/100 g of body weight [16].

The study was conducted stepwise, utilizing 3 rats per stage:

1. In Step 1, a dose of 2000 mg/kg was administered to 3 rats for both the *Myrtus communis* (*in vivo*) and *Myrtus communis* (*in vitro*) extracts;

2. In Step 2, the same dose (2000 mg/kg) was administered to the next 3 female rats.

Following administration, the animals were kept under close observation: individual assessments were conducted at least once during the first 30 minutes, periodically throughout the first 24 hours (with particular attention during the initial 4 hours), and thereafter daily for a period of 14 days.

Statistical processing of the obtained data was performed using Microsoft Excel, applying the parametric Student's t-test. Differences were considered statistically significant at $p < 0.05$.

Results

The thick extract of *Myrtus communis* leaves presented as a viscous mass of dark brown color with an aromatic odor, soluble in purified water P and ethanol P. The yield of the thick extract amounted to 13.64 ± 1.55 %.

The results regarding the anti-exudative effect of the thick *Myrtus communis* leaf extracts, derived from plants grown under *in vivo* and *in vitro* conditions, and the reference drug ibuprofen on the development of serotonin-induced edema are presented in Table 1.

The subcutaneous administration of serotonin induced significant paw edema in animals of the control group. In rats treated with the thick *Myrtus communis* leaf extract (*in vivo*), a reduction in edema of 33.55 % was observed, while the administration of the thick *Myrtus communis* leaf extract (*in vitro*) resulted in an edema reduction of 35.69 %. The reference drug, ibuprofen, also exhibited anti-exudative activity, demonstrating 42.11 %.

Furthermore, in control group animals where edema was induced by the 0.5 % serotonin solution, a significant increase in CRP level was observed, rising to 4.82 ± 0.23 mg/L, which is more than four times the value found in the intact group (1.20 ± 0.10 mg/L); this confirms the activation of a systemic inflammatory reaction. The level of TBARS (thio-barbituric acid-reactive substances) also rose significantly – to 6.90 ± 0.35 nmol/mL versus 2.20 ± 0.14 nmol/mL in healthy animals. This indicates the development of pronounced oxidative stress and intense lipid peroxidation, which con-

stitutes one of the key mechanisms of tissue damage during exudation (Table 2).

Concurrently, the control group exhibited a decrease in total protein to 60.20 ± 2.31 g/L (-17 %) and albumin to 30.60 ± 2.65 g/L (-20 %), which may be attributed to both impaired hepatic synthetic function and the exudation of proteins into the edematous tissues.

A statistically significant reduction in the levels of inflammation and oxidative stress markers was noted in the groups treated with the tested preparations compared to the control group. The thick *Myrtus communis* leaf extract (*in vitro*) demonstrated the most pronounced effect, showing a 53.11 % reduction in CRP and a 56.52 % reduction in TBARS, alongside a simultaneous increase in total protein and albumin by 15.95 % and 16.34 %, respectively. The thick *Myrtus communis* leaf extract (*in vivo*) reduced CRP levels by 51.45 % (2.34 ± 0.23 mg/L) and TBARS by 53.33 %, while promoting an increase in total protein by 13.62 % and albumin by 15.03 %. Ibuprofen, used as the reference drug, reduced CRP by 46.47 % and TBARS by 47.83 %, with an increase in protein indicators of 11.63 % for total protein and 11.76 % for albumin.

The acute toxicity test commenced with a dose of 2000 mg/kg and was conducted in two steps. Step 1: Upon administration of the 20 % thick extract solution of *Myrtus communis* cultivated *in vivo* at a dose of 2000 mg/kg, 0/3 animals perished; however, upon administration of the 20 % thick extract solution of *Myrtus communis* obtained via microclonal propagation (*in vitro*), 1/3 animals perished (Table 3). Step 2: Upon administration of the 20 % extract solution, 0/3 animals in this group perished or were in a moribund state.

As all rats survived the administration of the thick *Myrtus communis* extracts (*in vivo* and *in vitro*) in the respective dosing groups, the study was concluded.

Discussion

The anti-inflammatory findings indicate that the thick *Myrtus communis* leaf extracts (*in vivo* and *in vitro*) demonstrate pronounced anti-exudative activity, comparable to the reference drug ibuprofen, achieving 33.55 % and 35.69 % efficacy, respectively, in the serotonin-induced paw edema model.

Consistent with methodological guidelines, this model is specific for elucidating compounds with an anti-serotonin mechanism. Given that inflammation in this model involves the release of serotonin, kinins, and other mediators, the high efficacy of the extracts suggests that their anti-inflammatory action is likely mediated by either serotonin receptor antagonism or the inhibition of serotonin release. This hypothesized mechanism complements previously established multi-target actions of myrtle phytochemicals, such as the inhibition of NF- κ B and MAPK-dependent signaling cascades [17,18].

Beyond the anti-exudative effect, the study revealed a systemic anti-inflammatory and antioxidant action, as evidenced by alterations in biochemical markers. A significant reduction was observed in CRP, a key marker of systemic inflammation synthesized by the liver in response to infection or damage [19], decreasing by 51.45 % for the *in vivo* extract and 53.11 % for the *in vitro* extract compared to the control

Table 1. Influence on the development of serotonin-induced edema in rats ($M \pm m$, $n = 5$)

Animal group	Dose, mg/kg	Increase in paw volume, mL	Anti-exudative activity, %
Control	–	8.56 ± 0.47	–
Thick <i>Myrtus communis</i> extract (<i>in vivo</i>)	100	$5.69 \pm 0.46^*$	33.55 %
Thick <i>Myrtus communis</i> extract (<i>in vitro</i>)	100	$5.51 \pm 0.67^*$	35.69 %
Ibuprofen	25	$4.96 \pm 1.53^*$	42.11 %

*: $p < 0.05$ compared to the control group.

Table 2. Changes in laboratory parameters in rats with serotonin-induced edema ($M \pm m$, $n = 5$)

Group	C-reactive protein, mg/L	TBARS nmol/mL	Total protein, g/L	Albumin, g/L
Intact Animals	1.20 ± 0.10	2.20 ± 0.14	72.62 ± 2.07	38.40 ± 1.50
Control Group	4.82 ± 0.23	6.90 ± 0.35	60.20 ± 2.31	30.60 ± 2.65
Thick <i>M. communis</i> extract (<i>in vivo</i>)	$2.34 \pm 0.23^*$	$3.22 \pm 0.33^*$	$68.40 \pm 2.58^*$	$35.20 \pm 1.72^*$
	-51.45 %	-53.33 %	13.62 %	15.03 %
Thick <i>M. communis</i> extract (<i>in vitro</i>)	$2.26 \pm 0.21^*$	$3.00 \pm 0.28^*$	$69.80 \pm 2.32^*$	$35.60 \pm 3.44^*$
	-53.11 %	-56.52 %	15.95 %	16.34 %
Ibuprofen	$2.58 \pm 0.24^*$	$3.60 \pm 0.40^*$	$67.20 \pm 3.54^*$	$34.20 \pm 1.72^*$
	-46.47 %	-47.83 %	11.63 %	11.76 %

*: $p < 0.05$ compared to the control group.

Table 3. Mortality indicators in the studied groups

Drug name	Dosing group	Number of animals in group	Number of animal deaths
Thick <i>Myrtus communis</i> extract (<i>in vivo</i>) solution	Step 1 Dosing Group	3	0
	Control Dosing Group	3	0
Thick <i>Myrtus communis</i> extract (<i>in vitro</i>) solution	Step 1 Dosing Group	3	1
	Control Dosing Group	3	0

group. This outcome suggests that myrtle extracts possess a broad spectrum of activity affecting systemic inflammatory processes. Furthermore, a substantial reduction was recorded in TBARS, markers of lipid peroxidation, by 53.33 % and 56.52 %, respectively. This confirms the potent antioxidant properties of the extracts, which are capable of counteracting oxidative stress, a phenomenon playing a central role in maintaining inflammatory processes [20]. The restoration of the blood protein profile, specifically the increased levels of total protein and albumin, is a direct physiological consequence of reduced exudation and indicates the vascular-protective potential of the extracts [19].

A comparison of the efficacy of the extracts obtained under different cultivation methods points to the potential advantage of biotechnological techniques. The marginally superior activity of the *in vitro* extract in reducing edema and lowering inflammatory markers suggests the possibility of optimizing cultivation conditions (e. g., nutrient media composition, light intensity, temperature) to stimulate the enhanced production of secondary metabolites [21]. Consequently, microclonal propagation emerges as a promising technology for obtain-

ing standardized raw materials with improved therapeutic characteristics.

A critically important aspect of the study was the acute toxicity assessment, which confirmed the high safety profile of both extracts. According to international classification, both extracts fall into Toxicity Category 5 ($LD_{50} \geq 5000$ mg/kg for *in vivo* and LD_{50} 2000–5000 mg/kg for *in vitro*), indicating their classification as non-toxic [8]. This finding aligns with the research of other scientists and is significant [22,23]. As it allows myrtle to be positioned as a safe alternative to conventional anti-inflammatory drugs, which are frequently associated with severe adverse effects, particularly gastrointestinal bleeding.

Conclusions

1. The thick extracts derived from *Myrtus communis* leaves, obtained from both conventional cultivation (*in vivo*) and microclonal propagation (*in vitro*), demonstrated distinct anti-inflammatory and anti-exudative efficacy. The extracts effectively reduced edema in the rat model of serotonin-induced inflammation, exhibiting activity comparable to that of the reference drug, ibuprofen.

2. The tested extracts significantly lowered the levels of inflammation and oxidative stress markers, specifically CRP and TBARS (thiobarbituric acid-reactive substances), while simultaneously contributing to the restoration of the blood protein profile. This evidence confirms their systemic anti-inflammatory and vascular-protective potential.

3. The thick extract obtained through *in vitro* microclonal propagation displayed marginally superior anti-exudative activity (35.69 %) and was more effective in reducing inflammatory markers compared to the naturally grown *in vivo* extract (33.55 %). This observation suggests a potential advantage in utilizing biotechnological cultivation methods for obtaining raw material with enhanced biological activity.

4. Both *Myrtus communis* extracts are classified as having low acute toxicity, belonging to Category 5 of the international classification ($LD_{50} \geq 5000$ mg/kg for the *in vivo* extract and LD_{50} 2000–5000 mg/kg for the *in vitro* extract), which underscores their favorable safety profile.

Prospects for further research. Future research efforts should focus on the precise identification of the active components within *Myrtus communis* extracts, a detailed investigation of their molecular mechanisms of action, the development of novel pharmaceutical formulations, and expanded toxicological studies to definitively confirm their therapeutic potential as a safe anti-inflammatory agent.

Funding

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

Acknowledgements

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

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

Information about the authors:

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

ORCID ID: 0009-0002-7912-1392

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

ORCID ID: 0000-0002-7883-8917

Mykhailiuk Ye. O., PhD, Associate Professor of the Department of Clinical Pharmacy, Pharmacotherapy, Pharmacognosy and Pharmaceutical Chemistry, Zaporizhzhia State Medical and Pharmaceutical University, Ukraine.

ORCID ID: 0000-0003-2359-9872

Відомості про авторів:

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

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

Михайлюк Є. О., канд. фарм. наук, доцент каф. клінічної фармації, фармакотерапії, фармакогнозії та фармацевтичної хімії, Запорізький державний медико-фармацевтичний університет, Україна.



Vira Odyntsova (Біпа Одинцова)
odyntsova1505@gmail.com

References

- Sarkar D, Bhattacharyya S. The phospholipase A2 superfamily and its role in chronic inflammatory conditions with relation to adjuvant cells. In: Phospholipases in Physiology and Pathology. Elsevier; 2023. p. 111–26. doi: 10.1016/B978-0-323-95698-7.00021-8
- Abdulkhaleq LA, Assi MA, Abdullah R, Zamri-Saad M, Taufiq-Yap YH, Hezmee MN. The crucial roles of inflammatory mediators in inflammation: A review. Vet World. 2018;11(5):627–35. doi: 10.14202/vetworld.2018.627-635
- Cocea AC, Stoica CI. Interactions and Trends of Interleukins, PAI-1, CRP, and TNF- α in Inflammatory Responses during the Perioperative Period of Joint Arthroplasty: Implications for Pain Management-A Narrative Review. J Pers Med. 2024;14(5):537. doi: 10.3390/jpm14050537
- Bakhouch I, Aliat T, Boubellouta T, Gali L, Şen A, Bellik Y. Phenolic contents and *in vitro* antioxidant, anti-tyrosinase, and anti-inflammatory effects of leaves and roots extracts of the halophyte Limonium delicatulum. S Afr J Bot. 2021;139:42–9. doi: 10.1016/j.sajb.2021.01.030
- Al-Snafi AE, Teibo JO, Shaheen HM, Akinfe OA, Teibo TK, Emieseimokumo N, et al. The therapeutic value of Myrtus communis L.: an updated review. Naunyn Schmiedeberg's Arch Pharmacol. 2024;397(7):4579–600. doi: 10.1007/s00210-024-02958-3
- Cruciani S, Santaniello S, Garroni G, Fadda A, Balzano F, Bellu E, et al. Myrtus Polyphenols, from Antioxidants to Anti-Inflammatory Molecules: Exploring a Network Involving Cytochromes P450 and Vitamin D. Molecules. 2019;24(8):1515. doi: 10.3390/molecules24081515
- Almeida AF, Borge GI, Piskula M, Tudose A, Tudoreanu L, Valentová K, et al. Bioavailability of Quercetin in Humans with a Focus on Interindividual Variation. Compr Rev Food Sci Food Saf. 2018;17(3):714–31. doi: 10.1111/1541-4337.12342
- Khosropour P, Sajjadi SE, Talebi A, Minaiyan M. Anti-inflammatory effect of Myrtus communis hydroalcoholic extract and essential oil on acetic acid-induced colitis in rats. J Rep Pharm Sci. 2019;8(2):204–10. doi: 10.4103/jrptps.JRPTPS_8_19
- Rossi A, Di Paola R, Mazzon E, Genovese T, Caminiti R, Bramanti P, et al. Myrtucommulone from Myrtus communis exhibits potent anti-inflammatory effectiveness *in vivo*. J Pharmacol Exp Ther. 2009;329(1):76–86. doi: 10.1124/jpet.108.143214
- Mansour RB, Beji RS, Wasli H, Zekri S, Ksouri R, Megdiche-Ksouri W, et al. Gastroprotective Effect of Microencapsulated Myrtus communis Essential Oil against Ethanol/HCl-Induced Acute Gastric Lesions. Molecules. 2022;27(5):1566. doi: 10.3390/molecules27051566
- Samareh Fekri M, Mandegary A, Shariffar F, Poursalehi HR, Nematollahi MH, Izadi A, et al. Protective effect of standardized extract of Myrtus communis L. (myrtle) on experimentally bleomycin-induced pulmonary fibrosis: biochemical and histopathological study. Drug Chem Toxicol. 2018;41(4):408–414. doi: 10.1080/01480545.2018.1459670
- Roll R, Höfer-Bosse Th, Kayser D. New perspectives in acute toxicity testing of chemicals. Toxicology Letters. 1986;31(Suppl.):86.
- OECD. Test no. 423: Acute oral toxicity – acute toxic class method. OECD; 2002. Available from: 10.1787/9789264071001-en
- Lipnick RL, Cotruvo JA, Hill RN, Bruce RD, Stitzel KA, Walker AP, et al. Comparison of the up-and-down, conventional LD50, and fixed-dose acute toxicity procedures. Food Chem Toxicol. 1995;33(3):223–31. doi: 10.1016/0278-6915(94)00136-c
- Diener W, Schlede E. Acute Toxicity Class Methods: Alternatives to LD/LC50 tests. ALTEX. 1999;16:129–34.
- Roll R, Riebschläger M, Mischke U, Kayser D. Neue Wege zur Bestimmung der akuten Toxizität von Chemikalien [New ways to determine the acute toxicity of chemicals]. Bundesgesundheitsblatt. 1989;32:336–341.
- Mansouri MT, Hemmati AA, Naghizadeh B, Mard SA, Rezaie A, Ghorbanzadeh B. A study of the mechanisms underlying the anti-in-

- inflammatory effect of ellagic acid in carrageenan-induced paw edema in rats. *Indian J Pharmacol.* 2015;47(3):292-8. doi: [10.4103/0253-7613.157127](https://doi.org/10.4103/0253-7613.157127)
18. Singla E, Puri G, Dharwal V, Naura AS. Gallic acid ameliorates COPD-associated exacerbation in mice. *Mol Cell Biochem.* 2021;476(1):293-302. doi: [10.1007/s11010-020-03905-5](https://doi.org/10.1007/s11010-020-03905-5)
19. Sheinenzon A, Shehadeh M, Michelis R, Shaoul E, Ronen O. Serum albumin levels and inflammation. *Int J Biol Macromol.* 2021;184:857-62. doi: [10.1016/j.ijbiomac.2021.06.140](https://doi.org/10.1016/j.ijbiomac.2021.06.140)
20. Ertas B, Dorucu D, Gulerturk O, Sen A, Cevik O, Cetinel S, et al. The effect of *Myrtus communis* L. extract on nephrolithiasis model in rats. *North Clin Istanbul.* 2024;11(2):91-8. doi: [10.14744/nci.2023.09068](https://doi.org/10.14744/nci.2023.09068)
21. Li Y, Kong D, Fu Y, Sussman MR, Wu H. The effect of developmental and environmental factors on secondary metabolites in medicinal plants. *Plant Physiol Biochem.* 2020;148:80-9. doi: [10.1016/j.pla-phy.2020.01.006](https://doi.org/10.1016/j.pla-phy.2020.01.006)
22. Nassar MI, Aboutabl el-SA, Ahmed RF, El-Khrisy ED, Ibrahim KM, Sleem AA. Secondary metabolites and bioactivities of *Myrtus communis*. *Pharmacognosy Res.* 2010;2(6):325-9. doi: [10.4103/0974-8490.75449](https://doi.org/10.4103/0974-8490.75449)
23. Mechchate H, de Castro Alves CE, Es-Safi I, Amaghnouje A, Jawhari FZ, Costa de Oliveira R, et al. Antileukemic, Antioxidant, Anti-Inflammatory and Healing Activities Induced by a Polyphenol-Enriched Fraction Extracted from Leaves of *Myrtus communis* L. *Nutrients.* 2022;14(23):5055. doi: [10.3390/nu14235055](https://doi.org/10.3390/nu14235055)



Peculiarities of distribution of patterns with high and low expression of c-Kit protein in the pancreas of rats with experimental diabetes

T. V. Ivanenko^{A,B,C,D,F}, A. V. Vynokurova^{B,C,D}, Yu. M. Kolesnyk^{A,E,F}, A. V. Abramov^{A,E,F}

Zaporizhzhia State Medical and Pharmaceutical University, Ukraine

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

The c-Kit protein, also known as CD117, is a membrane receptor tyrosine kinase, and plays an important role in various cellular processes including cell proliferation, survival and differentiation. In particular, at the embryonic stage of pancreatogenesis, c-Kit protein participates in the process of beta-cell differentiation from pancreatic progenitor cells, and controls the subsequent migration and invasion of endocrinocytes with the formation of new pancreatic islets. Activation of c-Kit-mediated receptor mechanisms triggers intracellular molecular signalling pathways, that promote beta-cell proliferation and differentiation, leading to an increase in the pool of endocrinocytes in the pancreas and enhancing their functional activity.

Aim: to identify quantitative distribution patterns of c-Kit protein with high and low expression levels in endocrinocytes and pancreatic exocrinocytes in rats' streptozotocin-induced diabetes.

Materials and methods. The study was conducted on 20 white Wistar rats, which were divided into 2 groups of 10 animals each. Animals of group 1 were included in the control (intact) group. To model experimental diabetes mellitus, animals of group 2 were injected intraperitoneally with streptozotocin (Sigma-Chemical, USA) at a dose of 50 mg/kg dissolved in 0.5 ml of 0.2 M citrate buffer pH = 4.5.

Results. The study of immunoreactivity to c-Kit protein in intact rats and in diabetic animals showed the presence of patterns with high and low expression levels both in endocrinocytes of pancreatic islets and in the exocrine part of the pancreas. Among the endocrinocytes of intact rats, cells with a high level of c-Kit protein expression prevailed and in the exocrine part of the pancreas – cells with a low level of protein expression. The development of diabetes resulted in a significant increase in the number of c-Kit-immunopositive alpha cells with a low level of protein expression (3.6-fold, $p < 0.001$), as well as pancreatic exocrinocytes (by 38 %, $p < 0.001$). At the same time, the formation of diabetes did not lead to changes in c-Kit protein concentration in all pancreatic cells with a low level of c-Kit protein expression.

Conclusions. c-Kit-immunopositive cells of the pancreas form two patterns of cells – with a high level of c-Kit protein expression, and with a low level of its expression. In intact animals, endocrinocytes with a high level of c-Kit protein expression predominate, and in the exocrine part of the pancreas – cells with and low level of protein expression. Alpha-endocrinocytes of intact rats have a 30 % higher ($p < 0.001$) c-Kit protein expression level compared to beta-cells and exocrinocytes. The development of diabetes in rats was accompanied by a significant increase in the number of c-Kit-immunopositive beta cells with a high level of protein expression, as well as an increase in the number of alpha cells and exocrinocytes with both high and low levels of c-Kit protein expression. In the pattern of beta cells with a high level of protein expression in diabetes, an increase in the concentration of the c-Kit protein was observed (by 17 %, $p < 0.001$) compared to intact endocrinocytes, while in alpha cells and exocrinocytes a similar pattern of the concentration of the c-Kit protein was observed significantly decreased (by 44 % and 30 %, respectively).

Keywords: pancreas, diabetes mellitus, genes, insulin, glucagon, c-Kit, automated cell counting.

Current issues in pharmacy and medicine: science and practice. 2025;18(3):278-283

Особливості розподілу патернів із високим і низьким рівнем експресії білка c-Kit у підшлунковій залозі щурів при експериментальному діабеті

Т. В. Іваненко, А. В. Винокурова, Ю. М. Колесник, А. В. Абрамов

Білок c-Kit, також відомий як CD117, – мембранний рецепторний тирозинкіназний фермент, що відіграє важливу роль у різноманітних клітинних процесах, зокрема у проліферації, виживанні та диференціації клітин. Так, на ембріональній стадії панкреатогенезу білок c-Kit бере участь у процесі диференціації β-клітин із панкреатичних прогеніторних клітин, а також контролює подальшу міграцію та інвазію ендокриноцитів з утворенням нових острівців підшлункової залози. Активація рецепторних механізмів, опосередкованих c-Kit, запускає внутрішньоклітинні молекулярні сигнальні шляхи, що стимулюють проліферацію та диференціацію β-клітин, спричиняючи збільшення пулу ендокриноцитів у підшлунковій залозі та підвищення їхньої функціональної активності.

ARTICLE INFO



UDC 616.379-018.1:616.379-008.64]-092.9:599.323.4]-074:577.112

DOI: [10.14739/2409-2932.2025.3.340518](https://doi.org/10.14739/2409-2932.2025.3.340518)

Current issues in pharmacy and medicine: science and practice. 2025;18(3):278-283

Keywords: pancreas, diabetes mellitus, genes, insulin, glucagon, c-Kit, automated cell counting.

Received: 23.07.2025 // Revised: 10.09.2025 // Accepted: 19.09.2025

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

Мета роботи – визначити кількісні закономірності розподілу білка c-Kit із високим і низьким рівнем експресії в ендокриноцитах та екзокриноцитах підшлункової залози при стрептозотозинному цукровому діабеті в щурів.

Матеріали і методи. Дослідження здійснено на 20 білих щурах лінії Wistar, яких поділили на 2 групи по 10 тварин у кожній. Тварини 1 групи сформували контрольну (інтактну) групу. Для моделювання експериментального цукрового діабету тваринам 2 групи внутрішньоочеревинно вводили стрептозотозин (Sigma-Chemical, США) у дозі 50 мг/кг, розчинений у 0,5 мл 0,2 М цитратного буфера з pH = 4,5.

Результати. Дослідження імунореактивності до білка c-Kit в інтактних і діабетичних тварин дало змогу виявити клітинні патерни і з високим, і з низьким рівнем експресії серед ендокриноцитів острівців підшлункової залози та в екзокринній частині органа. Серед ендокриноцитів інтактних щурів переважали клітини з високим рівнем експресії білка c-Kit, а в екзокринній частині підшлункової залози домінували клітини з низьким рівнем експресії. Розвиток діабету зумовлював значне збільшення кількості c-Kit-імунопозитивних α -клітин із низьким рівнем експресії білка (у 3,6 раза, $p < 0,001$), а також екзокриноцитів (на 38 %, $p < 0,001$). Водночас розвиток діабету не спричиняв змін концентрації білка c-Kit у всіх клітинах підшлункової залози з низьким рівнем його експресії.

Висновки. c-Kit-імунопозитивні клітини підшлункової залози формують два типи клітинних патернів – із високим і низьким рівнем експресії білка c-Kit. В інтактних тварин серед ендокриноцитів переважали клітини з високим рівнем експресії білка c-Kit, а в екзокринній частині підшлункової залози – клітини з низьким рівнем експресії. Альфа-ендокриноцити інтактних щурів мали на 30 % вищий рівень експресії білка c-Kit ($p < 0,001$) порівняно з β -клітинами й екзокриноцитами. Розвиток діабету у щурів супроводжувався значним збільшенням кількості c-Kit-імунопозитивних β -клітин із високим рівнем експресії білка, а також збільшенням кількості α -клітин та екзокриноцитів і з високим, і з низьким рівнем експресії білка c-Kit. У патерні β -клітин із високим рівнем експресії при діабеті визначено збільшення концентрації білка c-Kit (на 17 %, $p < 0,001$) порівняно з інтактними ендокриноцитами, а в α -клітинах та екзокриноцитах концентрація білка значно зменшувалася (на 44 % і 30 % відповідно).

Ключові слова: підшлункова залоза, цукровий діабет, гени, інсулін, глюкагон, c-Kit, автоматизований підрахунок клітин.

Актуальні питання фармацевтичної і медичної науки та практики. 2025. Т. 18, № 3(49). С. 278-283

The c-Kit protein, also known as CD117, is a membrane receptor tyrosine kinase, and plays an important role in various cellular processes including cell proliferation, survival and differentiation. In particular, at the embryonic stage of pancreatogenesis, c-Kit protein participates in the process of beta-cell differentiation from pancreatic progenitor cells, and controls the subsequent migration and invasion of endocrinocytes with the formation of new pancreatic islets [1,2].

Activation of c-Kit-mediated receptor mechanisms triggers intracellular molecular signalling pathways, that promote beta-cell proliferation and differentiation, leading to an increase in the pool of endocrinocytes in the pancreas and enhancing their functional activity [3,4]. In beta-cells, c-Kit protein can also activate signalling molecules that regulate insulin release from beta-cells and thus influence the mechanisms of glucose-stimulated insulin exocytosis [2,4]. It has been shown that impaired function or expression of c-Kit protein in endocrinocytes can lead to a decrease in the number of functioning beta cells, impaired glucose tolerance and insulin secretion capacity [2,4,5], which, in turn, contributes to an increased risk of developing type 2 diabetes mellitus.

Aim

To identify quantitative distribution patterns of c-Kit protein with high and low expression levels in endocrinocytes and pancreatic exocrinocytes in rats' streptozotocin-induced diabetes.

Materials and methods

The study was conducted on 20 white Wistar rats, which were divided into 2 groups of 10 animals each. Animals of group 1 were included in the control (intact) group. To model experimental diabetes mellitus, animals of group 2 were injected intraperitoneally with streptozotocin (Sigma-Chemical, USA)

at a dose of 50 mg/kg dissolved in 0.5 ml of 0.2 M citrate buffer pH = 4.5. Animals of group 2 were monitored weekly for blood glucose levels for 4 weeks after streptozotocin administration using a GlucoCard-II glucometer (Japan) and animals with fasting glucose levels of more than 10.0 mmol/l were selected for further study.

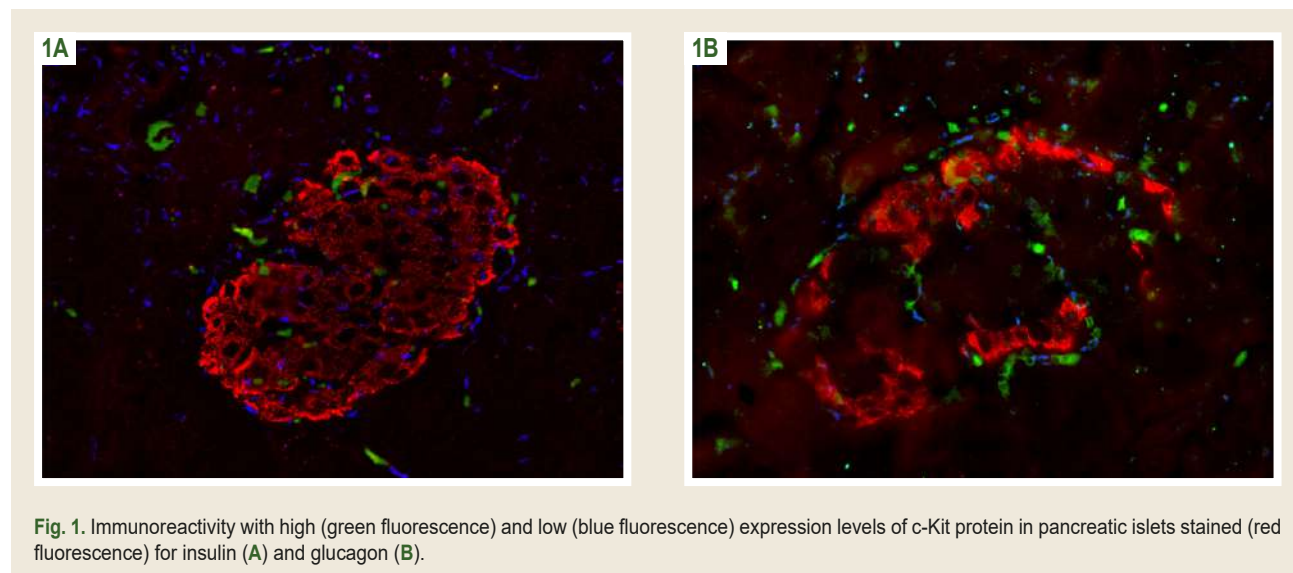
After the animals were withdrawn from the experiment under thiopental anaesthesia (50 mg/kg), the pancreas was harvested, fixed in Buena solution (20 hours) and, after standard histological processing, embedded in paraplast (MkCormick, USA). Serial histological sections of the pancreas (5 μ m thick) were deparaffinised and demasked in citrate buffered saline (pH = 9.0) in a PT module (Thermo Scientific, USA). Insulin, glucagon, and c-kit protein were detected by immunofluorescence using antibodies from Santa Cruz Biotechnology (USA). To do this, a mixture of antibodies to insulin or glucagon conjugated to AlexaFluor-546 and, respectively, to c-Kit conjugated to FITC was prepared at a dilution of 1:200, followed by incubation in a humid chamber ($T = +4$ °C, 24 hours). The sections, washed in phosphate buffer (pH = 7.4), were fixed in UltraCruz™ Mounting Medium in a mixture of phosphate buffer and glycerol with DAPI (Santa Cruz Biotechnology, USA) and covered with glass slides (Menzel-Glaser, Germany). The specificity of antibody binding was controlled in the same way, except for incubation with primary antibodies.

The immunofluorescence reaction was studied using an AxioImager-M2 fluorescence microscope (Carl Zeiss, Germany), equipped with an AxioCam-5HRm camera (Carl Zeiss, Germany), using 38NE and 43NE high emission filters (Carl Zeiss, Germany). For fluorescence imaging, the digital image analysis system AxioVision-4.8.2 (Carl Zeiss, Germany) was used according to the method [6]. The digital image analysis system ImageJ version 2.1.0 / 1.53c (public open license) was used for image analysis.

Table 1. Distribution of endocrinocytes in pancreatic islets

Groups	Relative number of endocrinocytes in islets (%)		Hormone concentration in endocrinocytes (IFU/mcm ²)	
	beta cells	alpha cells	insulin	glucagon
Intact	78.801 ± 1.052	21.198 ± 1.052	2.025 ± 0.031	1.514 ± 0.046
Diabetes	37.274 ± 1.795*	62.977 ± 1.787*	1.645 ± 0.061*	2.172 ± 0.102*

*: reliability of differences $p < 0.001$.



For each pancreatic islet, the area of the material immunoreactive to the studied biomarkers was measured automatically. For insulin and glucagon, the area of immunoreactive material was calculated in relation to the total area of the islet and this parameter was further considered an indicator of the relative number of beta- and alpha-endocrinocytes in the pancreatic islet (%). For the c-Kit protein, the area of immunoreactive material in the pancreatic islets was calculated in relation to the area of immunoreactive material to insulin or glucagon, respectively, and this parameter was considered an indicator of the relative number of c-Kit-expressing beta or alpha cells (%). The area of the material immunoreactive to c-Kit protein in the exocrine part of the pancreas was calculated in relation to its area and was subsequently considered an indicator of the relative number of c-Kit-expressing exocrinocytes (%). We understood, that this cell pool includes not only acinar exocrinocytes, but also ductal epithelial cells. The concentration of insulin, glucagon, and c-Kit in pancreatic cells was measured in relative immunofluorescence units (IFU/mcm²) relative to nonspecific background fluorescence [6]. At least 5 cm² of the total area of pancreatic sections of each animal was examined. At least 100 pancreatic islets were analysed for each marker.

Obtained results were statistically processed in Excel Office365. Differences between the compared parameters at $p < 0.05$ by Student's t-test were considered significant. The data in the tables are presented in the form of the mean value and its error ($M \pm m$). The data in the figures are presented as mean and confidence interval.

Results

The development of streptozotocin diabetes in rats led to a regular development of hyperglycaemia up to 17.69 ± 1.10 mmol/l against 3.94 ± 0.09 mmol/l in intact animals. In pancreatic islets in diabetes there was a 53 % ($p < 0.001$) decrease in the number of beta-cells and, on the contrary, an almost 3-fold increase in the number of alpha-endocrinocytes (Table 1). At the same time, the concentration of insulin in beta-cells decreased by about 20 % ($p < 0.001$), and glucagon in alpha-cells increased by more than 40 % ($p < 0.001$).

The study of immunoreactivity to c-Kit protein in intact rats and in diabetic animals showed the presence of patterns with high and low expression levels both in endocrinocytes of pancreatic islets and in the exocrine part of the pancreas (Fig. 1). Among endocrinocytes of intact rats, cells with a high level of c-Kit protein expression prevailed, and in the exocrine part of the pancreas – cells with a low level of protein expression (Fig. 2).

It was found that in intact rats in the pattern with a high level of c-Kit expression the protein concentration in beta-cells and exocrinocytes was approximately the same ($p > 0.05$), whereas in alpha-cells this index was 30 % higher ($p < 0.001$).

The formation of diabetes in rats was accompanied by a significant increase in the number of c-Kit-immunopositive cells with a high level of protein expression in the pancreas (Fig. 2A). At the same time, c-Kit protein concentration moderately increased (by 17 %, $p < 0.001$) exclusively in pancreatic beta-endocrinocytes, whereas c-Kit protein con-

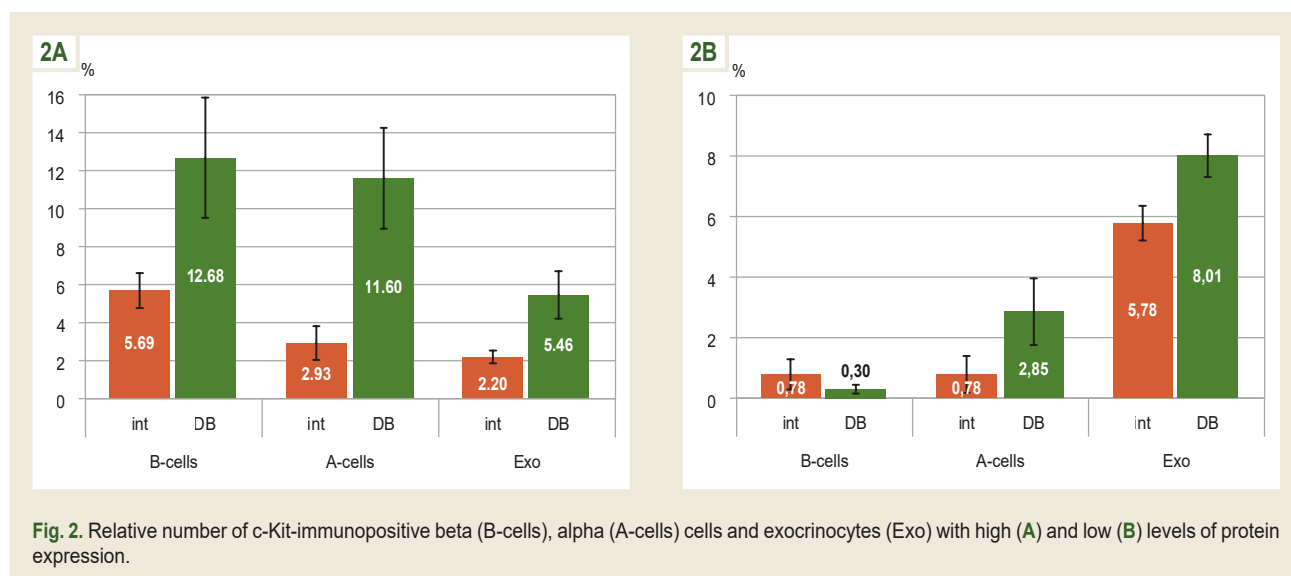
Table 2. Concentration of c-Kit protein in cells with high expression levels

Groups	Beta cells	Alpha cells	Exocrinocytes
Intact	2.335 ± 0.042	3.577 ± 0.177	2.518 ± 0.110
Diabetes	2.727 ± 0.040*	2.472 ± 0.069*	1.771 ± 0.053*

*: reliability of differences – $p < 0.001$.

Table 3. Concentration of c-Kit protein in pancreas with low expression levels

Groups	Beta cells	Alpha cells	Exocrinocytes
Intact	0.224 ± 0.062	0.505 ± 0.145	1.235 ± 0.017
Diabetes	0.153 ± 0.086	0.655 ± 0.093	1.221 ± 0.011



centration decreased in alpha cells by 44 % ($p < 0.01$), and in exocrinocytes by 30 % ($p < 0.001$) (Table 2).

The study of the distribution of immunoreactivity with a low level of c-Kit protein expression showed, that in intact rats the number of such c-Kit-immunopositive endocrinocytes was significantly lower, than cells with a high level of c-Kit protein expression (Fig. 2). At the same time, this pattern of beta-cells was characterized by the lowest protein concentration, whereas in alpha-cells this index was approximately 2 times higher, and in exocrine cells of the pancreas even higher and more than 2 times higher than in alpha-endocrinocytes (Table 3).

The development of diabetes led to a significant increase in the number of c-Kit-immunopositive alpha cells with a low level of protein expression (3.6-fold, $p < 0.001$), as well as pancreatic exocrinocytes (by 38 %, $p < 0.001$) (Fig. 2B). At the same time, the formation of diabetes did not lead to changes in c-Kit protein concentration in all pancreatic cells with a low level of c-Kit protein expression (Table 3).

Discussion

The use of streptozotocin for modelling diabetes in rodents was proposed by A. A. Like and A. A. Rossini in 1976 [7]. Until today this model remains the most common for experi-

mental studies. By the nature of hormonal and metabolic changes streptozotocin-induced diabetes in rats is very similar to type 1 diabetes in humans [8]. The data obtained in the present study on the nature of endocrinocyte distribution in pancreatic islets also correspond to the classical model of type 1 diabetes and are consistent with both our own earlier data [9,10] and the results of foreign researchers [11,12]. Accordingly, we assume that the results of changes in immunoreactivity to c-Kit protein in the pancreas also fully correspond to the pathogenetic features of type 1 diabetes.

Previously, we conducted studies of immunoreactivity to c-Kit protein in endocrinocytes of pancreatic islets and gave a preliminary quantitative assessment of its distribution in beta-[13] and alpha-cells [14]. At the same time, these studies did not take into account the peculiarity of immunoreactive material distribution taking into account the presence of two patterns of immunoreactivity to c-Kit protein both in endocrinocytes of different types and in exocrine cells of the pancreas: a pattern with a high level of c-Kit protein expression and, accordingly, its higher concentration in cells, and a pattern with an order of magnitude lower (10 times lower) level of its expression. The study of intact animals revealed the dominance of endocrinocytes with a high level of c-Kit protein expression: the number of such c-Kit-immunopositive beta cells was 7 times higher

than cells with a low level of expression, and the number of similar patterns of c-Kit-immunopositive alpha cells differed by 4 times. This fact seems to be important in view of scientifically established c-Kit-mediated molecular mechanisms of pancreatic islets cytoarchitectonics maintenance. It was shown that the extracellular region of the membrane protein c-Kit is a receptor for stem cell factor (SCF) and its binding to c-Kit leads to the activation of physiological mechanisms of survival, migration and proliferation of pancreatic endocrinocytes [2]. It was found out, that c-Kit protein expression in endocrine cells increases the production of VEGF-A, which is the most important regulator of pancreatic islets angiogenesis [15]. This explains the important role of c-Kit protein in the remodelling of pancreatic islets, ensuring the survival of beta cells and in the regulation of islet function under normal physiological conditions.

In contrast to islets, the exocrine part of the pancreas was dominated by cells with a low level of c-Kit protein expression, including both acinar exocrinocytes and ductal epithelial cells. It is believed that c-Kit protein expression is predominantly observed in ductal progenitor cells in the exocrine part of the pancreas (progenitor endocrinocytes), where c-Kit protein is a stimulator of islet neogenesis in the embryonic and early postnatal period [2,16].

The development of diabetes led to qualitative and quantitative changes in c-Kit protein expression in the pancreas. Thus, in pancreatic islets there was a 2-fold increase in the number of c-Kit-immunopositive beta cells with a high level of protein expression and a 4-fold increase in the number of c-Kit-immunopositive alpha cells with both high and low levels of c-Kit protein expression. Similar, but less quantitatively expressed, changes in the nature of immunoreactivity to c-Kit protein were also observed on the part of exocrine cells of the pancreas in response to the development of diabetes. Thus, the formation of streptozotocin-induced diabetes in rats was accompanied by a significant increase in immunoreactivity to protein c-Kit on the part of all cells of the pancreas.

Given the important role of c-Kit protein in the neogenesis of pancreatic islets, we believe that a significant increase in immunoreactivity to c-Kit may have a protective value in diabetic beta-cell destruction. In turn, it was shown that decreased expression of c-Kit protein in c-KitW-v mice with a mutation in the c-kit gene leads to a significant decrease in the levels of PDX1 protein and insulin, inhibits endocrinocyte proliferation and increases their apoptosis [17]. We believe, that increased expression of c-Kit protein in beta-cells in diabetes may contribute to the activation of molecular mechanisms of endocrinocyte protection from apoptosis, which is activated against the background of increased concentration of proapoptotic protein p53, decreased concentration of anti-apoptotic protein Bcl2 in endocrinocytes [10,18] and a significant deficit of beta-cell mass in the pancreas [9,10,11,12]. An important factor of pancreatic islets neogenesis in diabetes is c-Kit-stimulated expression of molecular markers of proliferation of homeobox proteins PDX-1 and Nk2 family [2,16].

It was shown that simultaneous increase of c-Kit and PDX-1 expression in pancreatic islets in rats with streptozo-

cin-induced diabetes can promote beta-cell regeneration [19]. At the same time, we previously analysed the activity of genes associated with the development of streptozotocin-induced diabetes by real-time reverse transcription polymerase chain reaction using the RT1 Profiler™ PCR Array Rat Diabetes (QIAGEN) kit and found a significant increase in the expression of the Nkx2.1 gene against the background of inhibition of the expression of the proliferation regulator Pdx1 and angiogenesis stimulator Vegfa [20]. Thus, the facts presented in the present study indicate that the development of experimental diabetes in rats leads to the formation of dysregulatory pathology of c-Kit-mediated mechanisms of beta-cell regeneration and does not affect the neogenesis of alpha-endocrinocytes.

Conclusions

1. c-Kit-immunopositive cells of the pancreas form two patterns of cells – with a high level of c-Kit protein expression, and with a low level of its expression. In intact animals, endocrinocytes with a high level of c-Kit protein expression predominate, and in the exocrine part of the pancreas – cells with and a low level of protein expression.

2. Alpha-endocrinocytes of intact rats have a 30 % higher ($p < 0.001$) c-Kit protein expression level compared to beta-cells and exocrinocytes.

3. The development of diabetes in rats was accompanied by a significant increase in the number of c-Kit-immunopositive beta cells with a high level of protein expression, as well as an increase in the number of alpha cells and exocrinocytes with both high and low levels of c-Kit protein expression.

4. In the pattern of beta cells with a high level of protein expression in diabetes, an increase in the concentration of the c-Kit protein was observed (by 17 %, $p < 0.001$) compared to intact endocrinocytes, while in alpha cells and exocrinocytes a similar pattern of the concentration of the c-Kit protein was observed significantly decreased (by 44 % and 30 %, respectively).

Ethical approval

The Bioethics Committee of Zaporizhzhia State Medical and Pharmaceutical University has reviewed the materials presented in the article. Based on the results of the review, all ethical standards were found to be met, and the study was conducted in accordance with international guidelines for research involving living subjects and with national legislation (meeting protocol No. 10, dated September 18, 2025).

Funding

The study was performed without financial support.

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

Конфлікт інтересів: відсутній.

Information about the authors:

Ivanenko T. V., MD, PhD, Associate Professor of the Department of Pathological Physiology with Course of Normal Physiology, Zaporizhzhia State Medical and Pharmaceutical University, Ukraine.

ORCID ID: 0000-0001-6617-5178

Vynokurova A. V., Postgraduate student at the Department of Clinical Laboratory Diagnostics, Zaporizhzhia State Medical and Pharmaceutical University, Ukraine.

ORCID ID: 0009-0008-5380-6071

Kolesnyk Yu. M., MD, PhD, DSc, Professor of the Department of Pathological Physiology with the Course of Normal Physiology, Rector of Zaporizhzhia State Medical and Pharmaceutical University, Honored Science and Technology Figure of Ukraine.

ORCID ID: 0000-0002-1556-5085

Abramov A. V., MD, PhD, DSc, Professor of the Department of Pathological Physiology with the Course of Normal Physiology, Zaporizhzhia State Medical and Pharmaceutical University, Ukraine.

ORCID ID: 0000-0001-8520-2258

Відомості про авторів:

Іваненко Т. В., канд. мед. наук, доцент каф. патологічної фізіології з курсом нормальної фізіології, Запорізький державний медико-фармацевтичний університет, Україна.

Винокурова А. В., аспірант каф. клінічної лабораторної діагностики, Запорізький державний медико-фармацевтичний університет, Україна.

Колесник Ю. М., д-р мед. наук, професор каф. патологічної фізіології з курсом нормальної фізіології, ректор Запорізького державного медико-фармацевтичного університету; заслужений діяч науки і техніки України.

Абрамов А. В., д-р мед. наук, професор каф. патологічної фізіології з курсом нормальної фізіології, Запорізький державний медико-фармацевтичний університет, Україна.



Taras Ivanenko (Тарас Іваненко)
ivanenkotv@zsmu.edu.ua

References

1. Rachdi L, El Ghazi L, Bernex F, Panthier JJ, Czernichow P, Scharfmann R. Expression of the receptor tyrosine kinase KIT in mature beta-cells and in the pancreas in development. *Diabetes*. 2001;50(9):2021-8. doi: [10.2337/diabetes.50.9.2021](https://doi.org/10.2337/diabetes.50.9.2021)
2. Feng ZC, Riopel M, Popell A, Wang R. A survival Kit for pancreatic beta cells: stem cell factor and c-Kit receptor tyrosine kinase. *Diabetologia*. 2015;58(4):654-65. doi: [10.1007/s00125-015-3504-0](https://doi.org/10.1007/s00125-015-3504-0)
3. Wu Y, Li J, Saleem S, Yee SP, Hardikar AA, Wang R. c-Kit and stem cell factor regulate PANC-1 cell differentiation into insulin- and glucagon-producing cells. *Lab Invest*. 2010;90(9):1373-84. doi: [10.1038/labinvest.2010.106](https://doi.org/10.1038/labinvest.2010.106)
4. Feng ZC, Li J, Turco BA, Riopel M, Yee SP, Wang R. Critical role of c-Kit in beta cell function: increased insulin secretion and protection against diabetes in a mouse model. *Diabetologia*. 2012;55(8):2214-25. doi: [10.1007/s00125-012-2566-5](https://doi.org/10.1007/s00125-012-2566-5)
5. Krishnamurthy M, Ayazi F, Li J, Lyttle AW, Woods M, Wu Y, et al. c-Kit in early onset of diabetes: a morphological and functional analysis of pancreatic beta-cells in c-KitW-v mutant mice. *Endocrinology*. 2007;148(11):5520-30. doi: [10.1210/en.2007-0387](https://doi.org/10.1210/en.2007-0387)
6. Ivanenko TV, Abramov AV. Optimization of endocrine pancreas fluorescence analysis using machine methods. *Pathologia*. 2022;19(1):24-31. doi: [10.14739/2310-1237.2022.1.254173](https://doi.org/10.14739/2310-1237.2022.1.254173)
7. Like AA, Rossini AA. Streptozotocin-induced pancreatic insulinitis: new model of diabetes mellitus. *Science*. 1976;193(4251):415-7. doi: [10.1126/science.180605](https://doi.org/10.1126/science.180605)
8. Szkudelski T. Streptozotocin-nicotinamide-induced diabetes in the rat. Characteristics of the experimental model. *Exp Biol Med (Maywood)*. 2012;237(5):481-90. doi: [10.1258/ebm.2012.011372](https://doi.org/10.1258/ebm.2012.011372)
9. Abramova TV, Kolesnik YM, Ivanenko TV. [Quantitative changes in the pancreatic endocrinocytes population in SHR rats in the course of streptozotocin-induced diabetes]. *Clinical and experimental pathology*. 2018;17(4):8-14. Russian. doi: [10.24061/1727-4338.XVII.4.66.2018.2](https://doi.org/10.24061/1727-4338.XVII.4.66.2018.2)
10. Ivanenko TV, Abramov AV, Kolesnik YM, Vasilenko GV. [Endocrine status and the level of Bcl2 and p53 protein expression in pancreatic islets of rats with experimental diabetes mellitus]. *Pathologia*. 2011;8(2):18-20. Russian.
11. Plesner A, Ten Holder JT, Verchere CB. Islet remodeling in female mice with spontaneous autoimmune and streptozotocin-induced diabetes. *PLoS One*. 2014;9(8):e102843. doi: [10.1371/journal.pone.0102843](https://doi.org/10.1371/journal.pone.0102843)
12. Richardson SJ, Morgan NG, Foulis AK. Pancreatic pathology in type 1 diabetes mellitus. *Endocr Pathol*. 2014;25(1):80-92. doi: [10.1007/s12022-014-9297-8](https://doi.org/10.1007/s12022-014-9297-8)
13. Ivanenko TV, Kolesnyk YM, Abramov AV. [Dynamics of c-kit immunopositive pancreatic beta cells influenced by exogenous factors or endogenous pathology]. *Zaporozhye Medical Journal*. 2024;26(3):217-22. Ukrainian. doi: [10.14739/2310-1210.2024.3.302731](https://doi.org/10.14739/2310-1210.2024.3.302731)
14. Ivanenko TV. Analysis of the activity of c-kit immunopositive alpha-cells of the pancreas in exogenous infusions and endogenously formed pathology. *Current issues in pharmacy and medicine: science and practice*. 2023;16(1):47-52. Ukrainian. doi: [10.14739/2409-2932.2023.1.273223](https://doi.org/10.14739/2409-2932.2023.1.273223)
15. Feng ZC, Popell A, Li J, Silverstein J, Oakie A, Yee SP, et al. c-Kit Receptor Signaling Regulates Islet Vasculature, β -Cell Survival, and Function In Vivo. *Diabetes*. 2015;64(11):3852-66. doi: [10.2337/db15-0054](https://doi.org/10.2337/db15-0054)
16. Peters K, Panienka R, Li J, Klöppel G, Wang R. Expression of stem cell markers and transcription factors during the remodeling of the rat pancreas after duct ligation. *Virchows Arch*. 2005;446(1):56-63. doi: [10.1007/s00428-004-1145-7](https://doi.org/10.1007/s00428-004-1145-7)
17. Li J, Quirt J, Do HQ, Lyte K, Fellows F, Goodyer CG, et al. Expression of c-Kit receptor tyrosine kinase and effect on beta-cell development in the human fetal pancreas. *Am J Physiol Endocrinol Metab*. 2007;293(2):E475-83. doi: [10.1152/ajpendo.00172.2007](https://doi.org/10.1152/ajpendo.00172.2007)
18. Abramova TV, Ivanenko TV, Melnykova OV. Features of Bcl2 and p53 proteins synthesis in pancreatic islets of normotensive and hypertensive rats with streptozotocin-induced diabetes. *Pathologia*. 2019;16(3):350-4. doi: [10.14739/2310-1237.2019.3.188846](https://doi.org/10.14739/2310-1237.2019.3.188846)
19. Tiemann K, Panienka R, Klöppel G. Expression of transcription factors and precursor cell markers during regeneration of beta cells in pancreata of rats treated with streptozotocin. *Virchows Arch*. 2007;450(3):261-6. doi: [10.1007/s00428-006-0349-4](https://doi.org/10.1007/s00428-006-0349-4)
20. Ivanenko TV. [Determination of molecular mechanisms of development and course of experimental diabetes mellitus in Wistar rats]. *Current issues in pharmacy and medicine: science and practice*. 2023;16(2):154-7. Ukrainian. doi: [10.14739/2409-2932.2023.2.281209](https://doi.org/10.14739/2409-2932.2023.2.281209)



Синтез і дослідження антитрипаносомної активності 5-алкіл-2-метиліденгідразино-4-тіазолідинонів з 6-арилімідазо[2,1-*b*]тіадіазольним фрагментом у молекулах

М. І. Лелюх^{id A,D,E}, І. Г. Чабан^{id B,E,F}, А. А. Савченко^{id C,D,E}, О. Й. Комариця^{id B,C,E}, Т. І. Чабан^{id A,C,F}

Державне некомерційне підприємство «Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького», Україна

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

Мета роботи – здійснити синтез 5-алкілзаміщених 2-гідразино-4-тіазолідинонів з 6-арилімідазо[2,1-*b*][1,3,4]тіадіазольним фрагментом у молекулах і дослідити антитрипаносомну активність синтезованих сполук.

Матеріали і методи. Здійснили органічний синтез, спектроскопію ЯМР, елементний аналіз, фармакологічний скринінг.

Результати. Зручним та ефективним методом формування 4-тіазолідинового циклу є реакція [2+3]-циклоконденсації *S,N*-бі-нуклеофілів із різними еквівалентами діелектрофільного синтону $[C_2]^{2+}$. Дотримуючись наведеної концепції, одержали ряд цільових 5-алкілзаміщених 2-метиліденгідразино-4-тіазолідинону з 6-арилімідазо[2,1-*b*][1,3,4]тіадіазольним фрагментом у молекулах 6а–е і 7а–б шляхом взаємодії *N*'-(6-арилімідазо[2,1-*b*][1,3,4]тіадіазол-5-ілметиліден)тіосемікарбазонів 5а–с з α -галогенкарбоновими (монохлорацетатною, 2-бромпропіонатною, 2-бромобутанатною) кислотами або α -бромо- γ -бутиролактоном у середовищі ацетатної кислоти та за наявності ацетату натрію. Структуру синтезованих сполук підтверджено елементним аналізом і спектроскопією ПМР.

Висновки. Результати скринінгу антитрипаносомної активності *in vitro* синтезованих сполук на штамі *Trypanosoma brucei gambiense* (TBG) дали змогу ідентифікувати дві високоактивні сполуки – 6с і 7б, які зі значеннями $IC_{50} = 3,7$ та $3,2$ мкМ відповідно мали суттєвий трипаноцидний ефект.

Ключові слова: 2-гідразино-4-тіазолідини, 6-арилімідазо[2,1-*b*][1,3,4]тіадіазоли, гетероциклізація, спектральні характеристики, антитрипаносомна активність.

Актуальні питання фармацевтичної і медичної науки та практики. 2025. Т. 18, № 3(49). С. 284-290

Synthesis and antitrypanosomal activity investigation of 5-alkyl-2-methylidenhydrazono-4-thiazolidinones with a 6-arylimidazo[2,1-*b*]thiadiazole fragment in the molecules

M. I. Lelyukh, I. H. Chaban, A. A. Savchenko, O. Y. Komarytsya, T. I. Chaban

The aim of work: to synthesize 5-alkyl-substituted 2-hydrazono-4-thiazolidinones with a 6-arylimidazo[2,1-*b*][1,3,4]thiadiazole fragment in the molecules and to study the antitrypanosomal activity of the synthesized compounds.

Materials and methods. Organic synthesis, NMR spectroscopy, elemental analysis, and pharmacological screening were performed.

Results. A convenient and effective method for the formation of a 4-thiazolidinone ring is the [2+3]-cyclocondensation reaction of *S,N*-binucleophiles with different equivalents of the dielectrophilic synthon $[C_2]^{2+}$. Following the above concept, we obtained a series of targeted 5-alkyl-substituted 2-methylidenhydrazono-4-thiazolidinones with a 6-arylimidazo[2,1-*b*][1,3,4]thiadiazole fragment in molecules 6a–e and 7a–b by the interaction of *N*'-(6-arylimidazo[2,1-*b*][1,3,4]thiadiazol-5-ylmethylidene)-thiosemicarbazones 5a–c with α -halocarboxylic (monochloroacetic, 2-bromopropionic, 2-bromobutanoic) acids or α -bromo- γ -butyrolactone in acetic acid and the presence of sodium acetate. The structure of the synthesized compounds was confirmed by elemental analysis and NMR spectroscopy.

Conclusions. The results of *in vitro* screening of antitrypanosomal activity against *Trypanosoma brucei gambiense* (TBG) allowed us to identify two highly active compounds 6c and 7b, which exhibited essential trypanocidal effect with IC_{50} values of $3.7 \mu M$ and $3.2 \mu M$, respectively.

Keywords: 2-hydrazono-4-thiazolidinones, 6-arylimidazo[2,1-*b*][1,3,4]thiadiazoles, heterocyclization reaction, spectral data, antitrypanosomal activity.

Current issues in pharmacy and medicine: science and practice. 2025;18(3):284-290

ARTICLE INFO



UDC 547.789'39;792:615.279.015.11
DOI: 10.14739/2409-2932.2025.3.339291

Current issues in pharmacy and medicine: science and practice. 2025;18(3):284-290

Keywords: 2-hydrazono-4-thiazolidinones, 6-arylimidazo[2,1-*b*][1,3,4]thiadiazoles, heterocyclization reaction, spectral data, antitrypanosomal activity.

Received: 28.07.2025 // Revised: 17.09.2025 // Accepted: 23.09.2025

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

Одним із перспективних напрямів дослідження 4-тіазолідинонів є пошук потенційних протипаразитарних [1,2], зокрема антитрипаносомних [3,4,5], агентів. Встановлено, що 5-ариліден-4-тіазолідинони мають інгібувальний ефект щодо *Trypanosoma brucei* – доліхол-фосфатазманнозсинтетази (DPMS) [6], а високоактивні 4-тіазолідинонгідразони визначають як біоізостери арил-ідентіосемікарбазонів, що належать до відомого класу антипротозойних агентів [7,8]. З іншого боку, науковий інтерес у галузі медичної хімії викликає біциклічна система, утворена тіадіазольним циклом, який анельований з імідазольним, – імідазо[2,1-*b*][1,3,4]тіадіазол. Встановлено, що похідні імідазо[2,1-*b*][1,3,4]тіадіазолу мають широкий спектр біологічної активності, зокрема протипухлинної [9,10], протитуберкульозної [11,12], антимікробної [13,14], протигрибкової [15] та протизапальної [16].

Тому спрямований пошук нових антитрипаносомних засобів серед неконденсованих систем із тіазолідиновим і фармакологічно перспективним імідазо[2,1-*b*][1,3,4]тіадіазольним фрагментом є актуальним та обґрунтованим.

Мета роботи

Здійснити синтез нових 5-алкілзаміщених 2-гідрозоно-4-тіазолідинонів з 6-арилімідазо[2,1-*b*][1,3,4]тіадіазольним фрагментом у молекулах і дослідити антитрипаносомну активність синтезованих сполук.

Матеріали і методи дослідження

Синтетична частина роботи полягала у використанні 6-арилімідазо[2,1-*b*][1,3,4]тіадіазолів, одержаних за відомою методикою [17], в реакціях формілювання та гетероциклізації. Синтетичні дослідження здійснили, застосовувавши реактиви компаній Merck (Дармштадт, Німеччина) і Sigma-Aldrich (Міссурі, США). Спектри ПМР знято на приладі Varian Gemini 400, використали DMSO-*d*₆ як розчинник і тетраметилсилан (TMC) як внутрішній стандарт. Температури плавлення визначали на поляризаційному мікроскопі NAGEMA-K8, що споряджений нагрівальним столиком Voetius, за допомогою цифрового термометра Ama-digit ad 14th при швидкості нагрівання 4 °C/хв. Дані елементного аналізу на вміст Нітрогену та Сульфору відповідають обрахованим (±0,3 %).

Антитрипаносомну активність сполук вивчено в лабораторії UMR7245 CNRS «Molecule de Communication et Adaptation des Microorganismes» Національного музею історії природи під керівництвом професора Філіпа Грел'є (Philippe Grellier). *In vitro* дослідження здійснили на штамі *Trypanosoma brucei gambiense* (TBG) і полягали у визначенні інгібувальної концентрації IC₅₀ сполук на штамах TBG [18]. Експеримент виконано на 96-лункових мікропластинах із культуральним середовищем HMI9 і штамом паразита в концентрації 10⁻⁵ клітин/мл при дії досліджуваних сполук у фіксованих концентраціях – 50 мкг/мл, 10 мкг/мл та 1 мкг/мл.

Як негативний контроль взято лунки з розчином ДМСО, середовищем і клітинами паразитів. Як препарати порівняння використано пентамідин і ніфуртимокс. Пластини інкубували при 37 °C в атмосфері 5 % CO₂ протягом 24 год із наступним додаванням 20 мкл барвника *Alamar Blue*. Після 4-годинного інкубування вимірювали флуоресценцію на приладі Microplate fluorescence reader FL600. Відсотки росту паразитів визначено за рівнем флуоресценції барвника *Alamar Blue*, а IC₅₀ – за дозозалежною кривою відсоткового росту паразитів від концентрації сполук.

Результати

Шляхом взаємодії вихідного 2-аміно-5-етил-1,3,4-тіадіазолу **1** (рис. 1) з α-бромоацетофеноном або його пара-заміщеними похідними з оптимальними виходами одержано відповідні 2-етилзаміщені 6-арилімідазо[2,1-*b*][1,3,4]тіадіазоли **3a–c**.

Формілювання сполук **3a–c** в умовах реакції Вільсмаєра–Хаака дало змогу одержати відповідні 6-арилімідазо[2,1-*b*][1,3,4]тіадіазол-5-карбальдегіди **4a–c**. Надалі конденсація 6-арилімідазо[2,1-*b*][1,3,4]тіадіазол-5-карбальдегідів **4a–c** із тіосемікарбазидом у середовищі ацетатної кислоти призводить до утворення відповідних *N*¹-(6-арилімідазо[2,1-*b*][1,3,4]тіадіазол-5-ілметиліден)тіосемікарбазони **5a–c** як проміжних реагентів для наступних синтетичних досліджень.

Надалі модифікація 6-арилімідазо[2,1-*b*][1,3,4]тіадіазолзаміщених *N*¹-метилідентіосемікарбазонів **5a–c** шляхом взаємодії з α-галогенкарбоновими (монохлорацетатною, 2-бромопропіонатною, 2-бромобутанонатною) кислотами в середовищі ацетатної кислоти і за наявності ацетату натрію (рис. 2) дала змогу одержати ряд цільових 5-алкілзаміщених 2-метиліденгідрозоно-4-тіазолідинону з 6-фенілімідазо[2,1-*b*][1,3,4]тіадіазольним фрагментом у молекулах **6a–f**. Натомість взаємодія сполук **5a–b** з α-бромо-γ-бутиролактоном за аналогічних умов призводить до утворення 5-(β-ацетоксіетил)-2-(6-арилімідазо[2,1-*b*][1,3,4]тіадіазол-5-ілметиліден)гідрозоно-4-тіазолідинонів **7a–b**.

Антитрипаносомну активність для 11 синтезованих сполук (**5a–c**, **6a–f** і **7a–b**) вивчено на штамах *Trypanosoma brucei gambiense* (TBG). У результаті дослідження встановлено відсотки інгібування росту паразитів за рівнем флуоресценції *Alamar Blue* порівняно з контролем для тестованих сполук у кожній із концентрацій, що дослідили (50 мкг/мл, 10 мкг/мл та 1 мкг/мл). Для сполук, що характеризувалися значною трипаносидною активністю у концентрації 10 мкг/мл (>40–50 % інгібування росту), обчислювали значення IC₅₀ (табл. 1) за дозозалежною кривою відсоткового росту паразитів від концентрації досліджуваних сполук.

Як референтні препарати обрано пентамідин і ніфуртимокс, який клінічно застосовують у комбінації з ефлорнітином для лікування африканського трипаносомозу людини [19].

1

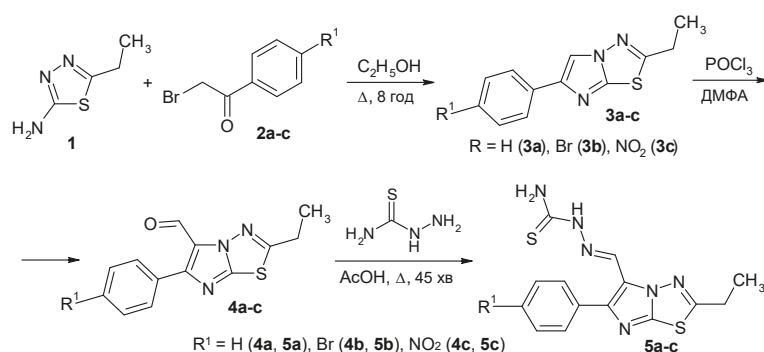


Рис. 1. Формілювання 2-етилзаміщених 6-арилімідазо[2,1-*b*][1,3,4]тіадіазолів та наступна конденсація утворених карбальдегідів із тіосемікарбазидом.

2

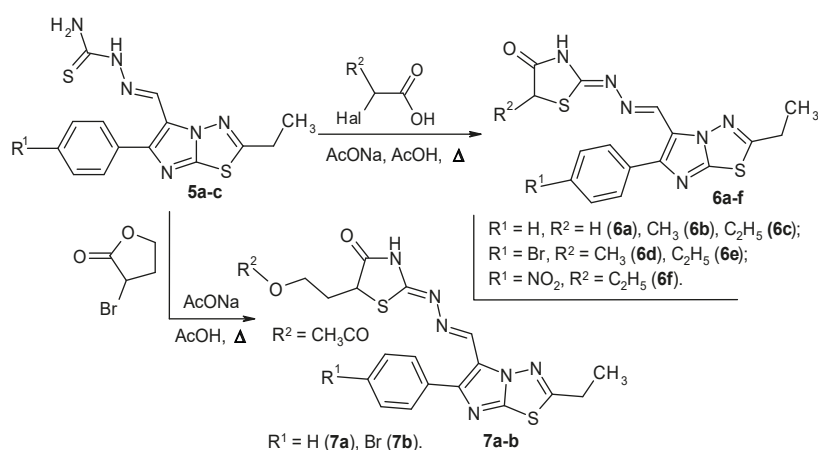


Рис. 2. Модифікація *N*'-(6-арилімідазо[2,1-*b*][1,3,4]тіадіазол-5-ілметиліден)-тіосемікарбазонів у реакції з α-галогенкарбоновими кислотами або α-бромо-γ-бутиролактоном.

Таблиця 1. Антитрипаносомна активність синтезованих 5-алкілзаміщених 2-гідразоно-4-тіазолідинонів на штамі *Trypanosoma brucei gambiense*

Сполука	R ¹	R ²	IC ₅₀		IC ₅₀	
			мкг/мл	SD	мкМ	SD
5a	H	—	6,9	0,2	20,9	0,6
5b	Br	—	>10	—	>24,4	—
5c	NO ₂	—	>10	—	>26,6	—
6a	H	H	6,7	0,8	18,0	2,3
6b	H	CH ₃	>10	—	>26	—
6c	H	C ₂ H ₅	1,5	0,1	3,7	0,1
6d	Br	CH ₃	4,4	0,6	9,5	1,3
6e	Br	C ₂ H ₅	6,6	0,7	13,8	1,4
6f	NO ₂	C ₂ H ₅	>10	—	>22,5	—
7a	H	CH ₃ COOCH ₂ CH ₂	5,4	0,9	11,8	2,0
7b	Br	CH ₃ COOCH ₂ CH ₂	1,7	0,1	3,2	0,1
Pent	—	—	—	—	0,0015	0,0007
Nif	—	—	—	—	4,6	0,725

Pent: пентамідин; **Nif:** ніфуртимокс.

Обговорення

Структуру синтезованих сполук підтверджено спектрами ПМР, характеристики яких наведено в експериментальній частині. У спектрах ПМР 6-фенілімідазо[2,1-*b*][1,3,4]тіадіазолів **3a–c** характерною є наявність синглету в діапазоні 8,62–8,83 м. ч., який відповідає протону в положенні 5 імідазо[2,1-*b*][1,3,4]тіадіазолу, що разом із відсутністю сигналів NH₂-групи вихідних амінопохідних достовірно підтверджує проходження реакції циклізації та утворення цільових сполук.

Особливістю спектральної картини для 5-формілпохідних **4a–c**, що дає змогу достовірно трактувати успішне проходження реакції формілювання, є відсутність сигналу C5-H протону та наявність синглету при 9,96–10,04 м. ч., що відповідає альдегідній групі –CHO.

Протони метиленової групи в положенні 5 тіазолідинового циклу у спектрах ПМР 5-незаміщеного похідного **6a** утворюють синглет при $\delta \sim 3,91$ м. ч. Метильна група у спектрах ПМР 5-метил-2-гідразонотіазолідин-4-онів **6b** та **6d** утворює трипротонний дублет у діапазоні $\delta \sim 1,53$ – $1,54$ м. ч., натомість етильний груп в положенні 5 тіазолідинового циклу у спектрах ПМР сполук **6c** та **5e** відповідає трипротонний триплет при $\delta \sim 0,97$ – $0,99$ м. ч. і два мультиплети в діапазоні $\delta \sim 1,77$ – $2,06$ м. ч.

Етильна група в положенні 2 імідазо[2,1-*b*]тіадіазольного циклу на спектрах ПМР синтезованих сполук **6a–f** і **7a–b** характеризується триплетом при $\delta \sim 1,38$ – $1,40$ м. ч. (CH_2CH_3) та кватетом в області $\delta \sim 3,13$ – $3,15$ м. ч. (CH_2CH_3).

β -Ацетоксіетильний фрагмент на спектрі ПМР сполук **7a** і **7b** резонує трипротонним синглетом при $\delta \sim 2,01$ – $2,02$ м. ч., утвореного протонами ацетильної групи CH_3CO , та чотирьома мультиплетами з інтегральною інтенсивністю в один протон для кожного в діапазоні 2,10–2,39 м. ч. (OCH_2CH_2) та $\delta \sim 4,11$ – $4,28$ м. ч. (OCH_2CH_2).

У результаті вивчення антитрипаносомної активності встановлено, що 2-метиліденгідразоно-4-тіазолідинони з 6-фенілімідазо[2,1-*b*][1,3,4]тіадіазольним фрагментом у молекулах і 5-алкілпохідні мають хорошу антитрипаносомну активність із діапазоном значень $\text{IC}_{50} = 3,2 \div 13,8$ мкМ, крім сполук **6b** і **6f**, що взагалі не мали інгібувального впливу на ріст паразитів ($\text{IC}_{50} > 22,5$ – $26,0$ мкМ). Зазначимо, що найкращу антитрипаносомну активність мали 5-етил-2-метиліденгідразоно-4-тіазолідинон **6c** ($\text{IC}_{50} = 3,7$ мкМ) і 5-(β -ацетоксіетил)заміщений аналог **7b** ($\text{IC}_{50} = 3,2$ мкМ), і цей показник зіставний з одним із референс-препаратів – ніфуртимоксом ($\text{IC}_{50} = 4,6$ мкМ). Відповідно, враховуючи невисоку активність (**5a**, $\text{IC}_{50} = 20,9$ мкМ) або її повну відсутність (**5b,c**, $\text{IC}_{50} > 24,4$ – $26,6$ мкМ) у проміжних *N*¹-(6-арилімідазо[2,1-*b*][1,3,4]тіадіазол-5-ілметиліден)тіосемікарбазонів, здійснили хімічну модифікацію з утворенням 4-тіазолідинового циклу, що є перспективною та доцільною.

Експериментальна хімічна частина. Спектри ПМР виміряно на приладі Varian VXR-400, розчинник – DMSO-*d*₆, стандарт – тетраметилсилан. Елементний аналіз на вміст азоту та сірки відповідають обрахованому ($\pm 0,3$ %).

Загальна методика синтезу 2-етилзаміщених 6-арилімідазо[2,1-*b*][1,3,4]тіадіазолів (3a–c). Суміш еквімолярних кількостей 2-аміно-5-етил-1,3,4-тіадіазолу **1** та відповідного α -бромоацетофенону (по 0,02 моль) кип'ятять у 100 мл етанолу під зворотним холодильником протягом 8 год. Надлишок розчинника відганяють при зниженому тиску, а осад гідроброміду відфільтровують, суспендують у воді та додають водний розчин натрію гідрокарбонату до виділення вільної основи. Утворений осад продукту реакції відфільтровують, тричі промивають водою, висушують і перекристалізують з етанолу або ацетонітрилу.

2-Етил-6-фенілімідазо[2,1-*b*][1,3,4]тіадіазол (3a). Вихід 75 %. Т. пл. 143–144 °С. ЯМР ¹H, δ , м. ч.: 1,34т (3H, *J* = 7.5 Hz, CH_2CH_3), 3,07кв (2H, *J* = 7.5 Hz, CH_2CH_3), 7,28т (1H, *J* = 7.3 Hz, аром), 7,41т (2H, *J* = 7.3 Hz, аром), 7,87д (2H, *J* = 7.2 Hz, аром), 8,62с (1H, 5-H). Знайдено, %: N – 18.48, S – 14.21. C₁₂H₁₁N₃S. Обраховано, %: N – 18.32, S – 13.98.

2-Етил-6-(4-бромофеніл)імідазо[2,1-*b*][1,3,4]тіадіазол (3b). Вихід 77 %. Т. пл. 228–229 °С. ЯМР ¹H, δ , м. ч.: 1,35т (3H, *J* = 7.5 Hz, CH_2CH_3), 3,11кв (2H, *J* = 7.5 Hz, CH_2CH_3), 7,67д (2H, *J* = 8.6 Hz, аром), 7,91д (2H, *J* = 8.6 Hz, аром), 8,68с (1H, 5-H). Знайдено, %: N – 13.89, S – 10.67. C₁₂H₁₀BrN₃S. Обраховано, %: N – 13.63, S – 10.40.

2-Етил-6-(4-нітрофеніл)імідазо[2,1-*b*][1,3,4]тіадіазол (3c). Вихід 80 %. Т. пл. 193–194 °С. ЯМР ¹H, δ , м. ч.: 1,35т (3H, *J* = 7.5 Hz, CH_2CH_3), 3,08кв (2H, *J* = 7.5 Hz, CH_2CH_3), 8,07д (2H, *J* = 8.9 Hz, аром), 8,24д (2H, *J* = 8.9 Hz, аром), 8,83с (1H, 5-H). Знайдено, %: N – 20.70, S – 11.95. C₁₂H₁₀N₄O₂S. Обраховано, %: N – 20.43, S – 11.69.

Загальна методика синтезу 2-етилзаміщених 6-арилімідазо[2,1-*b*][1,3,4]тіадіазол-5-карбальдегідів (4a–c). Реагент Вільсмаєра–Хаака отримують додаванням фосфору оксохлориду (3 мл) до абсолютного диметилформаміду (20 мл) за температури 0 °С, перемішуючи протягом 5–10 хв. До приготованого реактиву додають 0,01 моль відповідного 2-етил-6-арилімідазо[2,1-*b*][1,3,4]тіадіазолу **3a**, **3b** або **3c** і перемішують спочатку при 0 °С протягом 30 хв, потім – 2 год за кімнатної температури, наступні 2 год – за температури 60 °С. Після цього до реакційної суміші додають розчин натрію гідрокарбонату, нагрівають до 90 °С і перемішують ще протягом 2 год, потім охолоджують і заливають водою. Продукт реакції екстрагують хлороформом (тричі по 30 мл), отримані екстракти об'єднують, промивають водою та висушують над безводним сульфатом натрію. Розчинник відганяють під вакуумом, отриманий сухий залишок перекристалізують із суміші толуол – петролейний ефір (1:2).

2-Етил-6-фенілімідазо[2,1-*b*][1,3,4]тіадіазол-5-карбальдегід (4a). Вихід 92 %. Т. пл. 100–101 °С. ЯМР ¹H, δ , м. ч.: 1,37т (3H, *J* = 7.5 Hz, CH_2CH_3), 3,16кв (2H, *J* = 7.5 Hz, CH_2CH_3), 7,51–7,53м (3H, аром), 7,93–7,96м (2H, аром), 9,96с (1H, CHO). Знайдено, %: N – 16.57, S – 12.68. C₁₃H₁₁N₃OS. Обраховано, %: N – 16.33, S – 12.46.

2-Етил-6-(4-бромофеніл)імідазо[2,1-*b*][1,3,4]тіадіазол-5-карбальдегід (4b). Вихід 88 %. Т. пл. 127–128 °С. ЯМР ¹H, δ , м. ч.: 1,37т (3H, *J* = 7.5 Hz, CH_2CH_3),

3,16кв (2H, $J = 7.5$ Hz, CH_2CH_3), 7,71д (2H, $J = 8.4$ Hz, аром), 7,93д (2H, $J = 8.4$ Hz, аром), 9,99с (1H, CHO). Знайдено, %: N – 12.76, S – 9.81. $\text{C}_{13}\text{H}_{10}\text{BrN}_3\text{OS}$. Обраховано, %: N – 12.50, S – 9.54.

2-Етил-6-(4-нітрофеніл)імідазо[2,1-*b*][1,3,4]тіадіазол-5-карбальдегід (**4с**). Вихід 91 %. Т. пл. 174–175 °С. ЯМР ^1H , δ , м.ч.: 1,37т (3H, $J = 7.5$ Hz, CH_2CH_3), 3,16кв (2H, $J = 7.5$ Hz, CH_2CH_3), 8,23–8,27м (4H, аром), 10,04с (1H, CHO). Знайдено, %: N – 18.79, S – 10.87. $\text{C}_{13}\text{H}_{10}\text{N}_4\text{O}_3\text{S}$. Обраховано, %: N – 18.53, S – 10.61.

Загальна методика синтезу N^1 -(6-арилімідазо[2,1-*b*][1,3,4]тіадіазол-5-ілметиліден)тіосемікарбазонів (**5а–с**). Суміш еквімолярних кількостей (по 0,01 моль) тіосемікарбазиду та відповідного 6-арилімідазо[2,1-*b*][1,3,4]тіадіазол-5-карбальдегіду **4а**, **4б** або **4с** у 15 мл ацетатної кислоти нагрівають під зворотним холодильником протягом 45 хв. Після повного охолодження реакційної суміші утворений осад відфільтровують, промивають послідовно ацетатною кислотою, водою та етанолом, перекристалізують з ацетатної кислоти.

N^1 -(2-Етил-6-фенілімідазо[2,1-*b*][1,3,4]тіадіазол-5-ілметиліден)-тіосемікарбазон (**5а**). Вихід 83 %. Т. пл. 239–240 °С. ЯМР ^1H , δ , м.ч.: 1,35т (3H, $J = 7.5$ Hz, CH_2CH_3), 3,13кв (2H, $J = 7.5$ Hz, CH_2CH_3), 7,18шс (1H, NH_2), 7,42т (1H, $J = 7.2$ Hz, аром), 7,49т (2H, $J = 7.2$ Hz, аром), 7,71д (2H, $J = 7.4$ Hz, аром), 8,40шс (1H, NH_2), 8,46с (1H, 5-CH=, імідаз), 11,57с (1H, NH). Знайдено, %: N – 25.68, S – 18.62. $\text{C}_{14}\text{H}_{14}\text{N}_6\text{S}_2$. Обраховано, %: N – 25.43, S – 19.41.

N^1 -(2-Етил-6-(4-бромфеніл)імідазо[2,1-*b*][1,3,4]тіадіазол-5-ілметиліден)-тіосемікарбазон (**5б**). Вихід 81 %. Т. пл. 216–217 °С. Знайдено, %: N – 20.80, S – 15.94. $\text{C}_{14}\text{H}_{13}\text{BrN}_6\text{S}_2$. Обраховано, %: N – 20.53, S – 15.67.

N^1 -(2-Етил-6-(4-нітрофеніл)імідазо[2,1-*b*][1,3,4]тіадіазол-5-ілметиліден)-тіосемікарбазон (**5с**). Вихід 82 %. Т. пл. 248–249 °С. Знайдено, %: N – 26.39, S – 17.34. $\text{C}_{14}\text{H}_{13}\text{N}_7\text{O}_2\text{S}_2$. Обраховано, %: N – 26.12, S – 17.08.

Загальна методика синтезу 2-(6-арилімідазо[2,1-*b*][1,3,4]тіадіазол-5-ілметиліден)гідразоно-4-тіазолідинонів та їх 5-алкілпохідних (**6а–ф**). У круглодонну колбу поміщають 0,001 моль відповідного N^1 -метилідентіосемікарбазону **5а**, **5б** або **5с**, 0,0011 моль монохлорацетатної, 2-бромпропіонатної або 2-бромбутаноатної кислоти та 0,001 моль безводного ацетату натрію, додають 10 мл ацетатної кислоти та кип'ятять під зворотним холодильником протягом 2,5 год. Осад, який утворився після охолодження реакційної суміші, відфільтровують, промивають послідовно ацетатною кислотою, водою та етанолом, перекристалізують із суміші ДМФА – ацетатна кислота (1:2).

2-[(2-Етил-6-фенілімідазо[2,1-*b*][1,3,4]тіадіазол-5-ілметиліден)-гідразоно]-тіазолідин-4-он (**6а**). Вихід 77 %. Т. пл. 257–258 °С. Вихід 77 %. Т. топл. 257–258 °С. ЯМР ^1H , δ , м.ч.: 1,39т (3H, $J = 7.4$ Hz, 2- CH_2CH_3 , тіадіаз), 3,14кв (2H, $J = 7.4$ Hz, 2- CH_2CH_3 , тіадіаз), 3,91с (2H, 5-CH₂, тіаз), 7,41т (1H, $J = 7.3$ Hz, аром), 7,49т (2H, $J = 7.4$ Hz, аром), 7,98д (2H, $J = 7.3$ Hz, аром), 8,60с (1H, 5-CH=, імідаз), 12,03с (1H, NH, тіаз). Знайдено, %: N – 22.93, S – 17.57. $\text{C}_{16}\text{H}_{14}\text{N}_6\text{OS}_2$. Обраховано, %: N – 22.69, S – 17.31.

2-[(2-Етил-6-фенілімідазо[2,1-*b*][1,3,4]тіадіазол-5-ілметиліден)-гідразоно]-5-метилтіазолідин-4-он (**6б**). Вихід 75 %. Т. пл. 272–273 °С. 1,40т (3H, $J = 7.4$ Hz, 2- CH_2CH_3 , тіадіаз), 1,53д (3H, $J = 7.2$ Hz, 5-CH₃, тіаз), 3,14кв (2H, $J = 7.4$ Hz, 2- CH_2CH_3 , тіадіаз), 4,23кв (1H, $J = 7.3$ Hz, 5-CH, тіаз), 7,42т (1H, $J = 7.3$ Hz, аром), 7,50т (2H, $J = 7.7$ Hz, аром), 7,98д (2H, $J = 7.5$ Hz, аром), 8,61с (1H, 5-CH=, імідаз), 11,94с (1H, NH, тіаз). Знайдено, %: N – 22.08, S – 16.94. $\text{C}_{17}\text{H}_{16}\text{N}_6\text{OS}_2$. Обраховано, %: N – 21.86, S – 16.68.

2-[(2-Етил-6-фенілімідазо[2,1-*b*][1,3,4]тіадіазол-5-ілметиліден)-гідразоно]-5-етилтіазолідин-4-он (**6с**). Вихід 78 %. Т. пл. 256–257 °С. ЯМР ^1H , δ , м.ч.: 0,98т (3H, $J = 7.3$ Hz, 5- CH_2CH_3 , тіаз), 1,40т (3H, $J = 7.5$ Hz, 2- CH_2CH_3 , тіадіаз), 1,77–1,87м, 1,96–2,05м (2H, 5- CH_2CH_3 , тіаз), 3,14кв (2H, $J = 7.5$ Hz, 2- CH_2CH_3 , тіадіаз), 4,25дд (1H, $J = 3.5$ Hz, 4.4 Hz, 5-CH, тіаз), 7,42т (1H, $J = 7.3$ Hz, аром), 7,49т (2H, $J = 7.6$ Hz, аром), 7,98д (2H, $J = 7.1$ Hz, аром), 8,61с (1H, 5-CH=, імідаз), 11,95шс (1H, NH, тіаз). Знайдено, %: N – 21.36, S – 16.34. $\text{C}_{18}\text{H}_{18}\text{N}_6\text{OS}_2$. Обраховано, %: N – 21.09, S – 16.09.

2-[(2-Етил-6-(4-бромфеніл)імідазо[2,1-*b*][1,3,4]тіадіазол-5-ілметиліден)-гідразоно]-5-метилтіазолідин-4-он (**6д**). Вихід 77 %. Т. пл. 299–300 °С. ЯМР ^1H , δ , м.ч.: 1,39т (3H, $J = 7.3$ Hz, 2- CH_2CH_3 , тіадіаз), 1,54д (3H, $J = 7.1$ Hz, 5-CH₃, тіаз), 3,13кв (2H, $J = 7.3$ Hz, 2- CH_2CH_3 , тіадіаз), 4,22кв (1H, $J = 7.3$ Hz, 5-CH, тіаз), 7,65д (2H, $J = 8.3$ Hz, аром), 8,04д (2H, $J = 8.3$ Hz, аром), 8,63с (1H, 5-CH=, імідаз), 11,84шс (1H, NH, тіаз). Знайдено, %: N – 18.41, S – 14.07. $\text{C}_{17}\text{H}_{15}\text{BrN}_6\text{OS}_2$. Обраховано, %: N – 18.14, S – 13.84.

2-[(2-Етил-6-(4-бромфеніл)імідазо[2,1-*b*][1,3,4]тіадіазол-5-ілметиліден)-гідразоно]-5-етилтіазолідин-4-он (**6е**). Вихід 79 %. Т. пл. 287–288 °С. ЯМР ^1H , δ , м.ч.: 0,97т (3H, $J = 7.3$ Hz, 5- CH_2CH_3 , тіаз), 1,38т (3H, $J = 7.4$ Hz, 2- CH_2CH_3 , тіадіаз), 1,78–1,86м, 1,98–2,04м (2H, 5- CH_2CH_3 , тіаз), 3,13кв (2H, $J = 7.5$ Hz, 2- CH_2CH_3 , тіадіаз), 4,26дд (1H, $J = 3.4$ Hz, 4.3 Hz, 5-CH, тіаз), 7,66д (2H, $J = 8.5$ Hz, 4-Br- C_6H_4), 8,02д (2H, $J = 8.5$ Hz, 4-Br- C_6H_4), 8,62с (1H, 5-CH=, імідаз), 12,03шс (1H, NH, тіаз). Знайдено, %: N – 17.86, S – 13.69. $\text{C}_{18}\text{H}_{17}\text{BrN}_6\text{OS}_2$. Обраховано, %: N – 17.60, S – 13.43.

2-[(2-Етил-6-(4-нітрофеніл)імідазо[2,1-*b*][1,3,4]тіадіазол-5-ілметиліден)-гідразоно]-5-етилтіазолідин-4-он (**6ф**). Вихід 78 %. Т. пл. 218–219 °С. ЯМР ^1H , δ , м.ч.: 0,99т (3H, $J = 7.3$ Hz, 5- CH_2CH_3 , тіаз), 1,39т (3H, $J = 7.4$ Hz, 2- CH_2CH_3 , тіадіаз), 1,80–1,87м, 1,99–2,06м (2H, 5- CH_2CH_3 , тіаз), 3,15кв (2H, $J = 7.4$ Hz, 2- CH_2CH_3 , тіадіаз), 4,29дд (1H, $J = 3.4$ Hz, 4.4 Hz, 5-CH, тіаз), 8,29д (2H, $J = 8.7$ Hz, 4-NO₂- C_6H_4), 8,39д (2H, $J = 8.7$ Hz, 4-NO₂- C_6H_4), 8,69с (1H, 5-CH=, імідаз), 12,07с (1H, NH, тіаз). Знайдено, %: N – 22.38, S – 14.71. $\text{C}_{18}\text{H}_{17}\text{N}_7\text{O}_3\text{S}_2$. Обраховано, %: N – 22.11, S – 14.46.

Загальна методика синтезу 5-(β -ацетоксіетил)-2-(6-арилімідазо[2,1-*b*][1,3,4]тіадіазол-5-ілметиліден)гідразоно-4-тіазолідинонів (**7а–б**). У круглодонну колбу поміщають 0,001 моль відповідного N^1 -метилідентіосемікарбазону **5а** або **5б**, 0,0011 моль α -бромо- γ -бутиролактону та

0,001 моль безводного ацетату натрію, додають 10 мл ацетатної кислоти та кип'яють під зворотним холодильником протягом 2,5 год. Осад, який утворився після охолодження реакційної суміші, відфільтровують, промивають послідовно ацетатною кислотою, водою та етанолом, перекристалізують із суміші ДМФА – ацетатна кислота (1:2).

2-[2-Етил-6-фенілімідазо[2,1-*b*][1,3,4]тіадіазол-5-ілметиліден)-гідразоно]-5-(β-ацетилоксиетил)тіазолідин-4-он (**7a**). Вихід 76 %. Т. пл. 186–187 °С. ЯМР ¹H, δ, м. ч.: 1,39т (3H, *J* = 7.4 Hz, 2-CH₂CH₃, тіадіаз), 2,01с (3H, CH₃CO), 2,10–2,16м, 2,31–2,36м (2H, 5-АсОСН₂CH₂, тіаз), 3,14кв (2H, *J* = 7.4 Hz, 2-CH₂CH₃, тіадіаз), 4,11–4,17м, 4,21–4,25м (2H, 5-АсОСН₂CH₂, тіаз), 4,30дд (1H, *J* = 3.2, 4.6 Hz, 5-H, тіаз), 7,41т (1H, *J* = 7.4 Hz, аром), 7,50т (2H, *J* = 7.6 Hz, аром), 7,99д (2H, *J* = 7.7 Hz, аром), 8,60с (1H, 5-CH=, імідаз), 12,06шс (1H, NH, тіаз). Знайдено, %: N – 18.67, S – 14.31. C₂₀H₂₀N₆O₃S₂. Обраховано, %: N – 18.41, S – 14.05.

2-[2-Етил-6-(4-бромфеніл)імідазо[2,1-*b*][1,3,4]тіадіазол-5-ілметиліден)-гідразоно]-5-(β-ацетилоксиетил)тіазолідин-4-он (**7b**). Вихід 76 %. Т. пл. 254–255 °С. ЯМР ¹H, δ, м. ч.: 1,40т (3H, *J* = 7.1 Hz, 2-CH₂CH₃, тіадіаз), 2,02с (3H, CH₃CO), 2,12–2,21м, 2,34–2,39м (2H, 5-АсОСН₂CH₂, тіаз), 3,13кв (2H, *J* = 7.3 Hz, 2-CH₂CH₃, тіадіаз), 4,14–4,19м, 4,24–4,28м (2H, 5-АсОСН₂CH₂, тіаз), 4,32т (1H, *J* = 5.5 Hz, 5-H, тіаз), 7,66д (2H, *J* = 8.4 Hz, 4-Br-C₆H₄), 8,04д (2H, *J* = 8.1 Hz, 4-Br-C₆H₄), 8,64с (1H, 5-CH=, імідаз), 11,94с (1H, NH, тіаз). Знайдено, %: N – 15.93, S – 12.24. C₂₀H₁₉BrN₆O₃S₂. Обраховано, %: N – 15.70, S – 11.98.

Висновки

1. У результаті формілювання в умовах реакції Вільсмаєра-Хаака 2-етилзаміснених 6-арилімідазо[2,1-*b*][1,3,4]тіадіазолів одержано відповідні 5-формілопохідні, що в реакції з тіосемікарбазидом у середовищі ацетатної кислоти модифіковано у відповідні *N*¹-метилідентіосемікарбазони.

2. При взаємодії імідазо[2,1-*b*]тіадіазолзаміснених метилідентіосемікарбазонів з α-галогенкарбоновими (монохлорацетатною, 2-бромпропіонатною, 2-бромбутиратною) кислотами або α-бром-γ-бутиролактоном у середовищі оцтової кислоти синтезовано серії нових 2-(6-арилімідазо[2,1-*b*]тіадіазол-5-ілметиліден)-гідразоно-4-тіазолідинонів та їх 5-алкілопохідних.

3. У результаті дослідження антитрипаносомної активності ідентифіковано дві високоактивні сполуки – **6c** та **7b**, які в мікромолярних концентраціях зі значеннями IC₅₀ = 3,7 мкМ та 3,2 мкМ відповідно мали суттєвий трипанцидний ефект щодо штаму *Trypanosoma brucei gambiense*.

Фінансування

Дослідження здійснено без фінансової підтримки.

Подяки

Автори висловлюють подяку професору Філіпу Грейльє (Philippe Grellier) і співробітникам наукової групи «Адаптація найпростіших до їхнього середовища» Національного музею природничої історії за *in vitro* тестування протипаразитарної активності синтезованих сполук. Також автори щиро вдячні Збройним силам України за можливість здійснювати дослідження та редакції наукового журналу за можливість публікувати їхні результати.

Конфлікт інтересів: відсутній.

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

Відомості про авторів:

Лелюх М. І., канд. фарм. наук, старший викладач каф. фармацевтичної, органічної і біоорганічної хімії, ДНП «Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького», Україна.

ORCID ID: 0000-0002-8123-0988

Чабан І. Г., канд. фарм. наук, доцент каф. фармацевтичної, органічної і біоорганічної хімії, ДНП «Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького», Україна.

ORCID ID: 0000-0002-5146-5655

Савченко А. А., канд. мед. наук, доцент каф. хірургії № 2, ДНП «Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького», Україна.

ORCID ID: 0000-0001-5809-8686

Комариця О. Й., канд. мед. наук, доцент каф. хірургічної та ортопедичної стоматології, факультет післядипломної освіти, ДНП «Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького», Україна.

ORCID ID: 0009-0002-9185-1304

Чабан Т. І., канд. фарм. наук, доцент каф. загальної, біоорганічної, фізикоїдної хімії, ДНП «Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького», Україна.

ORCID ID: 0000-0003-0618-275X

Information about the authors:

Lelyukh M. I., PhD, Senior Lecturer of the Department of Pharmaceutical, Organic and Bioorganic Chemistry, State Non-Profit Enterprise "Danylo Halytsky Lviv National Medical University", Ukraine.

Chaban I. H., PhD, Associate Professor of the Department of Pharmaceutical, Organic and Bioorganic Chemistry, State Non-Profit Enterprise "Danylo Halytsky Lviv National Medical University", Ukraine. Savchenko A. A., MD, PhD, Associate Professor of the Department of Surgery No. 2, State Non-Profit Enterprise "Danylo Halytsky Lviv National Medical University", Ukraine.

Komarytsya O. Y., MD, PhD, Associate Professor of the Department of Surgical and Orthopedic Dentistry, Faculty of Postgraduate Education, State Non-Profit Enterprise "Danylo Halytsky Lviv National Medical University", Ukraine.

Chaban T. I., PhD, Associate Professor of the Department of General, Bioinorganic, Physical and Colloidal Chemistry, State Non-Profit Enterprise "Danylo Halytsky Lviv National Medical University", Ukraine.



Мар'ян Лелюх (Maryan Lelyukh)
lelyukh.m@gmail.com

References

1. Rocha-Roa C, Molina D, Cardona N. A Perspective on Thiazolidinone Scaffold Development as a New Therapeutic Strategy for Toxoplasmosis. *Front Cell Infect Microbiol*. 2018;8:360. doi: 10.3389/fcimb.2018.00360
2. Mech D, Kurowska A, Trotsko N. The Bioactivity of Thiazolidin-4-Ones: A Short Review of the Most Recent Studies. *Int J Mol Sci*. 2021;22(21):11533. doi: 10.3390/ijms222111533
3. Moreira DR, Leite AC, Cardoso MV, Srivastava RM, Hernandez MZ, Rabello MM, et al. Structural design, synthesis and structure-activity relationships of thiazolidinones with enhanced anti-*Trypanosoma*

- cruzi activity. *ChemMedChem*. 2014;9(1):177-88. doi: [10.1002/cmdc.201300354](https://doi.org/10.1002/cmdc.201300354)
4. de Oliveira Filho GB, de Oliveira Cardoso MV, Espíndola JW, Ferreira LF, de Simone CA, Ferreira RS, et al. Structural design, synthesis and pharmacological evaluation of 4-thiazolidinones against *Trypanosoma cruzi*. *Bioorg Med Chem*. 2015;23(23):7478-86. doi: [10.1016/j.bmc.2015.10.048](https://doi.org/10.1016/j.bmc.2015.10.048)
 5. Yang B, Si H, Zhai H. QSAR studies on the IC₅₀ of a class of thiazolidinone/thiazolidine based hybrids as antitrypanosomal agents. *Lett Drug Des Discov*. 2021;18(4):406-15. doi: [10.2174/1570180817999201102200015](https://doi.org/10.2174/1570180817999201102200015)
 6. Smith TK, Young BL, Denton H, Hughes DL, Wagner GK. First small molecular inhibitors of *T. brucei* dolicholphosphate mannose synthase (DPMS), a validated drug target in African sleeping sickness. *Bioorg Med Chem Lett*. 2009;19(6):1749-52. doi: [10.1016/j.bmcl.2009.01.083](https://doi.org/10.1016/j.bmcl.2009.01.083)
 7. Fujii N, Mallari JP, Hansell EJ, Mackey Z, Doyle P, Zhou YM, et al. Discovery of potent thiosemicarbazone inhibitors of rhodesain and cruzain. *Bioorg Med Chem Lett*. 2005;15(1):121-3. doi: [10.1016/j.bmcl.2004.10.023](https://doi.org/10.1016/j.bmcl.2004.10.023)
 8. Greenbaum DC, Mackey Z, Hansell E, Doyle P, Gut J, Caffrey CR, et al. Synthesis and structure-activity relationships of parasitocidal thiosemicarbazone cysteine protease inhibitors against *Plasmodium falciparum*, *Trypanosoma brucei*, and *Trypanosoma cruzi*. *J Med Chem*. 2004;47(12):3212-9. doi: [10.1021/jm030549j](https://doi.org/10.1021/jm030549j)
 9. Kumar S, Gopalakrishnan V, Hegde M, Rana V, Dhepe SS, Ramareddy SA, et al. Synthesis and antiproliferative activity of imidazo[2,1-*b*][1,3,4]thiadiazole derivatives. *Bioorg Med Chem Lett*. 2014;24(19):4682-8. doi: [10.1016/j.bmcl.2014.08.032](https://doi.org/10.1016/j.bmcl.2014.08.032)
 10. Avarru SP, Noolvi MN, More UA, Chakraborty S, Dash A, Aminabhavi TM, et al. Synthesis and anticancer activity of thiadiazole containing thiourea, benzothiazole and imidazo[2,1-*b*][1,3,4]thiadiazole scaffolds. *Med Chem*. 2021;17(7):750-65. doi: [10.2174/1573406416666200519085626](https://doi.org/10.2174/1573406416666200519085626)
 11. Palkar MB, Noolvi MN, Maddi VS, Ghatole M, Nargund LG. Synthesis, spectral studies and biological evaluation of a novel series of 2-substituted-5,6-diarylsubstituted imidazo(2,1-*b*)-1,3,4-thiadiazole derivatives as possible anti-tubercular agents. *Med Chem Res*. 2012;21:1313-21. doi: [10.1007/s00044-011-9646-9](https://doi.org/10.1007/s00044-011-9646-9)
 12. Patel HM, Noolvi MN, Sethi NS, Gadad AK, Cameotra SS. Synthesis and antitubercular evaluation of imidazo[2,1-*b*][1,3,4]thiadiazole derivatives. *Arab J Chem*. 2017; 10(1):S996-S1002. doi: [10.1016/j.arabjc.2013.01.001](https://doi.org/10.1016/j.arabjc.2013.01.001)
 13. Chandrakantha B, Isloor AM, Shetty P, Fun HK, Hegde G. Synthesis and biological evaluation of novel substituted 1,3,4-thiadiazole and 2,6-diarylsubstituted imidazo[2,1-*b*][1,3,4]thiadiazole derivatives. *Eur J Med Chem*. 2014;71:316-23. doi: [10.1016/j.ejmech.2013.10.056](https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2013.10.056)
 14. Dagli M, Er M, Karakurt T, Onanan A, Alici H, Tahtaci H. Synthesis, characterization, antimicrobial evaluation, and computational investigation of substituted imidazo[2,1-*b*][1,3,4]thiadiazole derivatives. *ChemistrySelect*. 2020;5(38):11753-63. doi: [10.1002/slct.202002821](https://doi.org/10.1002/slct.202002821)
 15. Yan Guo F, Ji Zheng C, Wang M, Ai J, Ying Han L, Yang L, et al. Synthesis and Antimicrobial Activity Evaluation of Imidazole-Fused Imidazo[2,1-*b*][1,3,4]thiadiazole Analogues. *ChemMedChem*. 2021;16(15):2354-65. doi: [10.1002/cmdc.202100122](https://doi.org/10.1002/cmdc.202100122)
 16. Karki SS, Rana V, Sivan RU, Kumar S, Renuka V, Ramareddy SA, et al. Synthesis and anti-inflammatory activity of some imidazo[2,1-*b*][1,3,4]thiadiazole derivatives. *Acta Pol Pharm*. 2015;72(5):931-6.
 17. Noolvi MN, Patel HM, Kamboj S, Kaur A, Mann V. 2,6-Disubstituted imidazo[2,1-*b*][1,3,4]thiadiazoles: Search for anticancer agents. *Eur J Med Chem*. 2012;56:56-69. doi: [10.1016/j.ejmech.2012.08.012](https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2012.08.012)
 18. Ráz B, Iten M, Grether-Bühler Y, Kaminsky R, Brun R. The Alamar Blue assay to determine drug sensitivity of African trypanosomes (*T. b. rhodesiense* and *T. b. gambiense*) in vitro. *Acta Trop*. 1997;68(2):139-47. doi: [10.1016/s0001-706x\(97\)00079-x](https://doi.org/10.1016/s0001-706x(97)00079-x)
 19. Lutje V, Seixas J, Kennedy A. Chemotherapy for second-stage human African trypanosomiasis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013;2013(6):CD006201. doi: [10.1002/14651858.CD006201.pub3](https://doi.org/10.1002/14651858.CD006201.pub3)



Beyond glomerular filtration rate: histological assessment of renal integrity after radiofrequency ablation for localized renal cell carcinoma

M. S. Demianiuk 

Zaporizhzhia State Medical and Pharmaceutical University, Ukraine

Aim. To evaluate the clinical efficacy of radiofrequency ablation in high-risk patients with localized renal cell carcinoma and to assess the limitations of glomerular filtration rate in post-ablation renal function assessment.

Materials and methods. This single-center retrospective cohort included 24 patients with localized renal tumors treated with radiofrequency ablation between 2008 and 2019 at the Zaporizhzhia Regional Antitumor Center. Indications comprised solitary kidney ($n = 5$), bilateral tumors ($n = 3$), and local treatment in the setting of recurrent or metastatic disease ($n = 18$); categories were not mutually exclusive. A percutaneous approach was used in 21 (87.5 %) patients, laparoscopic in 1 (4.2 %), and open in 2 (8.3 %). Core-needle tissue samples from macroscopically intact parenchyma adjacent to the ablation zone were obtained intraoperatively and 72 hours after ablation. Immunohistochemical analysis of CD34 and HIF-1 α expression was performed and correlated with estimated glomerular filtration rate. The Wilcoxon signed-rank test was used for statistical evaluation.

Results. Complete tumor necrosis was observed in 75–100 % of cases. Most complications were minor (Clavien–Dindo I–II: 29.2 %), while serious adverse events (IIIa–IV) occurred in three patients (12.5 %). The mean hospital stay was 3.0 ± 0.8 days. Clear cell carcinoma was the predominant histology – (83.3 %), with papillary carcinoma in 16.7 %. Tumor size ranged from 2.1 cm to 4.0 cm (mean 3.2 ± 0.5 cm); 37.5 % of patients had lesions >3 cm. Postoperative immunohistochemistry showed a significant decrease in CD34 expression (100 ± 15 vs. 58 ± 12 ; $p = 0.014$) and an increase in HIF-1 α levels (25 ± 8 vs. 78 ± 14 ; $p = 0.008$) despite a stable estimated glomerular filtration rate (62.4 ± 7.8 mL/min/1.73 m 2 vs. 61.9 ± 8.1 mL/min/1.73 m 2 , $p = 0.74$).

Conclusions. Radiofrequency ablation is an effective nephron-sparing option for high-risk patients with localized renal cell carcinoma. However, stable estimated glomerular filtration rate values may mask subclinical parenchymal injury; tissue-level biomarkers capture structural and microvascular alterations. These findings support prospective validation.

Keywords: renal cell carcinoma, glomerular filtration rate, immunohistochemistry, minimally invasive surgical procedures, radiofrequency ablation.

Current issues in pharmacy and medicine: science and practice. 2025;18(3):291-296

Поза межами клубочкової фільтрації: гістологічне оцінювання ушкодження ниркової тканини після радіочастотної абляції при локалізованому раку нирки

М. С. Демянюк

Мета роботи – оцінити клінічну ефективність радіочастотної абляції в пацієнтів із локалізованим нирково-клітинним раком і вираженою супутньою патологією, а також проаналізувати обмеження використання швидкості клубочкової фільтрації як індикатора збереження функції нирок після лікування.

Матеріали і методи. Здійснили ретроспективний аналіз 24 пацієнтів із локалізованим нирково-клітинним раком, яким виконано радіочастотну абляцію у 2008–2019 рр. на базі Запорізького обласного клінічного онкологічного диспансеру. Головні показання – єдина нирка ($n = 5$), двобічні ураження ($n = 3$), рецидив чи метастатичне ураження ($n = 18$); категорії не виключали одна іншу. Перкутанний підхід застосовано у 21 (87,5 %) пацієнта, лапароскопічний – в 1 (4,2 %), відкритий – у 2 (8,3 %) випадках. Зразки тканини (біоптати) з інтактною паренхімою, прилеглої до зони абляції, отримували інтраопераційно та через 72 години після втручання. Експресію CD34 і HIF-1 α оцінювали імуногістохімічно та зіставляли з показниками швидкості клубочкової фільтрації. Статистичний аналіз – критерій знакових рангів Вілкоксона.

Результати. Ступінь некрозу в зоні абляції становив 75–100 %; у доступних для морфологічної верифікації випадках підтверджено повний некроз. Переважали випадки світлоклітинної карциноми – 83,3 %, папілярної – 16,7 %. Середній розмір пухлини – $3,2 \pm 0,5$ см. Ускладнення ступеня I–II за Clavien–Dindo зареєстровано у 29,2 % випадків; тяжкі (IIIa–IV) – у 3 (12,5 %) пацієнтів. Тривалість госпіталізації – $3,0 \pm 0,8$ доби. Після абляції в інтактній паренхімі нирки виявлено статистично значуще зниження екс-

ARTICLE INFO



UDC 616.61-006.6-089.844.1-091.8-07
DOI: 10.14739/2409-2932.2025.3.333328

Current issues in pharmacy and medicine: science and practice. 2025;18(3):291-296

Keywords: renal cell carcinoma, glomerular filtration rate, immunohistochemistry, minimally invasive surgical procedures, radiofrequency ablation.

Received: 07.07.2025 // Revised: 29.08.2025 // Accepted: 08.09.2025

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

пресії CD34 (100 ± 15 порівняно з 58 ± 12 , $p = 0,014$) та підвищення HIF-1 α (25 ± 8 порівняно з 78 ± 14 , $p = 0,008$) на фоні стабільної швидкості клубочкової фільтрації ($62,4 \pm 7,8$ мл/хв/1,73 м² порівняно з $61,9 \pm 8,1$ мл/хв/1,73 м², $p = 0,74$).

Висновки. Радіочастотна абляція є ефективною нефрон-зберігальною опцією для лікування локалізованої нирково-клітинної карциноми у пацієнтів із супутньою патологією. Водночас стабільна швидкість клубочкової фільтрації не виключає наявності субклінічного ушкодження паренхіми. Імуногістохімічні маркери CD34 і HIF-1 α можуть бути використані для виявлення мікроскопічних структурних змін після втручання. Результати обґрунтовують доцільність подальших проспективних досліджень.

Ключові слова: нирково-клітинна карцинома, швидкість клубочкової фільтрації, імуногістохімія, малоінвазивні хірургічні втручання, радіочастотна абляція.

Актуальні питання фармацевтичної і медичної науки та практики. 2025. Т. 18, № 3(49). С. 291-296

The treatment paradigm in oncology has moved from an exclusive pursuit of cure to patient-centered care that emphasizes quality of life [1]. This evolution is particularly relevant to the management of localized renal cell carcinoma (RCC), where therapeutic strategies must balance oncologic control with comorbidities and long-term renal preservation [2].

Advances in imaging modalities – including ultrasound, computed tomography, and magnetic resonance imaging – have markedly increased the incidental detection of small renal masses, especially cT1a tumors. Early diagnosis enables timely, less invasive interventions such as nephron-sparing surgery or thermal ablation, often before metastatic spread occurs. A recent systematic review in *Lancet Oncology* comparing stereotactic body radiotherapy, radiofrequency ablation (RFA), microwave ablation, and cryoablation for localized RCC reported 5-year local control rates of 92 % for RFA (95 % CI: 88–96), with a low incidence (2 %) of grade 3–4 complications across all techniques [3].

Notably, despite their localized appearance, approximately 2 % of cT1a RCCs present with synchronous metastases – most commonly to bone and lung – emphasizing the urgency of effective early intervention [4].

For patients with high surgical risk, RFA has become a viable, minimally invasive alternative. Recent data by Singh et al. demonstrated favorable oncologic outcomes (78.6 % 3-year recurrence-free survival) and stable glomerular filtration rate (GFR) following RFA in a high-risk cohort, supporting its intermediate-term efficacy [5]. However, treatment outcomes are often assessed by GFR – a global marker reflecting the combined function of both kidneys – which may obscure localized injury in the treated renal unit.

Beyond this anatomical limitation, GFR is influenced by factors such as age, sex, race, and hydration status, introducing substantial interindividual variability [6]. In the context of RFA, this is particularly problematic: thermal necrosis, ischemia, intravascular coagulation, and apoptosis may occur without evident changes in systemic GFR [7]. Consequently, significant structural injury may go undetected despite stable laboratory parameters.

To address this gap, we employed immunohistochemical markers – CD34 and HIF-1 α – as tissue-level biomarkers to evaluate the integrity of preserved renal parenchyma after ablation. CD34 is an established indicator of microvascular density and endothelial health, while HIF-1 α serves as a surrogate for hypoxia-induced cellular stress [8]. Notably, a

recent comprehensive review has highlighted the pivotal role of HIF-1 α in the pathobiology of clear cell RCC, including its influence on angiogenesis, proliferation, and metabolic adaptation – underscoring the rationale for its use in this context [9].

Combining immunohistochemistry-derived tissue biomarkers provided a more precise, localized, and biologically meaningful assessment of renal parenchymal viability, revealing subclinical injury that conventional global functional measures may miss.

Aim

To evaluate the clinical efficacy of radiofrequency ablation in high-risk patients with localized renal cell carcinoma and to assess the limitations of estimated glomerular filtration rate for post-ablation renal function assessment.

Materials and methods

This retrospective analysis included 24 patients with localized renal cell carcinoma who underwent RFA between 2008 and 2019 at the Zaporizhzhia Regional Antitumor Center. Despite the extended study period, all procedures were conducted according to a standardized institutional protocol to ensure methodological consistency. Written informed consent was obtained from all participants, in accordance with institutional and international ethical standards.

The cohort consisted of 14 (58.3 %) men and 10 (41.7 %) women, aged 41–85 years (mean $\pm$ SD: 63.0 ± 5.2 ; median: 67.0). Indications for RFA included a solitary kidney ($n = 5$), bilateral renal tumors ($n = 3$), and local recurrence or metastatic disease ($n = 18$). All patients had significant comorbidities precluding surgical resection.

RFA was performed using the Cool-tip RF system (Covidien™, Dublin, Ireland). Percutaneous access under ultrasound guidance was used in 21 cases (87.5 %), while laparoscopic and open approaches were employed in 1 (4.2 %) and 2 (8.3 %) patients, respectively. Energy delivery parameters were individualized based on tumor characteristics (size, location, vascularity) as determined by preoperative imaging.

Tissue samples were obtained intraoperatively and at 72 hours post-RFA from macroscopically intact renal cortex located 1.5–2.0 cm from the ablation zone, ensuring sampling from comparable regions. Samples were formalin-fixed, paraffin-embedded, and stained with antibodies

Table 1. Clavien–Dindo classification of postoperative complications in the RFA cohort

Clavien–Dindo grade	Complication type	n (%)
I–II	Postoperative pain, pyelonephritis, perinephritis	7 (29.2 %)
IIIa	Pneumothorax (not requiring general anesthesia)	1 (4.2 %)
IIIb	Thermal colonic injury (requiring general anesthesia)	1 (4.2 %)
IV	Acute kidney injury	1 (4.2 %)
V	–	0 (0.0 %)

Table 2. Comparison of CD34 and HIF-1 α expression levels before and after RFA

Marker	Pre-RFA (mean $\pm$ SD)	Post-RFA (mean $\pm$ SD)	P-value
CD34	100 $\pm$ 15	58 $\pm$ 12	0.014
HIF-1 α	25 $\pm$ 8	78 $\pm$ 14	0.008

against CD34 (clone QBEnd/10, Dako, Agilent Technologies, USA) and HIF-1 α (clone H1alpha67, Novus Biologicals, USA). Immunohistochemical staining was visualized with the EnVision™ FLEX system and DAB chromogen. All microscopic evaluations were performed with an Olympus BX43 microscope.

CD34 expression was quantified as microvessel density in five randomly selected high-power fields (400 $\times$), while HIF-1 α staining intensity was graded semi-quantitatively on a 0–3+ scale. Quantitative image analysis was performed using ImageJ software (NIH, USA).

Postoperative follow-up included ultrasound at 2, 4, and 8 weeks to monitor the ablation zone and evaluate fibrosis. All ultrasound and pathological assessments were conducted by board-certified specialists. Complications were classified according to the Clavien–Dindo grading system. Perioperative management adhered to institutional Enhanced Recovery After Surgery protocols.

Clinical data were extracted from institutional records, including outpatient charts (Form No. 003/o) and inpatient medical records (Form No. 025/o).

Normality of continuous variables was assessed using the Shapiro–Wilk test. Pre- and post-RFA biomarker values were compared using the Wilcoxon signed-rank test. All analyses were conducted using IBM SPSS Statistics for Windows, Version 26.0 (IBM Corp., Armonk, NY, USA), under an institutional academic license. A two-tailed p-value <0.05 was considered statistically significant.

The study was approved by the Bioethics Committee of Zaporizhzhia State Medical and Pharmaceutical University (approval No. 9; 29 August 2025) and conducted in accordance with the Declaration of Helsinki and applicable regulations. Clinical interventions performed in 2008–2019 constituted standard care; the Committee granted a waiver of additional informed consent for the retrospective analysis of de-identified data. Prior ethical oversight was provided by the Ethics Committee of the State Institution “Zaporizhzhia Medical Academy of Postgraduate Education of the Ministry of Health of Ukraine” (approval No. 3, 12 December 2022).

Results

RFA was technically successful in all 24 patients, with no intraoperative failures. The percutaneous approach was used in 21 (87.5 %) patients, while laparoscopic and open approaches were employed in 1 (4.2 %) and 2 (8.3 %) cases, respectively. The mean procedure time was 60 minutes for percutaneous RFA and 120 minutes for laparoscopic or open approaches. Blood loss remained minimal in all groups, and no conversions to open surgery were required.

Histological confirmation of RCC subtype was achieved in all patients, either via intraoperative frozen section or preprocedural core biopsy. Clear cell carcinoma was the predominant subtype (n = 20, 83.3 %), followed by papillary RCC (n = 4, 16.7 %). Tumor size ranged from 2.1 cm to 4.0 cm (mean 3.2 $\pm$ 0.5 cm), with nine patients (37.5 %) presenting with lesions >3 cm. Exophytic tumors with >25 % protrusion into the perinephric fat demonstrated the highest ablation efficacy, with complete necrosis observed on follow-up imaging in all such cases.

Ultrasound follow-up at 2, 4, and 8 weeks showed an avascular ablation zone with stabilization or reduction in lesion size, consistent with complete necrosis. To minimize interobserver variability, all ultrasound examinations were conducted by the same experienced radiologist.

The mean length of hospital stay was 3.0 $\pm$ 0.8 days – significantly shorter than the institutional historical average for open partial nephrectomy (7.0 $\pm$ 1.5 days) – reflecting the benefits of minimally invasive techniques and adherence to enhanced recovery protocols.

Postoperative complications are summarized in *Table 1*. Postoperative immunohistochemical analysis demonstrated a statistically significant reduction in CD34 expression (mean: 100 $\pm$ 15 vs. 58 $\pm$ 12, p = 0.014), alongside a pronounced increase in HIF-1 α levels (25 $\pm$ 8 vs. 78 $\pm$ 14, p = 0.008). These changes are indicative of endothelial injury and hypoxia-induced stress in the preserved renal cortex. Notably, these alterations occurred despite stable systemic renal function, as measured by estimated glomerular filtration rate (eGFR) (*Table 2*).

eGFR remained stable before and after the procedure (pre-RFA: 62.4 ± 7.8 mL/min/1.73 m² vs. post-RFA: 61.9 ± 8.1 mL/min/1.73 m², $p = 0.74$), reinforcing the hypothesis that global renal function may fail to reflect localized, subclinical injury.

The selection of CD34 and HIF-1 α as tissue-level biomarkers was based on their validated diagnostic relevance in models of renal ischemia. CD34 is a reliable indicator of microvascular density and endothelial integrity (sensitivity >85 %), while HIF-1 α serves as a central regulator of hypoxia-induced angiogenesis and metabolic adaptation. This dual-marker strategy enables a more precise, localized assessment of renal injury – one that is not captured by conventional serum-based indicators.

Collectively, these findings emphasize the limitations of relying solely on global functional metrics and suggest a valuable role for immunohistochemistry in detecting silent or evolving injury, particularly in anatomically complex or high-risk patient populations.

Discussion

RFA has gained increasing recognition as a nephron-sparing treatment option for patients with localized RCC ≤ 4 cm. Our findings support its short-term safety and efficacy, particularly in carefully selected individuals. These observations are consistent with the study by R. K. Singh et al., which demonstrated a 78.6 % three-year recurrence-free survival and preserved renal function in surgically unfit patients with small renal masses treated with RFA [5].

However, a deeper tissue-level analysis reveals that RFA, despite its minimally invasive nature, carries underappreciated risks that may not be visible under current clinical evaluation standards. While GFR remains the prevailing benchmark for assessing renal function post-intervention, our findings contribute to growing evidence that this parameter may be insufficient for detecting localized renal damage. Specifically, our immunohistochemical analysis revealed significant postoperative ischemia and microvascular injury in the preserved renal parenchyma, as evidenced by decreased CD34 expression and elevated HIF-1 α levels. These changes were observed despite stable systemic GFR values, underscoring a disconnect between conventional functional assessments and true tissue viability.

Notably, these biomarker alterations may carry broader implications beyond functional underestimation. Recent evidence suggests that inadequate thermal exposure during RFA can activate pro-oncogenic pathways at the periphery of the ablation zone. Sublethal heating has been shown to induce HIF-1 α and vascular endothelial growth factor, promoting angiogenesis and potentially contributing to tumor recurrence. Additionally, upregulation of the AKT and c-Met signaling pathways, along with epithelial-mesenchymal transition, has been associated with increased tumor proliferation, survival, and metastatic potential [10]. These molecular events underscore the oncologic risks associated with incomplete ablation and reinforce the importance of precise energy delivery and tissue-level evaluation to avoid subtherapeutic exposure in critical zones.

Importantly, our results highlight a critical mismatch between apparent functional preservation and the underlying biochemical reality. Patients may exhibit stable global renal parameters while silently accumulating subclinical injury in the treated renal unit. This finding challenges the sufficiency of current follow-up protocols and prompts reconsideration of how we define the therapeutic success of minimally invasive interventions.

Although the overall complication rate in our cohort was low, the presence of Clavien–Dindo grade III–IV events – including thermal injury to adjacent structures – confirms that RFA is not without serious risk. This is particularly important considering that repeated ablations are often necessary to achieve oncologic outcomes comparable to partial nephrectomy. In this regard, a multicenter study by M. E. Abdelsalam et al. demonstrated that RFA following prior partial nephrectomy achieved excellent long-term disease control, with a five-year overall survival of 93.1 % and recurrence-free survival of 94.4 %, along with a low Clavien–Dindo grade III complication rate of 3.7 % [11].

Further supporting this approach, Chan et al. compared image-guided ablation (RFA and cryoablation) to laparoscopic partial nephrectomy in patients with T1 RCC and reported equivalent long-term oncologic outcomes (hazard ratio for local recurrence with RFA: 0.04; 95 % CI: 0.03–0.48), alongside significantly better preservation of eGFR post-ablation ($p < 0.001$ for T1a; $p = 0.047$ for T1b) [12]. A meta-analysis comparing energy modalities in RCC ablation concluded that microwave ablation had lower local recurrence rates and shorter procedural times than cryoablation, suggesting that technical variables may influence reintervention rates and long-term renal integrity [13].

Our findings are consistent with literature questioning the long-term oncologic equivalence of RFA compared to surgery, particularly in tumors exceeding 3 cm or those located in challenging anatomical sites. A comparative study by M. E. Abdelsalam et al. reported no significant differences in complication rates ($p = 0.11$) or local recurrence ($p = 0.15$) between patients with 3–4 cm versus <3 cm T1a RCC, treated with RFA. Both groups exhibited 100 % metastasis-free and cancer-specific survival [14]. Furthermore, a recent meta-analysis of seven studies with ≥ 5 -year follow-up found no significant differences between RFA and partial nephrectomy in terms of recurrence (OR 1.22), progression-free survival (HR 1.26), or cancer-specific survival (HR 1.27). However, overall survival favored nephrectomy (HR 1.76), emphasizing the need for judicious patient selection [15]. These data support a growing consensus that tissue-level analysis – through biopsy, imaging, or molecular profiling – should be incorporated into post-ablation surveillance protocols, particularly for high-risk individuals.

In addition, chronic kidney disease remains a significant non-oncologic cause of morbidity and mortality among RCC survivors. Long-term cohort studies have shown that cardiovascular diseases eventually surpass RCC as the leading cause of death in this population [16]. These data highlight the critical need for robust strategies to preserve renal function. Given that global

GFR measurements may fail to detect localized parenchymal damage, incorporating tissue-level biomarkers such as CD34 and HIF-1 α into post-treatment evaluations may offer a more accurate assessment of renal integrity and inform strategies to reduce the long-term burden of chronic kidney disease.

Limitations of this study include its retrospective design, small sample size, and single-center scope. Nevertheless, the integration of objective tissue biomarkers provides a novel lens for evaluating the impact of RFA and underscores the frequently overlooked burden of thermal ischemia in nephron-sparing oncology.

Conclusions

1. RFA is an effective nephron-sparing strategy for patients with localized RCC who are unsuitable for surgery, providing a minimally invasive alternative with low perioperative morbidity and compatibility with enhanced recovery protocols.

2. Systemic GFR alone is insufficient to assess true renal preservation after RFA, as it may fail to detect subclinical ischemic or microvascular injury.

3. Tissue-level evaluation using histological and molecular markers – particularly CD34 and HIF-1 α – enables sensitive detection of microvascular compromise and hypoxia-induced cellular stress, thus offering a more accurate assessment of renal integrity post-ablation.

4. Integrating immunohistochemical analysis into both patient selection and outcome monitoring may enhance the precision of RFA indications and facilitate early detection of patients at risk for incomplete ablation or long-term functional decline.

5. These results have informed the design of a prospective study to refine selection criteria, optimize procedural parameters, and improve surveillance strategies for RFA and similar ablative modalities in localized RCC.

6. Overall, these findings support a paradigm shift toward tissue-level precision and individualized assessment, with the potential to redefine success metrics for minimally invasive oncology.

Prospects for further research. Previous comparisons of nephron-sparing modalities based solely on glomerular filtration rate have been prone to substantial methodological bias, potentially misrepresenting the true extent of postoperative functional loss. By incorporating direct histological and molecular assessment, our approach provides a more accurate measure of renal injury. Such evaluation may not only enable fair comparison of organ-preserving techniques by their impact on postoperative function, but also help re-evaluate current treatment strategies and refine clinical guidelines for patient selection and procedural planning.

Declaration of generative AI and AI-assisted technologies in the writing process. During the preparation of this manuscript, the author did not use generative AI or AI-assisted technologies for content creation beyond standard grammar and reference-checking tools. No generative AI was employed in the research analysis or writing process.

Funding

This study received no external funding.

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

Конфлікт інтересів: відсутній.

Information about the author:

Demianiuk M. S., MD, Department of Clinical and Surgical Oncology, Zaporizhzhia State Medical and Pharmaceutical University, Ukraine. ORCID ID: 0009-0003-9539-606X

Відомості про автора:

Демянюк М. С., асистент каф. онкології та онкохірургії, Запорізький державний медико-фармацевтичний університет, Україна.



Марина Демянюк (Maryna Demianiuk)
tardis070@gmail.com

References

1. Sheikh-Wu SF, Anglade D, Downs CA. A cancer survivorship model for holistic cancer care and research. *Can Oncol Nurs J*. 2023;33(1):4-16. doi: [10.5737/236880763314](https://doi.org/10.5737/236880763314)
2. Young M, Jackson-Spence F, Beltran L, Day E, Suarez C, Bex A, et al. Renal cell carcinoma. *Lancet*. 2024;404(10451):476-91. doi: [10.1016/S0140-6736\(24\)00917-6](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(24)00917-6)
3. Huang RS, Chow R, Benour A, Chen D, Boldt G, Wallis CJ, et al. Comparative efficacy and safety of ablative therapies in the management of primary localised renal cell carcinoma: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Oncol*. 2025;26(3):387-98. doi: [10.1016/S1470-2045\(24\)00731-9](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(24)00731-9)
4. Gür M, Wang L, Liu F, Puri D, Meagher MF, Javier-Desloges J, et al. Mortality risk in clinical T1a renal cell carcinoma (RCC) with synchronous metastasis (SM): A comparative analysis of National Cancer Database (NCDB). *J Clin Oncol*. 2025;43(5_suppl):513. doi: [10.1200/JCO.2025.43.5_suppl.513](https://doi.org/10.1200/JCO.2025.43.5_suppl.513)
5. Singh RK, Gideon M, Rajendran R, Mathew G, Nair K. Advancing Treatment Frontiers: Radiofrequency Ablation for Small Renal Mass – Intermediate-Term Results. *J Kidney Cancer VHL*. 2023;10(4):1-6. doi: [10.15586/jkcvhl.v10i4.303](https://doi.org/10.15586/jkcvhl.v10i4.303)
6. Delanaye P, Cavalier E, Pottel H, Stehlé T. New and old GFR equations: a European perspective. *Clin Kidney J*. 2023;16(9):1375-83. doi: [10.1093/ckj/sfad039](https://doi.org/10.1093/ckj/sfad039)
7. Wang Z, Jiang Y, Huang W, Liu X, Shan Q, Wu Z, et al. Impact of thermal ablation/cryoablation treatment on prognosis among patients with kidney cancer: a SEER database-based cohort study. *Eur J Med Res*. 2025;30:391. doi: [10.1186/s40001-025-02592-6](https://doi.org/10.1186/s40001-025-02592-6)
8. Morey K, Nimkar S, Dalia S. Hypoxia-inducible factor-1 α inhibition in renal cell carcinoma. *Tumor Discov*. 2024;3(4):4346. doi: [10.36922/td.4346](https://doi.org/10.36922/td.4346)
9. Strikic A, Kokeza J, Ogorevc M, Kelam N, Vukoja M, Dolonga P, et al. Differential expression of HIF1A and its downstream target VEGFA in the main subtypes of renal cell carcinoma and their impact on patient survival. *Front Oncol*. 2023;13:1287239. doi: [10.3389/fonc.2023.1287239](https://doi.org/10.3389/fonc.2023.1287239)
10. Mueller LE, Issa PP, Hussein MH, Elshazli RM, Haidari M, Errami Y, et al. Clinical outcomes and tumor microenvironment response to radiofrequency ablation therapy: a systematic review and meta-analysis. *Gland Surg*. 2024;13(1):4-18. doi: [10.21037/gs-22-555](https://doi.org/10.21037/gs-22-555)
11. Abdelsalam ME, Hudspeth TN, Leonards L, Kusin SB, Buckley JR, Bassett R, et al. Effectiveness of Thermal Ablation for Renal Cell Carcinoma after Prior Partial Nephrectomy. *Eur Urol Open Sci*. 2023;57:45-50. doi: [10.1016/j.euros.2023.08.005](https://doi.org/10.1016/j.euros.2023.08.005)
12. Chan VW, Osman FH, Cartledge J, Gregory W, Kimuli M, Vasudev NS, et al. Long-term outcomes of image-guided ablation and laparoscopic partial nephrectomy for T1 renal cell carcinoma. *Eur Radiol*. 2022;32(9):5811-20. doi: [10.1007/s00330-022-08719-1](https://doi.org/10.1007/s00330-022-08719-1)
13. McClure T, Lansing A, Ferko N, Wright G, Ghosh SK, Raza S, et al. A Comparison of Microwave Ablation and Cryoablation for the Treatment of Renal Cell Carcinoma: A Systematic Literature Review and Meta-analysis. *Urology*. 2023;180:1-8. doi: [10.1016/j.urology.2023.06.001](https://doi.org/10.1016/j.urology.2023.06.001)

14. Abdelsalam ME, Awad A, Bassett RL, Lu T, Irwin D, Shah KY, et al. Technique and Outcomes of Radiofrequency Ablation of Biopsy-Proven 3-4 cm T1a Renal Cell Carcinoma. *Biomedicines*. 2025;13(6):1296. doi: [10.3390/biomedicines13061296](https://doi.org/10.3390/biomedicines13061296)
15. Li L, Zhu J, Shao H, Huang L, Wang X, Bao W, et al. Long-term outcomes of radiofrequency ablation vs. partial nephrectomy for cT1 renal cancer: A meta-analysis and systematic review. *Front Surg*. 2023;9:1012897. doi: [10.3389/fsurg.2022.1012897](https://doi.org/10.3389/fsurg.2022.1012897)
16. Wang Z, Wang J, Zhu Y, Liu C, Li X, Zeng X. Cause-Specific Mortality Among Survivors From T1N0M0 Renal Cell Carcinoma: A Registry-Based Cohort Study. *Front Oncol*. 2021;11:604724. doi: [10.3389/fonc.2021.604724](https://doi.org/10.3389/fonc.2021.604724)



Дослідження ADME-характеристик тіпохідних 3,5-біс(5-меркапто-4-*R*-4*H*-1,2,4-тріазол-3-іл)фенолу

К. К. Ісайчева^{1A,B,C,D}, А. Г. Каплаушенко^{1A,E,F}

Запорізький державний медико-фармацевтичний університет, Україна

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

Дослідження присвячено аналізу ADME-властивостей похідних 3,5-біс(5-меркапто-4-*R*-4*H*-1,2,4-тріазол-3-іл)фенолів та їх алкілованих аналогів.

Мета роботи – оцінити вплив структурних модифікацій, зокрема алкілювання, подовження ланцюга та введення замісників, на параметри абсорбції, розподілу, метаболізму й елімінації з акцентом на лікопридатність і медичний потенціал.

Матеріали і методи. Для прогнозування ключових фізико-хімічних і фармакокінетичних дескрипторів застосовано комп'ютерні підходи за допомогою SwissADME, зокрема молекулярної маси, TPSA, ліпофільності (LogP), розчинності, кишкової абсорбції, субстратності до Р-глікопротеїну та профілю інгібування цитохромів Р450 (CYP). Для наочності відмінностей між структурними аналогами використано радарні діаграми та порівняльні таблиці.

Результати. Аналіз дав змогу встановити, що більшість похідних зберігають прийнятні діапазони ліпофільності й розчинності, а окремі аналоги мали перспективні профілі щодо збалансованої полярності та молекулярної маси. Деякі сполуки ідентифіковано як потенційні інгібітори ізоферментів CYP3A4 і CYP2C9, що свідчить про можливу фармакологічну активність. Незважаючи на певні обмеження пероральної біодоступності, частина молекул має сприятливі характеристики, що поєднують стабільність і задовільні фармакокінетичні властивості. Такі структурні особливості, як довжина алкільного ланцюга та характер замісників суттєво впливають на розчинність, проникність і показники лікопридатності. Встановлено, що подальша оптимізація полярності та молекулярної маси може покращити кишкову абсорбцію при збереженні цінних фармакологічних властивостей. Антиоксидантний та антигіпоксантичний потенціал молекул, підтверджений структурними особливостями та прогнозованою біоактивністю, дає змогу схарактеризувати їх як перспективні кандидати для біологічного скринінгу.

Висновки. Отримані результати формують обґрунтовану основу для відбору найбільш перспективних похідних на основі 1,2,4-тріазолу для наступних *in vitro* та *in vivo* досліджень. Це сприятиме створенню сполук з оптимізованими ADME-властивостями та потенційною терапевтичною активністю.

Ключові слова: похідні 1,2,4-тріазолу, ADME, лікопридатність, інгібування CYP, антиоксидантний потенціал, антигіпоксантична активність.

Актуальні питання фармацевтичної і медичної науки та практики. 2025. Т. 18, № 3(49). С. 297-311

Study of ADME characteristics of thioderivatives of 3,5-bis(5-mercapto-4-*R*-4*H*-1,2,4-triazol-3-yl)phenol

K. K. Isaicheva, A. H. Kaplaushenko

This study investigates the ADME properties of newly synthesized derivatives of 3,5-bis(5-mercapto-4-*R*-4*H*-1,2,4-triazol-3-yl)phenols and their alkylated analogues.

Aim: to evaluate the effect of structural modifications, such as alkylation, chain elongation, and introduction of substituents, on absorption, distribution, metabolism, and excretion parameters, with an emphasis on drug-likeness and medicinal potential.

Materials and methods. Computational approaches using SwissADME tools were applied to predict key physicochemical and pharmacokinetic descriptors, including molecular weight, TPSA, lipophilicity (LogP), solubility, gastrointestinal absorption, P-glycoprotein substrate recognition, and cytochrome P450 (CYP) inhibition profiles. Radar plots and comparative tables were employed to visualize differences between structural analogues.

Results. The analysis showed that most derivatives maintain acceptable lipophilicity and solubility ranges, while some analogues demonstrated promising profiles in terms of balanced polarity and molecular size. Several compounds were predicted as potential inhibitors of CYP3A4 and CYP2C9 isoenzymes, highlighting their possible pharmacological activity. Despite moderate limitations in oral bioavailability,

ARTICLE INFO



UDC 547.792'569:544.475:615.015.4
DOI: 10.14739/2409-2932.2025.3.339936

Current issues in pharmacy and medicine: science and practice. 2025;18(3):297-311

Keywords: 1,2,4-triazole derivatives, ADME, drug-likeness, CYP inhibition, antioxidant potential, antihypoxic activity.

Received: 30.07.2025 // Revised: 17.09.2025 // Accepted: 26.09.2025

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

certain molecules exhibited favorable characteristics suggesting a good balance between stability and pharmacokinetic behavior. Structural features, such as alkyl chain length and substitution patterns, significantly influenced solubility, permeability, and drug-likeness scores. The data suggest that further optimization of polarity and molecular weight could improve gastrointestinal absorption while retaining beneficial pharmacological interactions. The antioxidant and antihypoxic potential of these molecules is supported by their structural features and predicted bioactivity, positioning them as attractive candidates for future biological screening.

Conclusions. The study provides a computational basis for selecting the most promising triazole-based derivatives for subsequent *in vitro* and *in vivo* testing, facilitating the design of compounds with optimized ADME properties and potential therapeutic application.

Keywords: 1,2,4-triazole derivatives, ADME, drug-likeness, CYP inhibition, antioxidant potential, antihypoxic activity.

Current issues in pharmacy and medicine: science and practice. 2025;18(3):297-311

Рациональне створення нових біологічно активних речовин на сучасному етапі розвитку фармацевтичної науки ґрунтується на поєднанні класичних методів синтезу з комп'ютерними технологіями прогнозування фармакологічних властивостей. Одним із ключових напрямів є дослідження процесів ADME (Absorption, Distribution, Metabolism, Excretion), що визначають фармакокінетичний профіль майбутніх лікарських засобів і суттєво впливають на їхню ефективність і безпечність [1,2,3]. Поглиблений аналіз ADME-характеристик дає змогу на етапі доклінічних досліджень передбачити потенційні обмеження та ризики застосування нових молекул, що значно скорочує терміни та витрати на фармацевтичну розробку.

Серед різноманіття гетероциклічних сполук особливий науковий і практичний інтерес привертають 1,2,4-тріазоли та їхні похідні [4,5,6]. Цей клас сполук характеризується широким спектром біологічної активності, зокрема протимікробною, протигрибковою, протизапальною, антиоксидантною, протипухлинною. Наявність у структурі кількох реакційноздатних функціональних груп, можливість варіювання замісників у ключових позиціях тріазольного кільця та поєднання з іншими фармакофорними фрагментами створюють значний потенціал для одержання нових лікарських субстанцій із прогнозовано високою фармакологічною активністю.

Особливе місце серед тріазолових похідних посідають тіопохідні 3,5-біс(5-меркапто-4-*R*-4*H*-1,2,4-тріазол-3-іл)фенолу. Науковий і практичний інтерес до них обґрунтований поєднанням в одній молекулі кількох фармакофорних фрагментів: тріазольного циклу, тіольної групи та фенольного ядра [6]. Така структура зумовлює багатогранність потенційної біологічної активності та дає підстави очікувати наявності сприятливих фармакокінетичних характеристик. Водночас варіативність замісників у положенні 4 тріазольного кільця дає змогу модифікувати біологічні та токсикологічні властивості молекули.

Важливим завданням сучасної фармацевтичної науки є оцінювання ADME-профілю нових сполук уже на етапі синтезу [1,2,3]. Це дає змогу передбачити біодоступність, швидкість метаболізму, можливі лікарські взаємодії та профіль безпечності. Використання *in silico* методів (комп'ютерного моделювання) забезпечує можливість швидкого та відносно економного оцінювання перспективності великої кількості нових молекул, не здійснюючи трудомісткі експериментальні дослідження на тваринах. Так, сучасні програмні комплекси та бази даних дають

змогу прогнозувати такі ключові параметри, як ліпофільність (logP), ступінь зв'язування з білками плазми, проникнення через гематоенцефалічний бар'єр, шляхи біотрансформації з залученням системи цитохрому P450, потенційні шляхи виведення.

Отже, дослідження ADME-характеристик тіопохідних 3,5-біс(5-меркапто-4-*R*-4*H*-1,2,4-тріазол-3-іл)фенолу є актуальним завданням [3,4,5], що відповідає сучасним тенденціям у сфері створення нових лікарських засобів. Вважають, що отримані результати дадуть змогу не лише оцінити перспективність цих сполук як потенційних лікарських субстанцій, але й розширять уявлення про закономірності впливу структурних модифікацій тріазольного ядра на фармакокінетичні властивості.

Мета роботи

Оцінити вплив структурних модифікацій, зокрема алкілювання, подовження ланцюга та введення замісників, на параметри абсорбції, розподілу, метаболізму й елімінації з акцентом на лікопридатність і медичний потенціал.

Матеріали і методи дослідження

Для оцінювання ADME-характеристик тіопохідних 3,5-біс(5-меркапто-4-*R*-4*H*-1,2,4-тріазол-3-іл)фенолу застосовували комплекс сучасних *in silico* методів, що ґрунтуються на комп'ютерному прогнозуванні фармакокінетичних і токсикологічних параметрів.

Фармакокінетичні характеристики (ADME-профілю) сполук оцінювали, застосовуючи онлайн-ресурс [SwissADME](#) (Swiss Institute of Bioinformatics, Lausanne, Switzerland). Цей сервіс дає змогу здійснювати комп'ютерне прогнозування параметрів абсорбції, розподілу, метаболізму та елімінації, а також оцінювати лікопридатність і потенційну біодоступність сполук на основі молекулярних дескрипторів.

У межах ADME-дослідження, що здійснили, ключовими показниками були молекулярна маса, площа полярної поверхні (TPSA), консенсусне значення коефіцієнта ліпофільності (LogP), прогнозована розчинність, показник шлунково-кишкової абсорбції, належність до субстратів транспортера P-gp і потенційне інгібування ізоферментів цитохрому P450 [4].

Так, молекулярна маса характеризує розмір і складність молекули, що визначає її здатність проникати крізь біологічні мембрани та впливає на пероральну біодоступність. TPSA – інтегральний показник поляр-

ності, що дає змогу оцінити баланс між гідрофільними та ліпофільними властивостями сполук. Високі значення TPSA зазвичай асоціюються зі зниженою мембранною проникністю. Консенсусне значення LogP використовують як узагальнену характеристику ліпофільності, що визначає схильність молекули розчинятися у водному чи жировому середовищі та прямо корелює з її фармакокінетичним профілем. Прогнозована розчинність у воді – визначальний фактор, що зумовлює ефективність абсорбції препарату після перорального введення. Такий параметр, як шлунково-кишкова абсорбція дає змогу оцінити імовірність ефективного всмоктування у шлунково-кишковому тракті, а належність до субстратів P-gr свідчить про можливий вплив ефлюкс-транспортних систем на концентрацію препарату в організмі. Аналіз інгібування ферментів системи CYP450 є критичним для прогнозування метаболічних взаємодій, оскільки визначає потенційну схильність сполук до лікарських взаємодій і впливає на безпеку, ефективність фармакотерапевтичного застосування у майбутньому.

Результати

У результаті *in silico* аналізу ADME-параметрів одержано комплексну характеристику низки похідних 1,2,4-тріазолу. Встановлено, що досліджені молекули відрізняються за молекулярною масою, полярністю та ступенем ліпофільності, що суттєво впливає на їхню передбачувану біодоступність і фармакокінетичний профіль. Значення TPSA для більшості сполук перевищує порогові показники, що може обмежувати пасивну дифузію через клітинні мембрани, однак водночас сприяє потенційній взаємодії з полярними ділянками біомішеней. Консенсусні значення LogP свідчать про збалансований рівень ліпофільності у частини похідних, що відкриває перспективи для досягнення оптимального співвідношення між розчинністю та проникністю.

Результати оцінювання водорозчинності дали змогу розрізнити сполуки із низькою та помірною розчинністю, що доцільно враховувати під час визначення оптимальних лікарських форм і допоміжних речовин. Прогноз шлунково-кишкової абсорбції показав обмежену абсорбцію у більшості випадків, проте це не виключає можливості використання альтернативних шляхів введення чи створення спеціалізованих систем доставки. Аналіз взаємодії з транспортером P-gr і ферментами системи CYP450 дав підстави констатувати, що значна частина сполук не є субстратами ефлюкс-механізмів, а також демонструє вибірковий профіль інгібування, що може бути корисним при мінімізації ризику лікарських взаємодій.

Отримані дані свідчать про наявність у ряду похідних сприятливих фармакокінетичних характеристик, які разом із високим синтетичним потенціалом і прогнозованою біологічною активністю створюють передумови для експериментальних досліджень, включаючи оцінювання антиоксидантних та антигіпоксантичних властивостей.

Далі наведено характеристику сполук за класами, за даними ADME-аналізу.

3,5-біс(5-меркапто-4-R-4H-1,2,4-тріазол-3-іл)феноли

ІКС-6 має найнижчу молекулярну масу та найкращу розчинність у межах цього класу. LogP – в оптимальному діапазоні, внаслідок цього утримується баланс гідрофільності та ліпофільності. Не інгібує CYP, а отже визначено низький ризик лікарських взаємодій. Загалом цю сполуку оцінено як найбільш збалансовану (табл. 1).

ІКС-7 дещо важча за ІКС-6, має гіршу розчинність, але її LogP відповідає прийнятному діапазону. Ця сполука інгібує CYP. Загалом ІКС-7 можна визначити як перспективного кандидата, але вона поступається ІКС-6 (табл. 1).

ІКС-8 характеризується найбільшою молекулярною масою і найвищим LogP, як наслідок – погіршеною розчинністю та проникністю. Є інгібітором CYP2C9, і тому можливі лікарські взаємодії. Підсумували, що ІКС-8 має гірший профіль і потребує оптимізації (наприклад, зниження ліпофільності) (табл. 1).

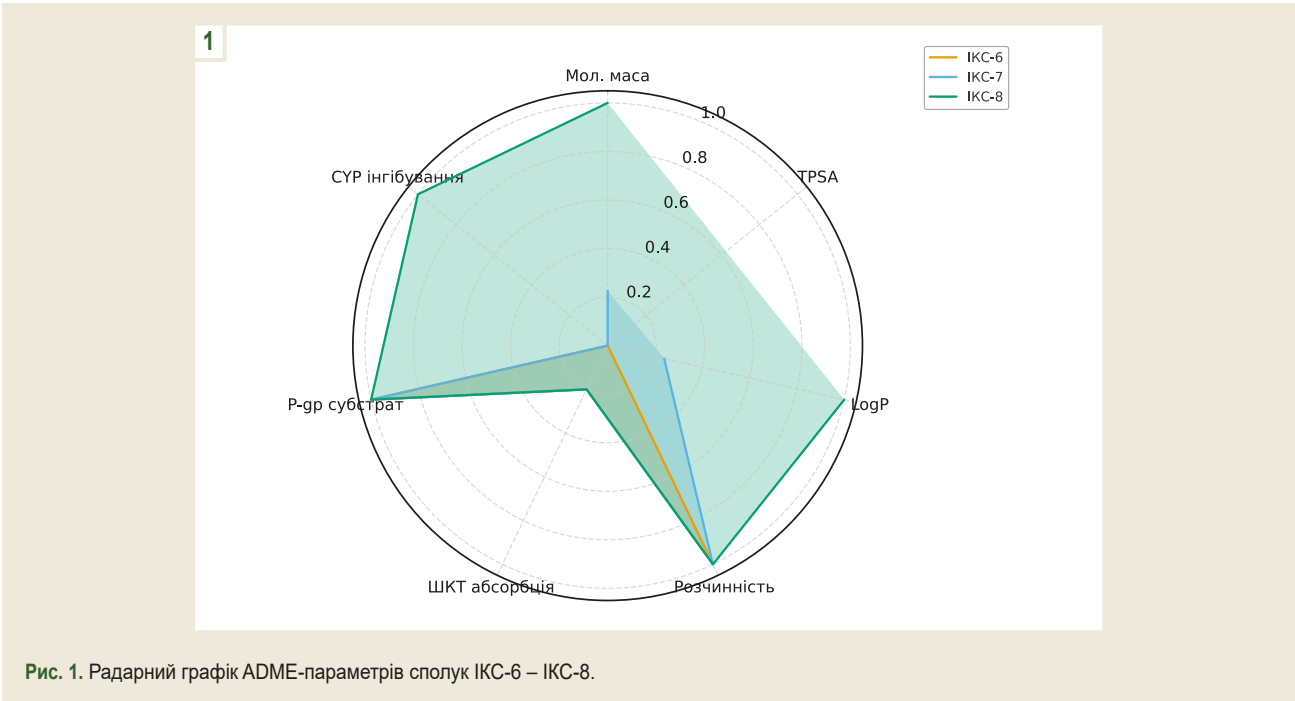
Як найперспективнішу для наступних досліджень визначено сполуку ІКС-6, що має кращу розчинність, нижчу молекулярну масу та сприятливий профіль взаємодії з CYP. ІКС-7 може бути альтернативним кандидатом, а ІКС-8 може потребувати модифікації. Ці дані наведено на радарному графіку ADME-параметрів сполук ІКС-6 – ІКС-8 (рис. 1).

2,2'-(((5-гідрокси-1,3-фенилен)біс(4-R-4H-1,2,4-тріазол-5,3-діл))біс(сульфанділ))діацето(пропан)нітрили

ІКС-9, незважаючи на високу молекулярну масу (522,6 г/моль) та значний TPSA, характеризується хорошою ліпофільністю (LogP 3,75), що може забезпечувати активність у клітинних мембранах. Її здатність інгібувати кілька CYP-ізоферментів свідчить про наявність сильної фармакофорної взаємодії з ферментними системами; це можна використати під час створення селективних інгібіторів. Крім того, структура зберігає відповідність критеріям лікоподібності, а отже можлива її подальша оптимізація під конкретну мішень (табл. 2).

ІКС-10 – молекула, що має ще вищу ліпофільність (LogP 4,31), і тому є перспективною для вивчення як потенційний кандидат із високою мембранною проникністю, коли потрібне активне зв'язування з ліпідними структурами чи гідрофобними ділянками білків. Значна молекулярна маса (550,7 г/моль) дає змогу модифікувати молекулу для покращення розчинності без втрати активності. Високу активність щодо CYP можна використати як вихідну точку для створення інгібіторів метаболічних ферментів (табл. 2).

ІКС-25 є найбільш збалансованою молекулою серед досліджених, має оптимальну масу (398,5 г/моль) і низький LogP (1,48), що забезпечує хорошу розчинність і відповідність параметрам лікоподібності. Навіть за низького рівня шлунково-кишкової абсорбції молекула може бути перспективною для парентеральних лікарських форм. Профіль ІКС-25 із мінімальними CYP-взаємодіями робить її найбільш придатною для продовження розробки як «чистого» ліганда для таргетних досліджень (табл. 2).



Таблиця 1. ADME-характеристики 3,5-біс(5-меркапто-4-*R*-4*H*-1,2,4-тріазол-3-іл)фенолів

Сполука	Структура	Мол. маса, г/моль	TPSA, Å ²	LogP, консенсус	Розчинність	Шлунково-кишкова абсорбція	Р-гр субстрат	СYP інгібування
ІКС-6		320,39	159,25	1,23	Розчинний	Низька	Так	Немає
ІКС-7		348,45	159,25	1,82	Розчинний	Низька	Так	Немає
ІКС-8		444,53	159,25	3,70	Розчинний	Низька	Так	Інгібітор СYP2C9

ІКС-26 (426,5 г/моль, LogP 1,87) характеризується помірною масою, має сприятливий баланс розчинності та ліпофільності, що робить її перспективною для подальшої оптимізації. Вона має потенціал як база для lead compound, оскільки зберігає хороший профіль без критичних порушень правил лікоподібності. Її СYP-інгібування може бути спрямоване на створення вибірових інгібіторів (табл. 2).

ІКС-27 має перспективне поєднання більшої ліпофільності (LogP 2,07) і достатньої розчинності, що сприяє таргетуванню мембранних білків. Хоча вона інгібує

кілька СYP, це відкриває перспективи для створення похідних із вибірковою активністю проти конкретних ізоформ. Збалансована структура робить цю сполуку перспективною для модифікацій у напрямі підвищення абсорбції (табл. 2).

ІКС-28 завдяки відносно високій масі (454,6 г/моль) та LogP 2,48 може виявитися перспективною для дослідження як похідна з потенційно сильною зв'язувальною здатністю до гідрофобних ділянок біомішеней. Наявність СYP-взаємодій може стати базою для створення сполук із регуляторною дією на метаболізм. Збалансована

2

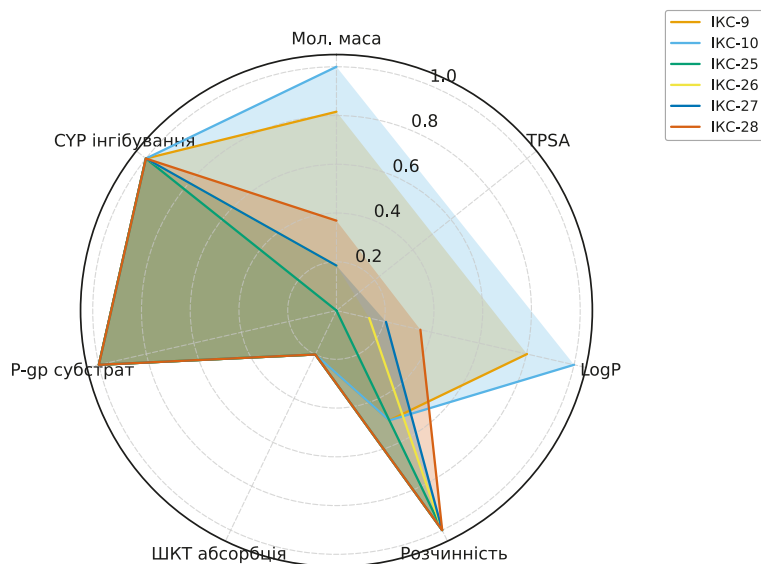


Рис. 2. Радарний графік ADME-параметрів сполук IKC-9, IKC-10, IKC-25 – IKC-28.

Таблиця 2. ADME-характеристики 2,2'-((5-гідрокси-1,3-фенилен)біс(4-R-4H-1,2,4-тріазол-5,3-діл))біс(сульфандііл)діацето(пропан)

Сполука	Структура	Мол. маса, г/моль	TPSA, Å ²	LogP, консенсус	Розчинність	Шлунково-кишкова абсорбція	P-гр субстрат	CYP інгібування
IKC-9		522,6	179,83	3,75	Помірно розчинний	Низька	Так	CYP1A2, 2C19, 2C9, 3A4
IKC-10		550,66	179,83	4,31	Помірно розчинний	Низька	Так	CYP1A2, 2C19, 2C9, 3A4
IKC-25		398,47	179,83	1,48	Розчинний	Низька	Так	CYP2C9, 3A4
IKC-26		426,52	179,83	1,87	Розчинний	Низька	Так	CYP2C9, 3A4

ISSN 2306-8094

3

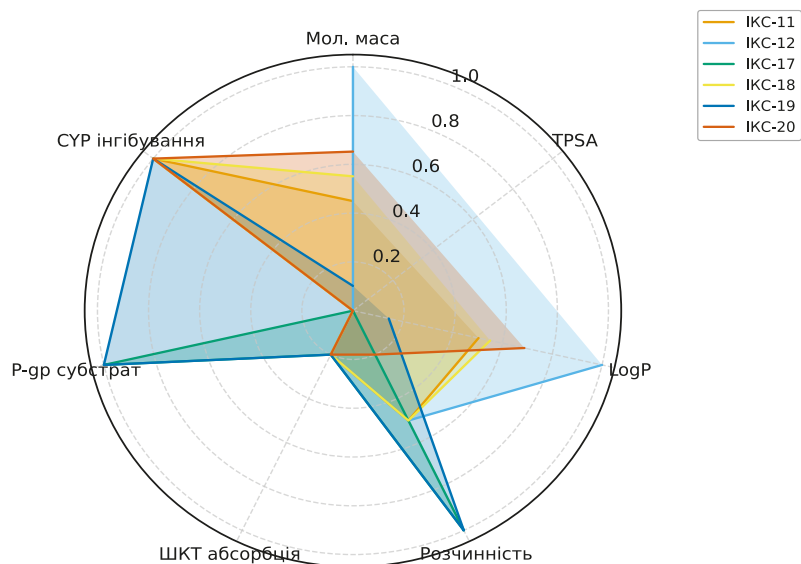
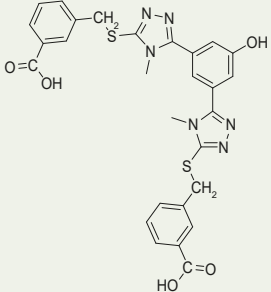
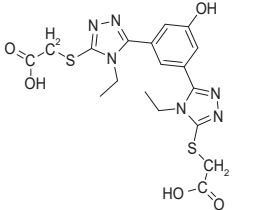
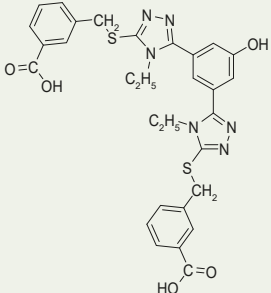


Рис. 3. Радарний графік ADME-параметрів сполук IKC-11, IKC-12, IKC-17 – IKC-20.

Таблиця 3. ADME-характеристики 2,2'-(((5-гідрокси-1,3-фенілен)біс(4-R-4H-1,2,4-тріазол-5,3-дііл))біс(сульфандііл))діацетатних кислот та 3,3'-(((5-гідрокси-1,3-фенілен)біс(4-R-4H-1,2,4-тріазол-5,3-дііл))біс(сульфандііл))біс(метилен))добензойних кислот, що отримані за розрахунками на платформі SwissADME

Сполука	Структура	Мол. маса, г/моль	TPSA, Å ²	LogP, консенсус	Розчинність	Шлунково-кишкова абсорбція	P-gp субстрат	CYP інгібування
IKC-11		560,6	206,85	3,24	Помірно розчинний	Низька	Ні	CYP1A2, CYP3A4
IKC-12		712,8	206,85	5,69	Помірно розчинний	Низька	Ні	Не виявлено
IKC-17		436,47	206,85	0,75	Розчинний	Низька	Так	Не виявлено

Продовження табл. 3.

Сполука	Структура	Мол. маса, г/моль	TPSA, Å ²	LogP, консенсус	Розчинність	Шлунково-кишкова абсорбція	P-гр субстрат	CYP інгібування
ІКС-18		588,66	206,85	3,47	Помірно розчинний	Низька	Ні	CYP1A2, CYP3A4
ІКС-19		464,52	206,85	1,46	Розчинний	Низька	Так	CYP3A4
ІКС-20		616,71	206,85	4,15	Мало-розчинний	Низька	Ні	CYP1A2, CYP3A4

Алкілпохідні 3,5-біс(5-меркапто-4-*R*-4*H*-1,2,4-тріазол-3-іл)фенолів

ІКС-21 та ІКС-22 мають велику молекулярну масу і високу ліпофільність (LogP понад 4). Це означає, що вони добре взаємодіють із гідрофобними ділянками білків-мішеней, що може забезпечити високу біологічну активність. Недолік – низька розчинність і погане всмоктування у шлунково-кишковому тракті. Проте ці сполуки перспективні для створення ін'єкційних або ліпідних лікарських форм (табл. 4).

ІКС-23 та ІКС-24 – ще більш ліпофільні та масивні молекули, і тому «важкі» для перорального застосування, але водночас потенційно дуже сильні зв'язувачі в глибоких гідрофобних кишнях мішеней. Такі сполуки можна визначити як прототиби для парентеральних лікарських форм або для цільової доставки (табл. 4).

ІКС-29 та ІКС-30 – більш збалансовані молекули з помірною ліпофільністю (LogP ~3) і відносно кращою розчинністю. Це робить їх більш придатними для наступної оптимізації під пероральні препарати. Вже на цьому етапі їх можна визначити як непогані «ліди» для розробки (табл. 4).

ІКС-31 та ІКС-32 мають високу масу й ліпофільність, що забезпечує хорошу афінність до білкових мішеней. ІКС-32

є субстратом P-гр, тобто може активніше виводитися клітинними помпами, що знижує проникнення у мозок; це є позитивною характеристикою для периферичних мішеней.

ІКС-41 та ІКС-42 є найбільш перспективними, з огляду на критерії лікоподібності. Вони добре розчинні, мають середню молекулярну масу та найвищий прогнозований рівень біодоступності (0,55). Це робить їх перспективними для створення пероральних форм (табл. 4).

ІКС-43 та ІКС-44 – середньоліпофільні сполуки з активністю проти кількох CYP-ізоформ, що свідчить про їхній потенційний вплив на метаболізм. Це можна використати для регуляції фармакокінетики (табл. 4).

ІКС-45 – ІКС-48 характеризуються високою полярною поверхнею (TPSA ~198 Å²) і кількома донорами водневих зв'язків. Це сприяє селективності до ферментів і рецепторів, хоча й обмежує проникність. Завдяки цьому сполуки можуть бути цінними для цільових ферментних мішеней (табл. 4).

ІКС-49 та ІКС-53, ІКС-55 – найбільш «дружні до ліків» молекули, оскільки характеризуються нижчою молекулярною масою, хорошою розчинністю, LogP становить майже 2,0–2,5, біодоступність – 0,55. Це найсильніші кандидати для подальшого розвитку, особливо для оральних лікарських форм (табл. 4).

4

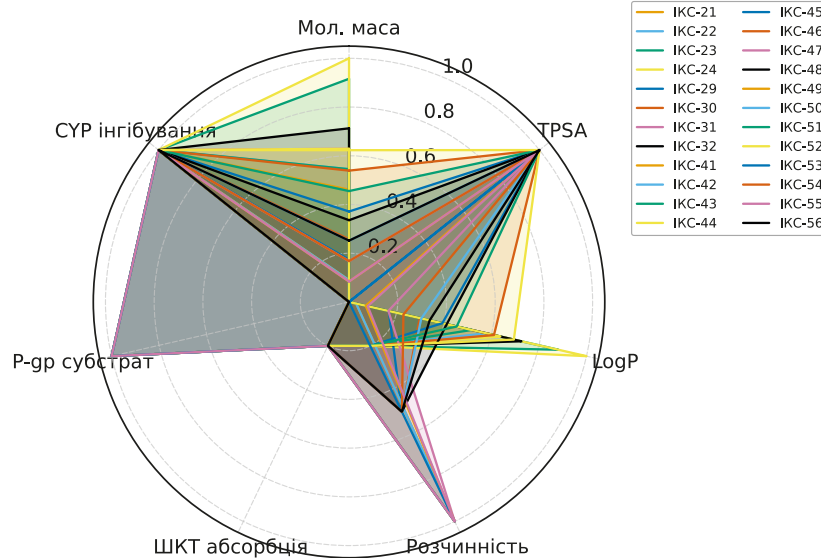
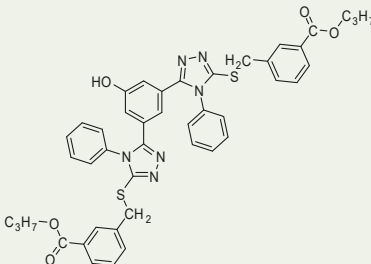
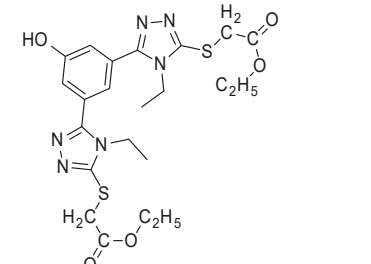
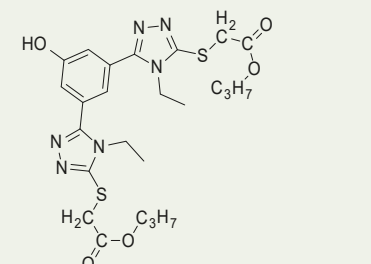
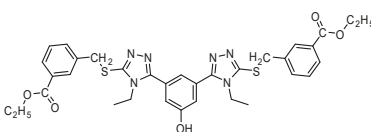
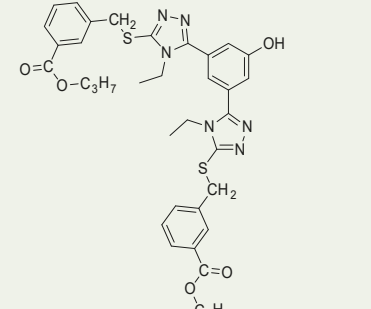
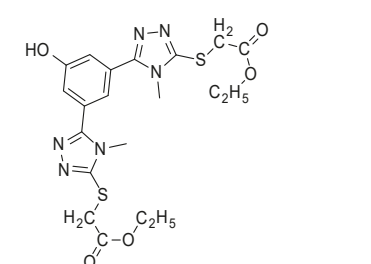


Рис. 4. Радарний графік ADME-параметрів сполук IKC-21 – IKC-24, IKC-29 – IKC-32, IKC-41 – IKC-56.

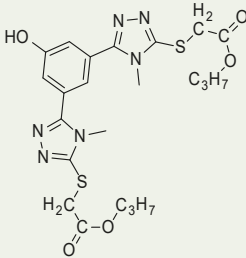
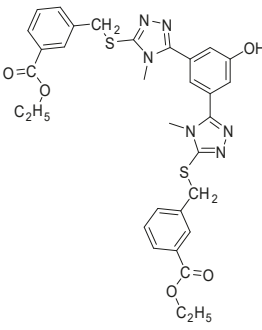
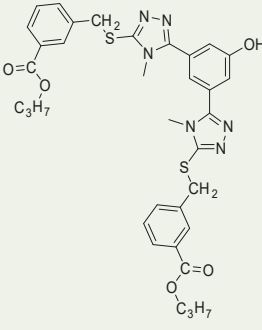
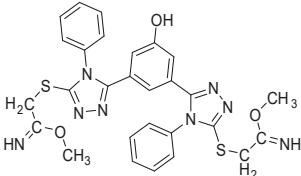
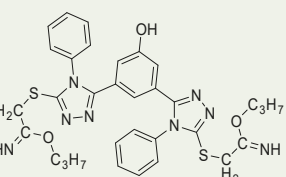
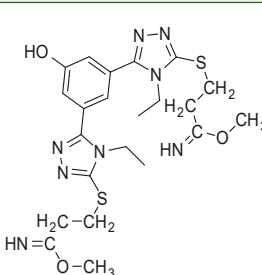
Таблиця 4. ADME-характеристики алкілпохідних 3,5-біс(5-меркапто-4-*R*-4*H*-1,2,4-тріазол-3-іл)фенолів

Сполука	Структура	Мол. маса, г/моль	TPSA, Å ²	LogP, консенсус	Розчинність	Шлунково-кишкова абсорбція	Р-гр субстрат	CYP інгібування
IKC-21		616,71	184,85	4,65	Мало-розчинний	Низька	Ні	1A2, 2C9, 3A4
IKC-22		644,76	184,85	5,39	Мало-розчинний	Низька	Ні	1A2, 2C9, 3A4
IKC-23		768,9	184,85	7,2	Мало-розчинний	Низька	Ні	3A4

Продовження табл. 4.

Сполука	Структура	Мол. маса, г/моль	TPSA, Å ²	LogP, консенсус	Розчинність	Шлунково-кишкова абсорбція	P-гр субстрат	CYP інгібування
IKC-24		796,96	184,85	7,91	Мало-розчинний	Низька	Ні	3A4
IKC-29		520,62	184,85	2,93	Помірно розчинний	Низька	Ні	2C9, 3A4
IKC-30		548,68	184,85	3,71	Помірно розчинний	Низька		2C9, 3A4
IKC-31		672,82	184,85	5,63	Мало-розчинний	Низька	Ні	1A2, 2C9, 3A4
IKC-32		700,87	184,85	6,27	Мало-розчинний		Так	1A2, 3A4
IKC-41		492,57	184,85	2,11	Розчинний	Низька	Так	3A4

Продовження табл. 4.

Сполука	Структура	Мол. маса, г/моль	TPSA, Å ²	LogP, консенсус	Розчинність	Шлунково-кишкова абсорбція	P-гр субстрат	CYP інгібування
IKC-42		492,57	184,85	2,11	Розчинний	Низька	Так	3A4
IKC-43		644,76	184,85	5,02	Мало-розчинний	Низька	Так	1A2, 2C9, 3A4
IKC-44		672,82	184,85	5,74	Мало-розчинний	Низька	Ні	1A2, 2C9, 3A4
IKC-45		586,69	198,41	4,28	Мало-розчинний	Низька	Ні	1A2, 2C19, 3A4
IKC-46		642,79	198,41	5,58	Мало-розчинний	Низька	Ні	1A2, 3A4
IKC-47		518,66	198,41	2,92	Розчинний	Низька	Так	3A4

Продовження табл. 4.

Сполука	Структура	Мол. маса, г/моль	TPSA, Å ²	LogP, консенсус	Розчинність	Шлунково-кишкова абсорбція	P-гр субстрат	CYP інгібування
IKC-48		574,76	198,41	4,39	Помірно розчинний	Низька	Ні	3A4
IKC-49		490,6	198,41	2,35	Розчинний	Низька	Так	3A4
IKC-50		546,71	198,41	3,75	Помірно розчинний	Низька	Так	3A4
IKC-51		614,74	198,41	4,64	Мало-розчинний	Низька	Ні	1A2, 2C19, 3A4
IKC-52		670,85	198,41	6,08	Мало-розчинний	Низька	Ні	1A2, 3A4
IKC-53		462,55	198,41	1,93	Розчинний	Низька	Так	3A4

ІКС-50, ІКС-51, ІКС-52, ІКС-54, ІКС-56 – група, що характеризується балансом між ліпофільністю та розчинністю (табл. 4). Вони менше відповідають параметрам лікоподібності, але можуть стати стабільними «лідами» для SAR-досліджень із можливістю оптимізації під конкретні мішені. Найбільш перспективними для перорального застосування є ІКС-41, ІКС-42, ІКС-49, ІКС-53 та ІКС-55, адже вони мають кращу розчинність і найвищу прогнозовану біодоступність.

Зазначимо, що ІКС-21, ІКС-22, ІКС-23 та 24 перспективні для парентеральних форм або цільової доставки завдяки сильній ліпофільності й очікувано високій афінності до білків-мішеней (рис. 4). ІКС-29, ІКС-30, ІКС-47, ІКС-48 та ІКС-50 – ІКС-54 можна визначити як робочі «ліді» для подальшої оптимізації, оскільки вони характеризуються балансом параметрів (рис. 4). Частина молекул, як-от ІКС-32, може бути корисною для периферичних мішеней завдяки активному виведенню Р-gr, що обмежує проникнення у центральну нервову систему.

Отже, серія містить кілька дуже перспективних кандидатів для наступного розвитку, і головний акцент доцільно робити на сполуках, придатних для орального застосування (ІКС-41, ІКС-42, ІКС-49, ІКС-53, ІКС-55), залишаючи найбільш ліпофільні як резерв для парентеральних форм або для формування стійких гідрофобних взаємодій між фрагментами молекули та біологічними мішенями, що сприяє підвищенню ліпофільності й потенційному посиленню мембранопроникності сполук.

Аналіз серії похідних 1,2,4-тріазолу (ІКС-21 – ІКС-56) свідчить про наявність у них перспективних властивостей, що дають підстави визначити їх як потенційні

біологічно активні сполуки з багатовекторною фармакологічною дією. Згідно з отриманими даними щодо фізико-хімічних і фармакокінетичних характеристик, більшість молекул характеризуються високою молекулярною масою, великою площиною полярної поверхні (TPSA) та вираженою ліпофільністю, що певною мірою обмежує їхню передбачувану пероральну біодоступність [4]. Водночас саме ці параметри можуть забезпечувати селективні взаємодії з мембранними структурами та ферментативними системами, що розширює спектр можливих біологічних ефектів.

Особливої уваги заслуговує здатність сполук інгібувати ключові ізоформи цитохрому P450, зокрема CYP1A2, CYP2C9 і CYP3A4, що свідчить про їхній потенціал у регуляції метаболізму ксенобіотиків. Враховуючи те, що порушення активності цих ферментів тісно пов'язане з розвитком запальних та інфекційних процесів, вивчені молекули можуть відігравати роль як модулятори метаболічних реакцій. Частина сполук характеризувалася помірною розчинністю і помірними значеннями консенсусного LogP, що створює баланс між водорозчинністю та проникністю, а отже зберігає перспективу для фармацевтичної оптимізації. Серед усієї серії найбільш перспективними щодо поєднання молекулярної маси, TPSA та ліпофільності є ІКС-29, ІКС-30, ІКС-41, ІКС-49 та ІКС-53, які характеризуються кращою розчинністю та оптимальними показниками біодоступності.

Важливим напрямом для дослідження є можливий антиоксидантний потенціал цих похідних. Структурні особливості сполук, зокрема наявність гідроксильних замісників, ароматичних ядер і гетероциклічних фрагментів, створюють умови для ефективного перехоплення вільних радикалів і гальмування процесів пероксидного

окиснення ліпідів. Цей механізм особливо цінний у контексті профілактики та терапії захворювань, пов'язаних з оксидативним стресом, зокрема серцево-судинної та нейродегенеративної патології. Крім того, високе значення TPSA у поєднанні з достатньою ліпофільністю окремих представників серії може забезпечувати їхню дію і у водному, і в ліпідному середовищі, що посилює універсальність антиоксидантного ефекту.

Ще один перспективний напрям – вивчення антигіпоксантами активності похідних. Відомо, що похідні тріазолу можуть стабілізувати клітинні мембрани, впливати на метаболізм енергетичних субстратів і підвищувати стійкість клітин до умов дефіциту кисню. Отримані результати, зокрема значення LogP і прогнозовані фармакокінетичні параметри, дають підстави припустити, що частина сполук може оптимально розподілятися у тканинах, схильних до гіпоксичного ушкодження, та чинити цитопротекторний ефект. Найбільший інтерес у цьому контексті викликають сполуки з меншою молекулярною масою та помірною розчинністю (ІКС-41, ІКС-49, ІКС-53), які завдяки кращій фармакокінетичній доступності можуть бути ефективними у складі антигіпоксантами засобів [5,6,7].

Отже, узагальнений аналіз засвідчує, що серія ІКС-21 – ІКС-56, незважаючи на певні обмеження, зберігає значний потенціал для оптимізації. Їхня багатофакторна дія – поєднання можливих протимікробних, антиоксидантних та антигіпоксантами ефектів [8,9,10] – відкриває перспективи для створення інноваційних лікарських засобів із комбінованим механізмом дії. Наступні дослідження мають бути спрямовані на вивчення їхньої біологічної активності *in vitro* та *in vivo*, а також на структурну оптимізацію для підвищення розчинності та біодоступності без втрати ключових фармакофорних властивостей.

Висновки

1. Фізико-хімічні параметри більшості сполук свідчать про високу молекулярну масу, значну площу полярної поверхні (TPSA) та виражену ліпофільність. Це обмежує передбачувану пероральну біодоступність, проте створює умови для специфічних міжмолекулярних взаємодій і мембранотропної дії.

2. Розчинність варіює від помірної до низької, але в серії вирізняли сполуки з кращими показниками: ІКС-29, ІКС-30, ІКС-41, ІКС-49, ІКС-53, – що підвищило їхню фармацевтичну перспективність і спростило наступну оптимізацію.

3. Фармакокінетичний профіль характеризується низьким рівнем передбачуваного шлунково-кишкового всмоктування та відсутністю проникності через гемато-енцефалічний бар'єр, однак для ряду сполук визначено активність як субстратів або інгібіторів Р-гр та ферментів CYP. Це може відігравати важливу роль у регуляції біотрансформації лікарських засобів.

4. Аналіз лікоподібності дав змогу встановити порушення правил Ліпінські, Вебера та Мюгге, що зумовлені

насамперед надлишковою масою, високою TPSA та кількістю обортових зв'язків. Незважаючи на це, показники синтетичної доступності залишаються на прийнятному рівні, що дає змогу структурно оптимізувати ці сполуки.

5. Перспектива застосування як антиоксидантів пов'язана з наявністю ароматичних і гетероциклічних фрагментів і функціональних груп, здатних до перехоплення вільних радикалів. Це дає змогу визначити цю серію як потенційно ефективні засоби проти оксидативного стресу, що має значення в кардіології та неврології.

6. Антигіпоксантами потенціал підтримують структурні особливості молекул, що можуть стабілізувати мембрани та покращувати використання енергетичних субстратів у клітинах. Найбільш перспективними є сполуки з нижчою молекулярною масою та кращою розчинністю, які мають вищі шанси на реальну фармакологічну активність у протигіпоксантами напрямках.

Перспективи подальших досліджень. Результати обрахунків та аналізу створюють наукове підґрунтя для наступних біологічних досліджень похідних 3,5-біс(5-меркапто-4-*R*-4*H*-1,2,4-тріазол-3-іл)фенолів, які заплановано виконувати з дотриманням принципів гуманного підходу та сучасних етичних вимог до роботи з лабораторними тваринами.

Подяка

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

Під час оформлення рукопису перед поданням до редакції наукового видання використано платну версію ChatGPT Plus (модель GPT-5, OpenAI, 2025). Модель штучного інтелекту застосовували для перевірки та виправлення орфографічних помилок у тексті, корегування перекладу анотації англійською мовою та перевірки оформлення списку літератури.

Фінансування

Дослідження здійснено без фінансової підтримки.

Конфлікт інтересів:

відсутній.

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

Відомості про авторів:

Ісачева К. К., аспірант каф. фізикоїдної та аналітичної хімії, Запорізький державний медико-фармацевтичний університет, Україна. ORCID ID: 0009-0009-4684-4720

Каплаушенко А. Г., д-р фарм. наук, професор, зав. каф. фізикоїдної та аналітичної хімії, Запорізький державний медико-фармацевтичний університет, Україна. ORCID ID: 0000-0003-3704-5539

Information about the authors:

Isaicheva K. K., Postgraduate student of the Department of Physical, Colloid and Analytical Chemistry, Zaporizhzhia State Medical and Pharmaceutical University, Ukraine.

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



Андрій Каплаушенко (Andrii Kaplaushenko)
kaplaushenko@ukr.net

References

1. Gridan IM, Ciorsac AA, Isvoran A. Prediction of ADME-Tox properties and toxicological endpoints of triazole fungicides used for cereals protection. *ADMET DMPK*. 2019;7(3):161-73. doi: [10.5599/admet.668](https://doi.org/10.5599/admet.668)
2. Şahin İ, Çeşme M, Yüce N, Tümer F. Discovery of new 1,4-disubstituted 1,2,3-triazoles: in silico ADME profiling, molecular docking and biological evaluation studies. *J Biomol Struct Dyn*. 2023;41(5):1988-2001. doi: [10.1080/07391102.2022.2025905](https://doi.org/10.1080/07391102.2022.2025905)
3. Çakmak Ü, Öz Tuncay F. Antityrosinase activities and in silico ADME properties of fluorine-containing 1,2,4-triazole-5-on derivatives. *Hacet J Biol Chem*. 2022;50(4):319-24. doi: [10.15671/hjbc.1053348](https://doi.org/10.15671/hjbc.1053348)
4. Martynushyn VP, Hunchak VM, Gutj BV, Rudenko OP. [Prediction of biological activity of 4-(3,4-dimethoxybenzylidene)amino-5-(2-fluorophenyl)-4H-1,2,4-triazole-3-thiol]. *Scientific Messenger of LNU of Veterinary Medicine and Biotechnologies. Series: Veterinary Sciences*. 2024;26(116):255-9. Ukrainian. doi: [10.32718/nvlvet11637](https://doi.org/10.32718/nvlvet11637)
5. Gotsulya A. Synthesis and antiradical activity of alkyl derivatives of 5-(5-methyl-1H-pyrazol-3-yl)-4-phenyl-4h1,2,4-triazole-3-thiol. *Ank Univ Eczaci Fak Derg*. 2020;44(2):211-9. doi: [10.33483/jfpau.616116](https://doi.org/10.33483/jfpau.616116)
6. Sameliuk Y, Isaycheva K, Kaplaushenko A. Synthesis, determination of physico-chemical parameters, structure confirmation, and antioxidant activity of compounds based on 3,5-bis(5-mercapto-4-R-4H-1,2,4-triazole-3-yl)phenol. *ScienceRise: Pharmaceutical Science*. 2024;5:63-70. doi: [10.15587/2519-4852.2024.313832](https://doi.org/10.15587/2519-4852.2024.313832)
7. Isaycheva KK, Kaplaushenko AG, Sameliuk YG, Shmatenko OP, Solomenniy AM. Antioxidant agents in wartime: prospects for the development of new biologically active compounds based on 1,2,4-triazole derivatives. *Ukrainian Journal of Military Medicine*. 2025;6(2):125-33. doi: [10.46847/ujmm.2025.2\(6\)-125](https://doi.org/10.46847/ujmm.2025.2(6)-125)
8. Kalchenko VV, Shcherbyna RO, Panasenko OI, Salionov VO, Morozova LP. Evaluation of the antioxidant potential of some 5-(2-bromo-4-fluorophenyl)-4-ethyl-1,2,4-triazole-3-thiol derivatives. *The Odessa Medical Journal*. 2024;(5):89-94. doi: [10.32782/2226-2008-2024-5-15](https://doi.org/10.32782/2226-2008-2024-5-15)
9. Safonov A, Demianenko D, Vashchuk Y, Lytkin D, Polonets O, Kosareva A, et al. Study of the stress-protective effect of sodium 2-((4-amino-5-(thiophen-2-ylmethyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)thio)acetate. *Hacet Univ J Fac Pharm*. 2024;44(2):143-52. doi: [10.52794/hujpharm.1374871](https://doi.org/10.52794/hujpharm.1374871)
10. Gotsulya A, Zaika Y, Brytanova T. Synthesis, properties and biological potential some condensed derivatives 1,2,4-triazole. *Journal of Faculty of Pharmacy of Ankara University*. 2022;46(2):308-21. doi: [10.33483/jfpau.971602](https://doi.org/10.33483/jfpau.971602)



Залежність біохімічних параметрів слини від етіопатогенетичних варіантів ларингофарингеального рефлюксу у чоловіків молодого віку: одноцентрове крос-секційне спостережне дослідження

В. М. Кришталь^{ID A,B,C,D}, О. В. Ганчева^{ID C,E,F}

Запорізький державний медико-фармацевтичний університет, Україна

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

Мета роботи – верифікація біохімічних показників слини (pH, NO_2^-/NOS , –SH-групи, білкові карбоніли – АФГ та КФГ) та показників варіабельності серцевого ритму (SDNN, SI, LF/HF, TP, ПАРС) залежно від етіопатогенетичних фенотипів ларингофарингеального рефлюксу (ЛФР) у чоловіків молодого віку.

Матеріали і методи. Здійснили одноцентрове поперечне порівняльне (крос-секційне) спостережне дослідження, фокусувалися на біохімічних показниках слини (pH, NO_2^-/NOS , –SH-групи, білкові карбоніли) та показниках варіабельності серцевого ритму (BCR) як інструментах фенотип-орієнтованої стратифікації. Сформовано 2 групи з чоловіків молодого віку: основна група (ОГ; n = 91) – з діагностованим ЛФР; контрольна група (КГ; n = 64) – умовно здорові без ознак ЛФР. Обстеження здійснено з липня 2024 до червня 2025 року.

Результати. У пацієнтів ОГ переважали симпатикотонія (28,6 %) та ваготонія (24,2 %), у 13,2 % осіб виявлено зрив регуляції як ознаку виснаження резервів, на відміну від КГ. Статистично значущих відмінностей між підгрупами за типом вегетативної регуляції (за показниками BCR) у КГ не виявлено, в ОГ зафіксовано значущі міжпідгрупові розбіжності біохімічних параметрів слини. Надалі аналіз здійснили у межах підгруп – ПГ1–ПГ5. У пацієнтів з ОГ виявлено достовірне підвищення pH слини, рівня –SH-груп, активності NO-синтази, вмісту NO_2^- , білка та білкових карбонілів порівняно з КГ. Рівень pH слини варіював залежно від типу вегетативної регуляції: у ПГ1 він залишався близьким до контролю, у ПГ2 визначено ацидифікацію, а ПГ3–ПГ4 характеризувалися лужним зсувом із максимумом у ПГ4. Найбільш виражене зростання NOS-активності та NO_2^- встановлено у ПГ3–ПГ4; це свідчить про гіперактивацію NO-залежних процесів. Разом з тим у цих підгрупах виявлено максимальний вміст –SH-груп і білкових карбонілів, що є ознакою посилення тіол-залежного антиоксидантного захисту та окисного модифікування білків. У ПГ2 виявлено ознаки напруження адаптаційних механізмів, як-от низький pH при помірному зростанні NOS і АФГ/КФГ. У ПГ5 визначено тенденцію до зниження показників NO_2^- та –SH, що інтерпретовано як виснаження антиоксидантного потенціалу й перехід нітрозативного стресу у деструктивну фазу. Виявлені зміни підтверджують роль слини як індикатора окисно-антиоксидантної рівноваги й бар'єрної функції верхніх дихальних шляхів.

Висновки. У пацієнтів із ЛФР виявлено підвищення pH, активності NOS, NO_2^- , –SH, АФГ/КФГ та загального білка, що свідчить про нітрозативний стрес із напруженням антиоксидантних механізмів. Виразність змін суттєво залежить від типу вегетативної регуляції: максимальні зсуви характерні для парасимпатичного та гуморально-метаболического типів, коли фіксували максимальне підвищення NOS-активності, NO_2^- , білкових карбонілів і pH слини, а при зриві регуляції визначено зниження NO- та антиоксидантних маркерів, що є ознакою виснаження ферментативної активності та переходу компенсаторного нітрозативного стресу в деструктивний. Пацієнти із ЛФР мають різні біохімічні фенотипи, детерміновані вегетативним профілем, що необхідно враховувати для коректної інтерпретації результатів і прогнозування адаптаційних резервів антиоксидантної системи.

Ключові слова: ларингофарингеальний рефлюкс, pH слини, нітрити, NO-синтаза, тіолові групи, білкові карбоніли, варіабельність серцевого ритму, біохімічні показники, окисдаивний стрес, нітрозативний стрес, пероксидне окиснення ліпідів.

Актуальні питання фармацевтичної і медичної науки та практики. 2025. Т. 18, № 3(49). С. 312-319

Association of salivary biochemical parameters with etiopathogenetic variants of laryngopharyngeal reflux in young adult men: a single-centre cross-sectional observational study

V. M. Kryshstal, O. V. Hancheva

Aim. To verify salivary biochemical parameters (pH, NO_2^-/NOS , –SH groups, protein carbonyls – aldehyde and ketone phenylhydrazones (APH, KPH)) and heart rate variability (HRV) indices (SDNN, SI, LF/HF, TP, PARS) according to etiopathogenetic LPR phenotypes in young adult men.

ARTICLE INFO



UDC 616.21+616.22:612.313:577.1:616.329-008.6
DOI: [10.14739/2409-2932.2025.3.341786](https://doi.org/10.14739/2409-2932.2025.3.341786)

Current issues in pharmacy and medicine: science and practice. 2025;18(3):312-319

Keywords: laryngopharyngeal reflux, salivary pH, nitrites, nitric oxide synthase, thiol groups, protein carbonyls, cardiac rate, biochemical parameters, oxidative stress, nitrosative stress, lipid peroxidation.

Received: 30.07.2025 // Revised: 18.09.2025 // Accepted: 23.09.2025

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

Materials and methods. A single-center, cross-sectional, comparative observational study was conducted focusing on salivary biochemical parameters (pH, NOx/NOS, –SH groups, protein carbonyls) and HRV indices as tools for phenotype-oriented stratification. Two groups of young men were formed: the main LPR group (MG; n = 91) and a conditionally healthy control group without LPR signs (CG; n = 64). Examinations were performed between July 2024 and June 2025.

Results. In the MG, sympathetic predominance (28.6 %) and vagotonia / parasympathetic predominance (24.2 %) prevailed, whereas 13.2 % exhibited a breakdown of autonomic regulation – an indicator of depleted reserves – unlike the CG. No statistically significant differences between autonomic subtypes (by HRV) were found within the CG, whereas the MG showed significant inter-subgroup differences in salivary biochemical parameters; subsequent analyses were performed within subgroups (SG1–SG5).

Compared with controls, LPR patients demonstrated significantly higher salivary pH, –SH groups, NOS activity, NO_2^- , total protein, and protein carbonyls. Salivary pH varied by autonomic regulation type: SG1 remained close to control; SG2 showed acidification; SG3–SG4 exhibited an alkaline shift, maximal in SG4. The greatest increases in NOS activity and NO_2^- were observed in SG3–SG4, indicating hyperactivation of NO-dependent processes. These subgroups also showed maximal –SH groups and protein carbonyls, reflecting enhancement of thiol-dependent antioxidant defense and oxidative protein modification. SG2 displayed signs of adaptive strain – low pH with moderate increases in NOS and APH/KPH. SG5 tended toward reduced NOx and –SH, interpreted as depletion of antioxidant potential and transition of nitrosative stress to a destructive phase. The observed changes support saliva's role as an indicator of oxidative – antioxidant balance and the barrier function of the upper airways.

Conclusions. Patients with LPR exhibit elevated salivary pH, NOS activity, NO_2^- , –SH, APH/KPH, and total protein, indicating nitrosative stress with strained antioxidant mechanisms. The magnitude of changes depends substantially on the autonomic regulation type: the most pronounced shifts occur in parasympathetic and humoral-metabolic phenotypes, which show maximal increases in NOS activity, NO_2^- , protein carbonyls, and salivary pH, whereas regulation breakdown features decreases in NO-related and antioxidant markers, reflecting enzymatic exhaustion and a transition from compensatory to destructive nitrosative stress. LPR patients thus display distinct biochemical phenotypes determined by autonomic profile, which should be considered for proper interpretation of results and for forecasting the adaptive reserves of the antioxidant system.

Keywords: laryngopharyngeal reflux, salivary pH, nitrites, nitric oxide synthase, thiol groups, protein carbonyls, cardiac rate, biochemical parameters, oxidative stress, nitrosative stress, lipid peroxidation.

Current issues in pharmacy and medicine: science and practice. 2025;18(3):312-319

Ларингофарингеальний рефлюкс (ЛФР) залишається одним із діагностично складних, поліетіологічних, мультифакторних клінічних синдромів. Комбінація його гетерогенних механізмів і поліморфних симптомів у поєднанні з обмеженою специфічністю інструментальних і морфологічних ознак створює діагностичну невизначеність, що обмежує валідність індивідуальних діагностичних висновків.

Багатогранні специфічні та неспецифічні ларингеальні й екстраларингеальні прояви ЛФР класифіковано у різні клініко-анатомічні групи з перехресною симптоматикою: ларингеальною (осиплість / зміна тембру, втомлюваність і зниження витривалості голосу, дисфонія, біль під час фонації, епізоди ларингоспазму тощо); фарингеальною (симптомокомплекс «клубка» в горлі (globus pharyngeus), першіння, подразнення у глотці, потреба в частому прочищенні горла, одинофагія, гіперсалівація, ксеростомія, галітоз тощо); назальною (закладеність носа, ринорея, постназальне затікання, рецидивний риносинусит тощо); отологічною (дисфункція євстахієвої труби, тубоотит, рецидивний середній отит); нижньореспіраторною (синдромакомплекс кашлю, бронхоспазм, загострення бронхіальної астми тощо); неспецифічні системні прояви включають печію / біль за грудиною, загальну втому, дисфагію, синдром обструктивного апное сну тощо [1,2].

Такий різновекторний спектр проявів, з одного боку, підтверджує поліетіологічність ЛФР (рефлюксат-залежний (кислотно- чи жовчнозумовлений), імунобіологічний, нейросенсорний, м'язовий механізми), а з іншого, – знижує позитивну прогностичну цінність поодиноких симптомів та ускладнює диференційну діагностику з

іншими отоларингологічними, пульмонологічними, гастроуденальними, неврологічними та іншими станами [2,3,4,5]. У результаті цього, навіть коли в пацієнта є низка характерних скарг, остаточне рішення потребує інтеграції комплексу діагностичних заходів, зокрема застосування валідованих опитувальників (Reflux Symptom Index, RSI; Reflux Symptom Score, RSS-12), стандартизованого ендоскопічного оцінювання (Reflux Sign Assessment, RSA), функціональних тестів (наприклад, варіабельність серцевого ритму, BCP) та об'єктивних біомаркерів (слини) [1,5,6].

З огляду на діагностичну складність обстежень і їхні обмеження, результати кожного з них доцільно інтегрувати разом із визначенням функціонального стану організму та біомаркерами слини в межах мультипараметричної діагностичної стратегії. У цьому контексті BCP із визначенням параметрів вегетативного балансу й нейрогуморальної регуляції та біохімічний профіль слини, включаючи кислотність (pH), показники системи NO (стабільний метаболіт NO_2^- та вміст NO-синтази (NOS) і маркерів оксидативного стресу (пул тиолових –SH груп і білкові карбоніли за DNPН-методом альдегідфенілгідразонів (АФГ) і кетонфенілгідразонів (КФГ)), є перспективними інструментами для підвищення діагностичної точності та фенотип-орієнтованої стратифікації пацієнтів із ЛФР.

Мета роботи

Верифікація біохімічних показників слини (pH, NO_2^- /NOS, –SH-групи, білкові карбоніли – АФГ та КФГ) та показників варіабельності серцевого ритму (SDNN, SI,

LF/HF, TP, ПАРС) залежно від етіопатогенетичних фенотипів ЛФР у чоловіків молодого віку.

Матеріали і методи дослідження

Здійснили одноцентрове поперечне порівняльне (крос-секційне) спостережне дослідження, яке передбачало етіопатогенетичну фенотипізацію ЛФР [7,8], з акцентом на біохімічні показники слини (pH, NOx/NOS, –SH-групи, білкові карбоніли) та показники ВСР як інструменти фенотип-орієнтованої стратифікації.

Сформовано основну групу (ОГ), до якої залучили 91 чоловіка молодого віку з діагностованим ЛФР; до контрольної групи (КГ) залучено 64 умовно здорові чоловіки молодого віку без ознак ЛФР.

Обстеження здійснили у період з липня 2024 до червня 2025 року на базі Запорізького державного медико-фармацевтичного університету – у Навчально-науковому медичному центрі «Університетська клініка» та Навчально-науковому медико-лабораторному центрі з віварієм. Дослідження схвалено Комісією з питань біоетики Запорізького державного медико-фармацевтичного університету (протокол № 6 від 11.06.2024 р.) та виконано відповідно до Гельсінської декларації і Загальної декларації ЮНЕСКО з біоетики та прав людини. Усі учасники надали письмову інформовану згоду, мали право відмовитися від участі у дослідженні у будь-який час.

Діагностика передбачала збір анамнезу, загальноклінічне обстеження, використання стандартизованих опитувальників і виконання відеоендоскопії. Так, «рефлюксні» скарги оцінювали за RSI (P. C. Belafsky, 2002; 9 пунктів; 0–45 балів; поріг – ≥ 13) і RSS-12 (12 пунктів з окремим оцінюванням частоти / тяжкості; 0–300; поріг – > 11 для європейських популяцій) [9], які пацієнти заповнювали перед ендоскопією за стандартною інструкцією. Ендоскопічні ознаки фіксували під час відеоендоскопії (MedStar UE 3000; KARL STORZ зі стробоскопією) з наступним обрахунком за повною версією RSA (16 пунктів; 0–61 балів, +2 бали за гранулому / кератоз / виразку), де показник > 14 підтверджував діагноз ЛФР [10].

До ОГ залучали чоловіків віком 18–44 роки; тривалість скарг – > 1 міс.; RSS-12 ≥ 11 та RSI ≥ 13 ; клінічно підтверджений ЛФР; консультація гастроентеролога та/або відеоезофагогастроуденоскопія за останні ≤ 6 міс.; наявність письмової згоди на участь. Критерії залучення чоловіків до КГ – вік 18–44 роки; відсутність скарг (RSS-12 < 11 , RSI < 13); без серцево-судинних, ендокринних, дихальних і шлунково-кишкових захворювань і патологічних фізикальних даних; без тривалого вживання алкоголю чи тютюну; наявність письмової згоди на участь.

Критерії виключення – приймання препаратів, що пригнічують кислотність (інгібітори протонної помпи тощо), прокінетиків, інгібіторів ангіотензинперетворювального ферменту тощо протягом 1 міс.; пухлини дихальних шляхів або шлунково-кишкового тракту чи променева терапія ший в анамнезі; операції на верхніх відділах шлунково-кишкового тракту чи дихальних шляхів;

тяжкі захворювання серця, легень, щитоподібної залози, цукровий діабет; розлади харчової поведінки з блюванням; психічні розлади, що перешкоджають анкетуванню; виразка шлунка та/або дванадцятипалої кишки, виявлені під час попередньої відеоезофагогастроуденоскопії.

ВСР реєстрували з використанням комп'ютерного кардіографічного комплексу «КАРДІОЛАБ» (ХАІ-МЕДИКА) у положенні лежачи після десятихвилинного відпочинку. Дослідження здійснювали вранці, у тихому приміщенні (22–24 °C) зі спонтанним диханням і без вживання кофеїну чи нікотину ≥ 12 год. Виконували п'ятихвилинний запис відведення II ЕКГ (частота дискретизації – ≥ 500 Гц) та аналізували показники за міжнародними стандартами ВСР з автоматичним виявленням / корекцією артефактів і наступною візуальною перевіркою [11]. Обчислювали стандартне відхилення NN-інтервалів (SDNN, мс), загальну потужність спектра 0,003–0,40 Гц (TP, мс²), низькочастотну потужність 0,04–0,15 Гц (LF, мс²), високочастотну потужність 0,15–0,40 Гц (HF, мс²), відношення LF до HF (LF/HF, індекс вегетативної рівноваги), а також індекс напруження (SI, ум. од.), показник активності регуляторних систем (ПАРС, ум. од.) і визначали тип регуляції за алгоритмами програмного забезпечення комплексу [12]. Якість сигналу та частку корекцій наводили як похибку програми; до аналізу брали записи з внутрішньосерійним CV < 10 % і часткою артефактів ≤ 5 %.

У слині, зібраній вранці без стимуляції, визначали біохімічні параметри; процедуру здійснили за стандартним протоколом (натще, без використання ополіскувачів ≥ 12 год.). Після полоскання рота водою зразки негайно охолоджували, центрифугували (4 °C, 3000 g, 10 хв), брали супернатант, який аналізували того самого дня. У біохімічному блоці аналізів у супернатанті визначали кислотність (pH) pH-метром MP220 після передсерійного калібрування (буфери pH 4,00/7,00/9,18); загальний пул сульфгідрильних груп (–SH) оцінювали методом Елмана (G. L. Ellman, 1959) з DTNB при 412 нм на двопробеновому УФ–Vis спектрофотометрі Specord® 250 Plus; рівень нітритів (NO₂[–]) реакцією Грися (K. M. Miranda et al., 2001) при 540–545 нм на тому самому приладі, калібруючи розчинами NaNO₂ із перерахунком надалі в NO₂[–]-еквіваленти ($\times 0,667$), результати наведено у мкг/г білка. Активність загальної NO-синтази (NOS) визначали спектрофотометрично (J. M. Hevel & M. A. Marletta, 1994) за зменшенням NADPH при 340 нм у реакції L-аргінін $\rightarrow$ NO (37 °C, кювета 1 см) з контрольними пробами з N-нітро-L-аргініном; активність обчислювали за ΔE за 4 хв і наводили в нмоль/мг білка/хв (вміст білка для перерахунку – за Лоурі (O. H. Lowry et al, 1954)). Для верифікації NO₂[–] застосовували BEPX-МС на системі Agilent 1260 Infinity HPLC (DAD/MS) із зовнішнім калібруванням. Загальний білок у слині визначали біуретовим методом (~540 нм); білкові карбоніли (АФГ/КФГ) – за методом Галлівелла (B. Halliwell, 1999) з дериватизацією 2,4-ДНФГ і реєстрацією при 274 нм (АФГ) та 363 нм (КФГ). Усі показники (–SH, NO₂[–], АФГ/КФГ, активність NOS) нормували на

білок; вимірювання здійснювали щонайменше у дублеті з внутрішньосерійним $CV < 10\%$, включаючи бланки і контрольні зразки у кожну аналітичну серію.

Аналіз виконано в IBM SPSS Statistics 13.0 (StatSoft Inc., ліцензія № JPZ804I382130ARCN10-J). Застосовано описову статистику (n, середнє, медіана, стандартне відхилення, min – max) та t-тест для незалежних вибірок за розподілом Стюдента. Як статистично значущі оцінювали відмінності при $p < 0,05$.

Результати

Аналіз результатів обстеження показав, що середній вік пацієнтів ОГ і КГ становив $37,04 \pm 6,75$ року та $28,36 \pm 9,70$ року відповідно. У чоловіків ОГ із ЛФР діагностовано широкий спектр рефлюкс-асоційованих уражень верхніх дихальних шляхів. Розподіл пацієнтів ОГ і КГ відповідно до типу регуляції за результатами визначення ВСР наведено в *таблиці 1*.

У результаті аналізу показників, що встановлені під час обстеження, визначили, що в ОГ переважали дисбалансовані варіанти регуляції роботи серця. Так, найчастіше виявляли симпатикотонію (28,57 %) та ваготонію (24,18 %). На відміну від КГ, де переважали 4 основні варіанти регуляції, в ОГ виявлено пацієнтів, у яких зафіксовано виснаження регуляторних систем – 13,19 % випадків (*табл. 1*).

Наступний етап передбачав узагальнене оцінювання біохімічних параметрів слини: рН, показників системи оксиду азоту та маркерів оксидативно-нітрозативного стресу (за стандартними лабораторними протоколами з наступним нормуванням на білок і базовим контролем якості).

У результаті аналізу біохімічних показників чоловіків із КГ не виявлено статистично значущих відмінностей ($p > 0,05$) між підгрупами залежно від типу вегетативної регуляції за показниками ВСР, тому показники підгруп об'єднано в одну групу даних. Натомість у пацієнтів ОГ зафіксовано значущі міжпідгрупові відмінності ($p < 0,05$) біохімічних параметрів слини, тому їх надалі аналізували окремо в межах кожної з підгруп (ПГ1–ПГ5). Результати вивчення біохімічних параметрів слини пацієнтів та їхні значення наведено в *таблиці 2*.

У результаті порівняльного аналізу рН слини встановлено підвищення цього показника при ЛФР на фоні значних внутрішньогрупових відмінностей, що характеризують вагосимпатичний баланс (*табл. 2*). У ПГ1 (збалансований тип) значення рН залишалися близькими до контрольних, без суттєвих відхилень. У ПГ2 (симпатична регуляція) визначено найнижчий рН, достовірно менший за КГ та інші підгрупи, що свідчить про ацидифікацію слини як наслідок стресорної симпатикотонії, ймовірно, через зниження слиновиділення / буферної ємності. Для ПГ3 (парасимпатична регуляція) визначено характерний виражений лужний зсув, а у ПГ4 (гуморально-метаболична) – максимальна лужна реакція, що свідчить про активацію секреторно-бікарбонатного буфера. У ПГ5 (зрив регуляції) значення рН займали проміжну позицію між

лужними та кислими варіантами. Отримані дані показали, що профіль рН слини при ЛФР є гетерогенним і чітко залежить від типу вегетативної регуляції: симпатикотонія асоціюється з ацидифікацією, а парасимпатичний і гуморально-метаболичний типи – з вираженим лужним зсувом (максимум – у ПГ4) (*табл. 2*). Отже, рН слини може бути чутливим фенотиповим індикатором вегетативного стану та компенсаторних механізмів у пацієнтів із ЛФР.

Результати біохімічного аналізу підтвердили, що у пацієнтів із ЛФР порівняно з обстеженими з КГ зафіксовано достовірне підвищення рівня сульфгідрильних груп (–SH), активності NOS, концентрації NO_2^- , білка, а також ферментів АФГ і КФГ ($p < 0,05$). Це свідчить про активацію окисно-нітрозативних процесів і компенсаторне посилення антиоксидантного захисту. Внутрішньогруповий аналіз ОГ дав змогу констатувати виражену варіабельність біохімічного профілю. Так, у ПГ1 показники лише помірно відрізнялися від контролю; у ПГ2 встановлено підвищення ферментативної активності, що може свідчити про напруження адаптаційних механізмів; для ПГ3 і ПГ4 характерні максимальні рівні рН, –SH, NOS, NO_2^- та білка, що свідчить про гіперактивацію обміну NO й виражені компенсаторні реакції антиоксидантної системи; у ПГ5 виявлено часткове зниження цих показників порівняно з ПГ3–4, що можна трактувати як виснаження резервів антиоксидантного захисту (*табл. 2*).

Отже, встановлено, що у пацієнтів із ЛФР відбуваються суттєві біохімічні зміни слини, що характеризують активацію нітрозативного стресу, підвищення білкової оксидативності та напруження антиоксидантних механізмів. Зафіксовані показники підтвердили чітку залежність від типу вегетативної регуляції: парасимпатичний і гуморально-метаболичний типи супроводжувалися гіперактивацією NO -залежних і антиоксидантних систем, а зрив регуляції асоціюється зі зниженням їхньої активності та виснаженням компенсаторних резервів. Така фенотипова різноманітність підтверджує необхідність урахування вегетативного профілю при інтерпретації біохімічних результатів і може бути підґрунтям для стратифікації пацієнтів із ЛФР за адаптаційним потенціалом.

Обговорення

Дослідження біохімічних параметрів слини – легкий і неінвазивний метод отримання широкого спектра параметрів, який, на відміну від інвазивних методів, характеризує локальні події у глотково-ларингеальній зоні: рН – кислотно-лужну експозицію слизової та буферні властивості слини; показники системи NO (NO_x , активність NOS) – інтенсивність NO -опосередкованої судинної та імунної регуляції, рівень нітрозативного стресу та мікроциркуляторну реактивність; –SH (тіолові) групи й білкові карбоніли – функціональний стан антиоксидантного захисту та ступінь оксидативного ушкодження білків / бар'єрних структур, що пов'язані з порушенням епітеліальної проникності й ремоделюванням слизової [13, 14]. Саме на цьому положенні ґрунтувалося здійснене дослідження.

Таблиця 1. Розподіл пацієнтів КГ та ОГ залежно від типу вегетативної регуляції організму за показниками ВСР, n (%)

Групи пацієнтів	Рівень і співвідношення вегетативних впливів				
	Збалансоване функціонування відділів вегетативної нервової системи	Переважає парасимпатичної регуляції	Переважає симпатичної регуляції	Переважає гуморально-метаболическої регуляції	Виснаження регуляторних систем
Контрольна, n = 64 (100 %)	19 (29,69 %)	18 (28,13 %)	18 (28,13 %)	9 (14,06 %)	0
Основна, n = 91 (100 %)	15 (16,48 %)	22 (24,18 %)	26 (28,57 %)	16 (17,58 %)	12 (13,19 %)

Таблиця 2. Результати вивчення біохімічних параметрів слини пацієнтів із ЛФР, (M ± m, p)

Групи (підгрупи) пацієнтів	Біохімічні параметри слини						
	pH	SH, мкмоль/л	NOS, нмоль·хв ⁻¹ ·мг ⁻¹ білка	NO ₂ ⁻ , мкмоль/л	Вміст білка, г/л	АФГ, у. о./л	КФГ, у. о./л
Контрольна, n = 64	6,62 ± 0,03	3,92 ± 0,18	3,34 ± 0,10	0,11 ± 0,01	1,65 ± 0,02	0,37 ± 0,02	0,06 ± 0,01
Основна, n = 91	7,09 ± 0,08 ¹	19,91 ± 1,03 ¹	11,96 ± 0,57 ¹	1,68 ± 0,15 ¹	2,94 ± 0,15 ¹	1,30 ± 0,05 ¹	0,6 ± 0,02 ¹
Підгрупа-1 (збалансована), n = 15	6,67 ± 0,04 ²	13,40 ± 0,74 ^{1,2}	5,82 ± 0,39 ^{1,2}	0,23 ± 0,03 ^{1,2}	1,84 ± 0,05 ^{1,2}	0,65 ± 0,06 ^{1,2}	0,57 ± 0,03 ¹
Підгрупа-2 (симпатична регуляція), n = 26	6,16 ± 0,02 ^{1,2,3}	13,84 ± 0,49 ^{1,2}	6,69 ± 0,34 ^{1,2}	0,39 ± 0,02 ^{1,2,3}	1,64 ± 0,05 ²	0,95 ± 0,05 ^{1,2,3}	0,47 ± 0,03 ^{1,2}
Підгрупа-3 (парасимпатична регуляція), n = 22	7,81 ± 0,06 ^{1,2,3,4}	29,63 ± 2,45 ^{1,2,3,4}	16,13 ± 0,46 ^{1,2,3,4}	2,31 ± 0,16 ^{1,2,3,4}	3,86 ± 0,22 ^{1,2,3,4}	1,52 ± 0,05 ^{1,2,3,4}	0,63 ± 0,03 ^{1,4}
Підгрупа-4 (гуморально-метаболическа регуляція), n = 16	7,93 ± 0,08 ^{1,2,3,4}	24,31 ± 2,15 ^{1,3,4}	17,32 ± 0,41 ^{1,2,3,4}	3,41 ± 0,28 ^{1,2,3,4,5}	4,71 ± 0,34 ^{1,2,3,4}	1,83 ± 0,05 ^{1,2,3,4,5}	0,79 ± 0,02 ^{1,2,3,4,5}
Підгрупа-5 (зрив регуляції), n = 12	7,22 ± 0,20 ^{1,4,5}	17,58 ± 0,84 ^{1,3,4,5,6}	16,29 ± 1,02 ^{1,2,3,4}	2,80 ± 0,23 ^{1,2,3,4}	3,11 ± 0,22 ^{1,3,4,6}	1,78 ± 0,13 ^{1,2,3,4}	0,62 ± 0,04 ^{1,4,6}

¹: достовірна різниця показників пацієнтів основної групи та 1–5 підгруп ($p_{st} < 0,05$) щодо відповідних показників контрольної групи; ²: вірогідна різниця показників пацієнтів 1–5 підгруп ($p_{st} < 0,05$) щодо значень, встановлених в основній групі; ³: достовірна різниця показників пацієнтів 2–5 підгруп ($p_{st} < 0,05$) щодо параметрів 1 підгрупи; ⁴: вірогідна різниця показників пацієнтів 3–5 підгруп ($p_{st} < 0,05$) щодо 2 підгрупи; ⁵: достовірна різниця показників пацієнтів 4–5 підгруп ($p_{st} < 0,05$) щодо значень, встановлених у 3 підгрупі; ⁶: вірогідна різниця показників пацієнтів 5 підгрупи ($p_{st} < 0,05$) щодо параметрів 4 групи.

Встановлено, що в пацієнтів із КГ рН слини був у межах нормативних значень, які, за даними інших дослідників, зазвичай відповідають нейтральному діапазону (~6,5–7,3) та тісно пов'язані з буферною здатністю бікарбонат-фосфатної системи [15]. Натомість у пацієнтів з ОГ встановлено високу варіабельність показника – від кислотних до лужних (табл. 2). Після поділу пацієнтів на підгрупи за показниками ВСР виявлено певну закономірність рН: кислу реакцію слини частіше визначали у пацієнтів із симпатикотонією (ПГ2), а лужну – у групах із домінуванням парасимпатичного (ПГ3) та гуморально-метаболического (ПГ4) типів регуляції (табл. 2).

Визначення рН слини досить широко виконують під час діагностики не тільки ЛФР. Так, за даними сучасної наукової літератури, у пацієнтів із гастроєзофагеальною рефлюксною хворобою порівняно з контролем частіше виявляють зниження рН, буферної ємності та швидкості слиновиділення. Втім, результати різних досліджень гетерогенні, а уніфікованих меж досі немає [15,16].

У пацієнтів із ЛФР ушкодження гортанно-глоткової слизової можливе й за нейтрального / лужного рН через токсичність жовчних кислот (рН 5–8). Це узгоджується з переважаючим слабодисоційованих / лужних епізодів за даними

гіпофарингостравохідної багатоканальної внутрішньо-просвітної імпеданс-рН-метрії (НЕМП-рН), а для кислих впливів критичним для ларингеальної слизової вважають поріг рН ≈ 5 (на відміну від рН < 4 для стравоходу) [17,18]. Суперечливі результати отримано в проспективному дослідженні з НЕМП-рН у пацієнтів із ЛФР, де не виявили істотних відмінностей за показниками слизової функції між групами ЛФР / не-ЛФР, а отже рН слини навряд чи може бути ізольованим діагностичним критерієм [19].

На нашу думку, те, що у пацієнтів із ЛФР не виявлено відмінності за рН слини, може бути пов'язано зі значною гетерогенністю за ВСР у групі обстежених. Іншими чинниками, які наводять дослідники, є те, що, по-перше, збільшення потоку слини підвищує вміст HCO_3^- і зсуває рН у лужний бік; по-друге, навіть невеликі відмінності протоколу (нестимульована слина порівняно зі стимульованою, жувальна провокація / бікарбонатна гумка) та преаналітичні затримки із втратою CO_2 можуть штучно підвищувати рН. Враховуючи добові, поведінкові коливання й ефект терапії, ізольований показник рН слини часто характеризує компенсаторне зростання бікарбонату або методичні аспекти вибірки, а не власне кислотну

агресію рефлюксату. Це і пояснює серії з вищим рН при ЛФР [20,21,22]. Незважаючи на це, інтерес до рН слини як елемента мультибіомаркерних панелей зростає та поряд з іншими маркерами демонструє діагностичний потенціал у разі ЛФР [23].

Дослідження показників оксидативного стресу та параметрів системи NO дало закономірний результат: виражене посилення активності NO-синтазного шляху та накопичення нітритів зі збільшенням вмісту окиснено модифікованих білків і загального пулу сульфгідрильних груп. Відомо, що в межах ентерослиновидільного циклу нітрат – нітрит – NO кислий вміст шлунка швидко відновлює проковтнутий зі слиною NO_2^- до NO на рівні гастроезофагеального переходу. Під час рефлюксу це ініціює нітрозативні реакції в просвіті, що може ушкоджувати слизову верхніх відділів дихально-травної системи [24,25]. У працях інших дослідників також показано, що це може бути наслідком тривалого впливу рефлюксату, який містить агресивні компоненти (жовчні кислоти, пепсин), що можуть активувати запальні й NO-залежні шляхи навіть при нейтральному або слаболужному рН [26,27].

Вагомою відмінністю нашого дослідження стало виявлення залежності змін показників оксидативного стресу та параметрів системи NO від типу вегетативної регуляції. Окрему увагу привертає виражена внутрішньогрупова варіабельність біохімічних показників, що зумовлена типом вегетативної регуляції. Цей факт підтверджує, що патогенез ЛФР не є суто локальним процесом, а тісно інтегрований у загальну нейрогуморальну регуляцію організму. Встановлено, що більш виражені порушення виявлено у пацієнтів із переважанням парасимпатичного та гуморально-метаболического типів. У групі пацієнтів зі зривом регуляції (ПГ5) зафіксовано тенденцію до зниження показників, але таку динаміку не слід оцінювати як поліпшення стану. Вважаємо, що наведені результати пов'язані з переходом компенсаторного нітрозативного стресу в деструктивний, виснаженням ферментативної активності NOS та антиоксидантних резервів.

Поєднання підвищеної NO-активності та білкової оксидатії з одночасним зростанням –SH-груп можна трактувати як вияв редокс-дисбалансу з тимчасовим утриманням антиоксидантної рівноваги. Відомо, що тіолові сполуки є ключовими компонентами глутатионової системи, і їх підвищення свідчить про активацію механізмів знешкодження вільних радикалів [28]. Отже, парасимпатичний і гуморально-метаболический типи регуляції, асоційовані з підвищеним рН і вмістом –SH-груп, характеризують фазу активного компенсаторного реагування, а симпатичний і «зривний» типи – фазу енергетичного виснаження. Наведені дані дають підстави зробити висновок, що при ЛФР формується комплексна система адаптаційних відповідей, у якій зростання NOS, NO_2^- , білкових карбонілів і –SH-груп є маркерами одночасного активаційного та компенсаторного компонентів. Переважання того чи іншого типу регуляції визначає

баланс між ними – від адаптивної гіперактивації (ПГ3, ПГ4) до етапу виснаження (ПГ5).

Результати дослідження відповідають концепції, за якою вегетативний профіль визначає характер локальних метаболічних реакцій, зокрема секрецію, буферну ємність і антиоксидантну активність слини. Подібні припущення наведено у працях, де показано зв'язок між варіабельністю серцевого ритму, рівнем оксиду азоту та реакціями оксидативного стресу [29,30]. Так, активація холінергічного протизапального шляху через активацію вагус-залежного шляху асоціюється зі зниженням прозапальних цитокінів, модифікацією редокс-профілю та зсувом автономного балансу, що підтверджено у результаті експериментальних і клінічних досліджень [31,32,33]. Причинний зв'язок між NO та парасимпатичним контролем серця підтверджено фармакологічними втручаннями: інгібування NOS зменшує вагус-залежні компоненти ВСР і барорефлекторну чутливість, а донори NO спричиняють протилежні зсуви. Разом із тим, при тривалій активації NO-шляху надлишкове утворення пероксинітриту призводить до оксидативно-нітрозативного ушкодження та виснаження антиоксидантного резерву [34,35]. Практично це підкреслює доцільність фенотип-орієнтованої інтерпретації та серійного моніторингу слинових маркерів у поєднанні з дослідженням ВСР, що дає змогу розрізняти компенсаторну фазу й етап енергетичного виснаження.

Відтак, поєднання аналізу біохімічних показників слини з оцінюванням за клінічними шкалами, ендоскопією, НЕМП-рН та використанням інших валідованих методів може істотно зменшити діагностичну невизначеність, сприятиме верифікації етіопатогенетичного варіанта ЛФР і дасть змогу зрозуміти ендоскопічно негативні фенотипи, виявлені раніше [8]. Оскільки ендоскопія, незважаючи на високу інформативність, не фіксує низку субклінічних ушкоджень слизової (мікроерозії, порушення міжклітинних контактів, нейроепітеліальна дисфункція, локальне нейрозапалення, активація вродженого імунітету, оксидативний стрес, ММП-залежне ремоделювання), перевагою дослідження слини й оцінювання ВСР є можливість неінвазивного серійного контролю, що полегшує повторні вимірювання, підвищує прихильність до діагностики та розширює охоплення пацієнтів у рутинній практиці.

Оцінивши біохімічні показники слини крізь призму типу вегетативної регуляції, отримали підстави для фенотип-орієнтованої стратифікації пацієнтів із ЛФР. Так, незважаючи на широкий спектр, на перший погляд, однотипних скарг, біохімічний профіль слини істотно відрізняється у пацієнтів із ЛФР. Характер і вираженість цих змін мають чіткий вегетативний патерн: тип переважної регуляції (парасимпатичної чи симпатичної, гуморально-метаболическої або зі зривом) детермінує напрям (ацидифікація чи лужний зсув) і масштаб нітрозативно-оксидативних зрушень. Тому під час інтерпретації результатів обов'язково слід враховувати домінування

того чи іншого типу регуляції, адже саме він визначає фенотипову варіабельність лабораторних показників.

Висновки

1. У пацієнтів із ЛФР біохімічні параметри слини характеризуються коливанням рН, підвищенням активності NO-синтази, концентрації NO_2^- , сульфгідрильних груп ($-\text{SH}$), білкових карбонілів (АФГ/КФГ) та вмісту загального білка ($p < 0,05$). Це свідчить про активацію нітрозативного стресу з напруженням антиоксидантних механізмів слини.

2. Біохімічні параметри слини у пацієнтів із ЛФР суттєво варіюють залежно від типу вегетативної регуляції: найбільш значущі зміни виявлено при переважанні парасимпатичного та гуморально-метаболического типів, коли фіксували максимальне підвищення NOS-активності, NO_2^- , білкових карбонілів і рН слини.

3. У разі зриву регуляції у пацієнтів із ЛФР показники системи NO та антиоксидантних маркерів знижуються, що характеризує виснаження ферментативної активності та перехід компенсаторного нітрозативного стресу в деструктивний.

4. Незважаючи на схожі клінічні прояви, пацієнти з ЛФР мають різні біохімічні фенотипи, детерміновані типом вегетативної регуляції. Для адекватної інтерпретації результатів і прогнозування адаптаційних резервів антиоксидантних систем необхідно враховувати переважання парасимпатичної чи симпатичної регуляції, що визначає спрямованість і вираженість метаболічних змін.

Перспективи подальших досліджень полягають у валідації фенотип-орієнтованих меж рН/ NO_x /АФГ–КФГ, уточненні причинно-наслідкових зв'язків між вегетативним профілем і нітрозативним стресом та оцінюванні їхньої прогностичної цінності для персоніфікованого ведення пацієнтів із ЛФР.

Фінансування

Дослідження здійснено в рамках НДР Запорізького державного медико-фармацевтичного університету: «Удосконалення діагностичного алгоритму ларингофарингеального рефлюксу» за програмою наукових досліджень і розробок, що фінансується за кошти виконавців, державний реєстраційний № 0124U004506 (2024–2028).

Конфлікт інтересів: відсутній.

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

Відомості про авторів:

Кришталь В. М., аспірант каф. патологічної фізіології з курсом нормальної фізіології, Запорізький державний медико-фармацевтичний університет; лікар-отоларинголог Навчально-наукового медичного центру «Університетська клініка» Запорізького державного медико-фармацевтичного університету, Україна.

ORCID ID: 0000-0002-3836-514X

Ганчева О. В., д-р мед. наук, професор, зав. каф. патологічної фізіології з курсом нормальної фізіології, Запорізький державний медико-фармацевтичний університет, Україна.

ORCID ID: 0000-0001-7339-7078

Information about the authors:

Kryshchal V. M., MD, Postgraduate Student of the Department of Pathological Physiology with a course in Normal Physiology, Zaporizhzhia State Medical and Pharmaceutical University, Ukraine; Otolaryngologist at the Educational and Scientific Medical Center "University Clinic" of Zaporizhzhia State Medical and Pharmaceutical University, Ukraine. Hancheva O. V., MD, PhD, DSc, Professor, Head of the Department of Pathophysiology with a Course in Normal Physiology, Zaporizhzhia State Medical and Pharmaceutical University, Ukraine.



Ольга Ганчева (Olha Hancheva)
gancheva_olga@i.ua

References

1. Lechien JR, Vaezi MF, Chan WW, Allen JE, Karkos PD, Saussez S, et al. The Dubai Definition and Diagnostic Criteria of Laryngopharyngeal Reflux: The IFOS Consensus. *Laryngoscope*. 2024;134(4):1614-24. doi: [10.1002/lary.31134](https://doi.org/10.1002/lary.31134)
2. Brar S, Watters C, Watson N, Birchall M, Karagama Y. Ear, nose and throat (ENT) manifestations and complications of reflux. *Frontline Gastroenterol*. 2022;13(e1):e57-e64. doi: [10.1136/flgastro-2022-102184](https://doi.org/10.1136/flgastro-2022-102184)
3. Tan JJ, Dai YF, Wang F, Lv ZH, Huang LJ, Peng LY, et al. Pepsin-mediated inflammation in laryngopharyngeal reflux via the ROS/NLRP3/IL-1 β signaling pathway. *Cytokine*. 2024;178:156568. doi: [10.1016/j.cyt.2024.156568](https://doi.org/10.1016/j.cyt.2024.156568)
4. Li Y, Xu G, Zhou B, Tang Y, Liu X, Wu Y, et al. Effects of acids, pepsin, bile acids, and trypsin on laryngopharyngeal reflux diseases: physiopathology and therapeutic targets. *Eur Arch Otorhinolaryngol*. 2022;279(6):2743-52. doi: [10.1007/s00405-021-07201-w](https://doi.org/10.1007/s00405-021-07201-w)
5. Lippincott M, Velanovich V. The upper esophageal sphincter in gastroesophageal reflux disease. *Ann Esophagus*. 2022;5:26. doi: [10.21037/aoe-21-3](https://doi.org/10.21037/aoe-21-3)
6. Yadlapati R, Weissbrod P, Walsh E, Carroll TL, Chan WW, Gartner-Schmidt J, et al. The San Diego Consensus for Laryngopharyngeal Symptoms and Laryngopharyngeal Reflux Disease. *Am J Gastroenterol*. 2025 Apr 8;10.14309/ajg.0000000000003482. doi: [10.14309/ajg.0000000000003482](https://doi.org/10.14309/ajg.0000000000003482)
7. Lechien JR, Chiesa-Estomba CM, Hans S, Nacci A, Schindler A, Bohlender JE, et al. European clinical practice guideline: managing and treating laryngopharyngeal reflux disease. *Eur Arch Otorhinolaryngol*. 2024 Dec 24. doi: [10.1007/s00405-024-09181-z](https://doi.org/10.1007/s00405-024-09181-z). Epub ahead of print. Erratum in: *Eur Arch Otorhinolaryngol*. 2025 Mar 27. doi: [10.1007/s00405-025-09307-x](https://doi.org/10.1007/s00405-025-09307-x)
8. Kryshchal VM, Melnikova OV, Khorolets OV, Hancheva OV. [Laryngopharyngeal reflux: current perspectives and controversies]. *Modern Medical Technology*. 2025;17(3):205-16. Ukrainian. doi: [10.14739/mmt.2025.3.335612](https://doi.org/10.14739/mmt.2025.3.335612)
9. Lechien JR, Bobin F, Rodriguez A, Dequanter D, Muls V, Huet K, et al. Development and validation of the short version of the Reflux Symptom Score: Reflux Symptom Score-12. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 2021;164(1):166-74. doi: [10.1177/0194599820941003](https://doi.org/10.1177/0194599820941003)
10. Lechien JR, Rodriguez Ruiz A, Dequanter D, Bobin F, Mouawad F, Muls V, et al. Validity and Reliability of the Reflux Sign Assessment. *Ann Otol Rhinol Laryngol*. 2020;129(4):313-25. doi: [10.1177/0003489419888947](https://doi.org/10.1177/0003489419888947)
11. Quigley KS, Gianaros PJ, Norman GJ, Jennings JR, Berntson GG, de Geus EJ. Publication guidelines for human heart rate and heart rate variability studies in psychophysiology-Part 1: Physiological underpinnings and foundations of measurement. *Psychophysiology*. 2024;61(9):e14604. doi: [10.1111/psyp.14604](https://doi.org/10.1111/psyp.14604)
12. Huizinga JD, Chen JH, Hussain A, Zheng D, Liu L, Lui H, et al. Determining autonomic sympathetic tone and reactivity using Baevsky's stress index. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*. 2025;328(5):R562-77. doi: [10.1152/ajpregu.00243.2024](https://doi.org/10.1152/ajpregu.00243.2024)
13. Pang B, Qi X, Zhang H. Salivary-Gland-Mediated Nitrate Recirculation as a Modulator for Cardiovascular Diseases. *Biomolecules*. 2025;15(3):439. doi: [10.3390/biom15030439](https://doi.org/10.3390/biom15030439)
14. Maciejczyk M, Bielas M, Zalewska A, Gerreth K. Salivary Biomarkers of Oxidative Stress and Inflammation in Stroke Patients: From Basic Research to Clinical Practice. *Oxid Med Cell Longev*. 2021;2021:5545330. doi: [10.1155/2021/5545330](https://doi.org/10.1155/2021/5545330)
15. Bechir F, Pacurar M, Tohati A, Bataga SM. Comparative Study of Salivary pH, Buffer Capacity, and Flow in Patients with and without

- Gastroesophageal Reflux Disease. *Int J Environ Res Public Health*. 2021;19(1):201. doi: [10.3390/ijerph19010201](https://doi.org/10.3390/ijerph19010201)
16. Hatipoğlu Ö, Yıldırım Ö, Hatipoğlu FP. Impact of Gastroesophageal Reflux Disease on Salivary Flow Rate, pH and Buffer Capacity: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Oral Rehabil*. 2025;52(10):1682-98. doi: [10.1111/joor.14025](https://doi.org/10.1111/joor.14025)
 17. Cui N, Dai T, Liu Y, Wang YY, Lin JY, Zheng QF, et al. Laryngopharyngeal reflux disease: Updated examination of mechanisms, pathophysiology, treatment, and association with gastroesophageal reflux disease. *World J Gastroenterol*. 2024;30(16):2209-19. doi: [10.3748/wjg.v30.i16.2209](https://doi.org/10.3748/wjg.v30.i16.2209)
 18. Lechien JR, De Marrez LG, Hans S, Muls V, Spinato L, Briganti G, et al. Digestive Biomarkers of Laryngopharyngeal Reflux: A Preliminary Prospective Controlled Study. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 2024;170(5):1364-71. doi: [10.1002/ohn.674](https://doi.org/10.1002/ohn.674)
 19. Jeon SY, Rim HS, Lee Y, Park JM, Lee MK, Il Kim S, et al. The Association Between Salivary Function and Laryngopharyngeal Reflux Measured Objectively. *J Voice*. 2025:S0892-1997(25)00368-6. doi: [10.1016/j.jvoice.2025.09.003](https://doi.org/10.1016/j.jvoice.2025.09.003)
 20. Schwerdt G, Schulz MC, Kopf M, Mildenerberger S, Reime S, Gekle M. Physiological regulation of oral saliva ion composition and flow rate are not coupled in healthy humans-Partial revision of our current knowledge required. *Pflugers Arch*. 2025;477(1):55-65. doi: [10.1007/s00424-024-03025-9](https://doi.org/10.1007/s00424-024-03025-9)
 21. Mortazavi H, Yousefi-Koma AA, Yousefi-Koma H. Extensive comparison of salivary collection, transportation, preparation, and storage methods: a systematic review. *BMC Oral Health*. 2024;24(1):168. doi: [10.1186/s12903-024-03902-w](https://doi.org/10.1186/s12903-024-03902-w)
 22. Basilicata M, Pieri M, Marrone G, Nicolai E, Di Lauro M, Paolino V, et al. Saliva as Biomarker for Oral and Chronic Degenerative Non-Communicable Diseases. *Metabolites*. 2023;13(8):889. doi: [10.3390/metabo13080889](https://doi.org/10.3390/metabo13080889)
 23. Lechien JR, El Ayoubi M, Muls V, Hans S, Saussez S, De Vos N. Accuracy and Clinical Findings of Saliva Digestive Biomarkers in Laryngopharyngeal Reflux Disease. *Laryngoscope*. 2025 Aug 20. doi: [10.1002/lary.70062](https://doi.org/10.1002/lary.70062)
 24. Ghasemi A. Quantitative aspects of nitric oxide production from nitrate and nitrite. *EXCLI J*. 2022;21:470-86. doi: [10.17179/excli2022-4727](https://doi.org/10.17179/excli2022-4727)
 25. Akimov OY, Kostenko VO. Functioning of nitric oxide cycle in gastric mucosa of rats under excessive combined intake of sodium nitrate and fluoride. *Ukr Biochem J*. 2016;88(6):70-5. doi: [10.15407/ubj88.06.070](https://doi.org/10.15407/ubj88.06.070)
 26. Sasaki CT, Doukas SG, Doukas PG, Vageli DP. Weakly Acidic Bile Is a Risk Factor for Hypopharyngeal Carcinogenesis Evidenced by DNA Damage, Antiapoptotic Function, and Premalignant Dysplastic Lesions In Vivo. *Cancers (Basel)*. 2021;13(4):852. doi: [10.3390/cancers13040852](https://doi.org/10.3390/cancers13040852)
 27. Lechien JR, De Vos N, Saussez S. Predictive Value of Digestive Enzymes in Patients With Reflux-Induced Chronic Cough. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 2025;173(2):453-60. doi: [10.1002/ohn.1283](https://doi.org/10.1002/ohn.1283)
 28. Vašková J, Kočan L, Vaško L, Perjési P. Glutathione-Related Enzymes and Proteins: A Review. *Molecules*. 2023;28(3):1447. doi: [10.3390/molecules28031447](https://doi.org/10.3390/molecules28031447)
 29. Del Valle-Mondragón L, Becerra-Luna B, Cartas-Rosado R, Infante O, Pérez-Grovas H, Lima-Zapata LI, et al. Correlation between Angiotensin Serum Levels and Very-Low-Frequency Spectral Power of Heart Rate Variability during Hemodialysis. *Life (Basel)*. 2022;12(7):1020. doi: [10.3390/life12071020](https://doi.org/10.3390/life12071020)
 30. Lee CH, Shin HW, Shin DG. Impact of Oxidative Stress on Long-Term Heart Rate Variability: Linear Versus Non-Linear Heart Rate Dynamics. *Heart Lung Circ*. 2020;29(8):1164-73. doi: [10.1016/j.hlc.2019.06.726](https://doi.org/10.1016/j.hlc.2019.06.726)
 31. Alen NV. The cholinergic anti-inflammatory pathway in humans: State-of-the-art review and future directions. *Neurosci Biobehav Rev*. 2022;136:104622. doi: [10.1016/j.neubiorev.2022.104622](https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2022.104622)
 32. Koopman FA, Chavan SS, Miljko S, Grazio S, Sokolovic S, Schuurman PR, et al. Vagus nerve stimulation inhibits cytokine production and attenuates disease severity in rheumatoid arthritis. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2016;113(29):8284-9. doi: [10.1073/pnas.1605635113](https://doi.org/10.1073/pnas.1605635113)
 33. Subramanian M, Edwards L, Melton A, Branen L, Herron A, Sivasubramanian MK, et al. Non-invasive vagus nerve stimulation attenuates proinflammatory cytokines and augments antioxidant levels in the brainstem and forebrain regions of Dahl salt sensitive rats. *Sci Rep*. 2020;10(1):17576. doi: [10.1038/s41598-020-74257-9](https://doi.org/10.1038/s41598-020-74257-9)
 34. Jurado-Castro JM, Casanova-Rodríguez D, Campos-Perez J, Llorente-Cantarero FJ, De La Florida-Villagran CA, Diaz-Bernier VM, et al. Beetroot Juice Produces Changes in Heart Rate Variability and Reduces Internal Load during Resistance Training in Men: A Randomized Double-Blind Crossover. *Nutrients*. 2022;14(23):5119. doi: [10.3390/nu14235119](https://doi.org/10.3390/nu14235119)
 35. Prolo C, Piacenza L, Radi R. Peroxynitrite: a multifaceted oxidizing and nitrating metabolite. *Curr Opin Chem Biol*. 2024;80:102459. doi: [10.1016/j.cbpa.2024.102459](https://doi.org/10.1016/j.cbpa.2024.102459)



Порівняльна ефективність наборів PrepFiler™ Forensic DNA Extraction Kit і NucleoSpin® DNA Forensic у контексті виділення ДНК із проблемних зразків для STR-аналізу

Л. І. Кучеренко^{1,A,D,E,F}, Д. В. Зубрик^{2,A,C,E,F}, І. В. Павлюк^{2,A,B,C,D}, Г. Р. Німенко^{1,D,E}

¹Запорізький державний медико-фармацевтичний університет, Україна, ²Запорізький науково-дослідний експертно-криміналістичний центр МВС України

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

У сучасній судово-експертній практиці молекулярно-генетичні дослідження відіграють надзвичайно важливу роль, особливо в умовах війни. ДНК-ідентифікація дає змогу встановити особу за слідами біологічного походження, що стало критично важливим для ідентифікації загиблих і зниклих безвісти. Ефективність таких досліджень істотно залежить від вибору оптимального методу виділення ДНК, що забезпечує достовірність і швидкість результатів. Тому вибір найбільш надійного, чутливого та ресурсоефективного методу екстракції ДНК стає не лише технічним, але й стратегічним завданням, що безпосередньо впливає на успішність розслідувань і зменшення кількості зниклих безвісти, а це надзвичайно важливо у гуманітарному вимірі сучасної війни.

Мета роботи – порівняльний аналіз двох комерційних наборів для ручного виділення ДНК – PrepFiler™ Forensic DNA Extraction Kit (Applied Biosystems) і NucleoSpin® DNA Forensic (Macherey-Nagel) – для визначення доцільності їх застосування для різних типів біологічних зразків, слідів і категорій експертного навантаження.

Матеріали і методи. Дослідження здійснили на основі аналізу зразків слідового біологічного матеріалу, зокрема плям крові, слини, тканинних фрагментів і слідів із поверхонь предметів. Для виділення ДНК застосували два набори реагентів – PrepFiler™ Forensic DNA Extraction Kit (Thermo Fisher Scientific) та NucleoSpin® DNA Forensic (Macherey-Nagel), по 100 реакцій для кожного. Екстракцію ДНК здійснили за протоколами, що надані виробниками. Якість і кількість виділеної ДНК визначено методом полімеразної ланцюгової реакції (ПЛР) у реальному часі за допомогою приладу Applied Biosystems 7300 Real-Time PCR System. Генотипування виконано методом капілярного електрофорезу на приладі Applied Biosystems 3500 Genetic Analyzer.

Результати. Порівняльний аналіз дав змогу встановити, що NucleoSpin® DNA Forensic є оптимальним для швидкої та зручної ізоляції ДНК із простих референсних зразків (слина, кров), де не відбувається значна деградація та немає інгібіторів. Він забезпечує достатню концентрацію ДНК за короткий час, проте під час роботи зі складними або деградованими зразками (особливо кістковими рештками) частіше визначали часткові STR-профілі. PrepFiler™ і, зокрема PrepFiler™ BTA, характеризувався вищою ефективністю за таких умов, забезпечивши повні профілі навіть у зразках, де є інгібітори або з ознаками тривалої деградації. Отже, його використання доцільне у криміналістичних випадках із проблемними зразками, попри вищу собівартість.

Висновки. Молекулярно-генетичні дослідження є ключовим інструментом у сучасній судово-експертній практиці, зокрема для ідентифікації особи за біологічними зразками. Застосування методів ДНК-ідентифікації на основі ПЛР сприяє високій точності та надійності експертизи у кримінальних і цивільних справах, а також відіграє важливу роль в ідентифікації загиблих і зниклих безвісти, особливо в умовах воєнного часу. Порівняльний аналіз двох комерційних наборів для ручного виділення ДНК – PrepFiler™ Forensic DNA Extraction Kit та NucleoSpin® DNA Forensic – показав, що обидва набори мають переваги і можуть бути ефективно використані залежно від типу біологічного матеріалу й умов здійснення експертизи. Вибір оптимального методу виділення ДНК істотно впливає на якість і кількість отриманого генетичного матеріалу, а отже визначає достовірність ДНК-профілювання та швидкість роботи експертної лабораторії.

Ключові слова: молекулярна генетика, ДНК, аналіз, ідентифікація, локус.

Актуальні питання фармацевтичної і медичної науки та практики. 2025. Т. 18, № 3(49). С. 320-325

Comparative performance of PrepFiler™ Forensic DNA Extraction Kit and NucleoSpin® DNA Forensic Kit in the context of DNA extraction from problematic samples for STR analysis

L. I. Kucherenko, D. V. Zubryk, I. V. Pavliuk, H. R. Nimenko

In modern forensic practice, molecular genetic studies play an extremely important role, especially in wartime. DNA identification allows you to identify a person by traces of biological origin, which has become critically important for the identification of the dead and missing.

ARTICLE INFO



UDC 575.116.4:577.213/.215].088.7

DOI: [10.14739/2409-2932.2025.3.329274](https://doi.org/10.14739/2409-2932.2025.3.329274)

Current issues in pharmacy and medicine: science and practice. 2025;18(3):320-325

Keywords: molecular genetics, DNA, analysis, identification, genetic locus.

Received: 18.06.2025 // Revised: 05.08.2025 // Accepted: 22.08.2025

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

The effectiveness of such studies largely depends on the choice of the optimal method of DNA extraction, which ensures the reliability and speed of results. In this regard, the choice of the most reliable, sensitive and resource-efficient method of DNA extraction becomes not only a technical but also a strategic task that directly affects the success of investigations and the reduction of the number of missing persons, which is extremely important in the humanitarian dimension of modern war.

Aim. Comparative analysis of two commercial kits for manual DNA extraction – PrepFiler™ Forensic DNA Extraction Kit (Applied Biosystems) and NucleoSpin® DNA Forensic (Macherey-Nagel) – to determine the feasibility of their use for different types of biological samples and traces and categories of expert workload.

Materials and methods. The study was conducted on the basis of the analysis of samples of trace biological material, in particular blood stains, saliva, tissue fragments and traces from the surfaces of objects. Two sets of reagents were used for DNA extraction: PrepFiler™ Forensic DNA Extraction Kit (Thermo Fisher Scientific) and NucleoSpin® DNA Forensic (Macherey-Nagel), 100 reactions each. DNA extraction was carried out according to the protocols provided by the manufacturers. The quality and quantity of the isolated DNA were determined by real-time polymerase chain reaction (PCR) using the Applied Biosystems 7300 Real-Time PCR System. Further genotyping was performed by capillary electrophoresis on the Applied Biosystems 3500 Genetic Analyzer.

Results. Comparative analysis showed that NucleoSpin® DNA Forensic is optimal for fast and convenient DNA isolation from simple reference samples such as saliva or blood, where no significant degradation or inhibitors are observed. It provides sufficient DNA concentration in a short time, however, in cases of working with complex or degraded samples (especially bone remains), partial STR profiles were more often observed. In contrast, PrepFiler™ and, in particular, PrepFiler™ BTA demonstrated better performance under such difficult conditions, providing complete profiles even in the presence of inhibitors or prolonged degradation. This makes it a reasonable choice for forensic cases with problematic samples, despite the higher cost.

Conclusions. Molecular genetic research is a key tool in modern forensic practice, in particular for identifying a person from biological samples. The use of DNA identification methods based on PCR ensures high accuracy and reliability of forensic examinations in criminal and civil cases, and also plays an important role in the identification of the deceased and missing, especially in wartime conditions. A comparative analysis of two commercial kits for manual DNA extraction – PrepFiler™ Forensic DNA Extraction Kit and NucleoSpin® DNA Forensic – showed that both kits have their advantages and can be effectively used depending on the type of biological material and the conditions of the examination. The choice of the optimal DNA extraction method significantly affects the quality and quantity of the obtained genetic material, which, in turn, determines the reliability of DNA profiling and the speed of the expert laboratory.

Keywords: molecular genetics, DNA, analysis, identification, genetic locus.

Current issues in pharmacy and medicine: science and practice. 2025;18(3):320-325

Молекулярно-генетичні дослідження є невід'ємною складовою сучасної судово-експертної практики, в основі якої – методи ДНК-ідентифікації з використанням полімеразної ланцюгової реакції (ПЛР) [1]. Це дає змогу ідентифікувати особу за зразками крові, сперми, волосся, залишками кісток та іншими слідами біологічного походження, що мають ядро та широко застосовуються в експертизах кримінальних і цивільних справ у всьому світі, зокрема і в Україні. ДНК-профілювання допомагає ідентифікувати особу, встановити біологічну спорідненість / батьківство, співвіднести частини тіла / кісткові рештки, визначити генетичну стать [2,3].

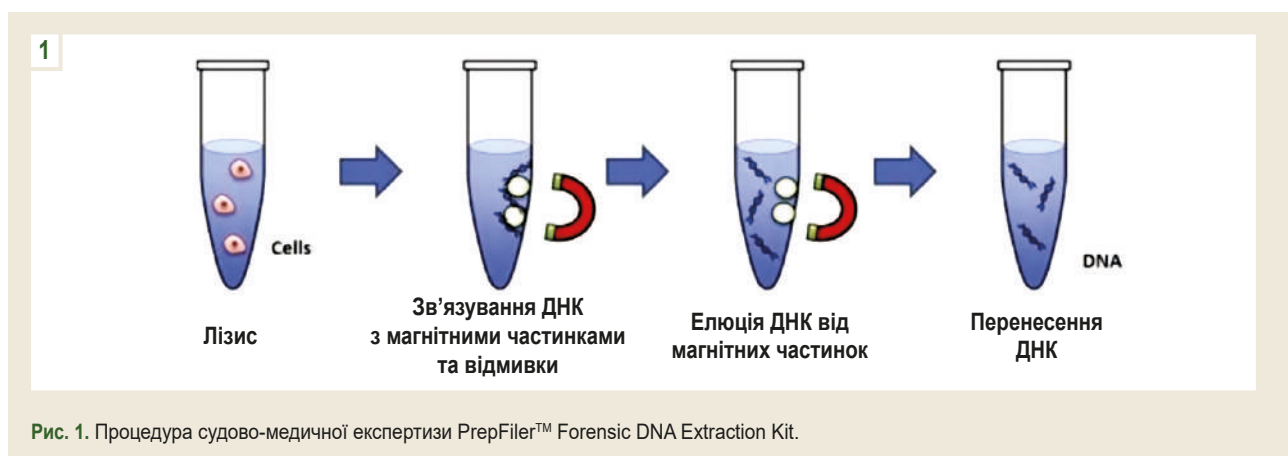
З початком війни обсяг роботи, що надходить і виконується у відділі біологічних досліджень та обліку Запорізького науково-дослідного експертно-криміналістичного центру, значно збільшився [4]. Основний масив призначених молекулярно-генетичних експертиз нині становлять не загальнокримінальні та цивільні справи, а ті, що пов'язані з ідентифікацією загиблих і безвісти зниклих осіб, ДНК-профілюванням фрагментів тіл, кісткових решток шляхом встановлення родинної належності за зразками від живих родичів, а також у разі прямого збігу «зразок – зразок» (якщо ДНК-профіль зразка особи попередньо внесено до електронного реєстру геномної інформації людини) [5,6].

Відділ біологічних досліджень та обліку Запорізького науково-дослідного експертно-криміналістичного центру щотижня виконує понад 140 молекулярно-генетичних експертиз. Отримані ДНК-профілі завантажують до

Електронного реєстру геномної інформації людини, де їх порівнюють із раніше встановленими генетичними ознаками невідомих тіл, решток загиблих, з ДНК-профілями родичів осіб, які мають статус зниклих безвісти. У разі виявлення збігу, а саме виявлення можливого успадкування генетичних ознак, оцінюють імовірність біологічної спорідненості з математичним підтвердженням родинного зв'язку [7]. Використання Електронного реєстру геномної інформації людини дало змогу оперативно здійснювати пошук збігів між імовірними родичами та невпізнаними трупами, що забезпечило можливість швидкої ідентифікації особи в найкоротші терміни [8]. Це значно підвищує ефективність роботи правоохоронних органів з ідентифікації невпізнаних тіл і пошуку зниклих безвісти, особливо в умовах війни.

ДНК-аналіз ґрунтується на вивченні поліморфізму (тобто відмінностей) у молекулах ДНК різних індивідумів [9]. Усі люди належать до одного біологічного виду, тому генетична інформація однієї людини схожа на інформацію іншої більше ніж на 90 %. Метою ДНК-аналізу є дослідження саме відмінностей [10].

Інформативність цього методу винятково велика, оскільки високий поліморфізм послідовностей ДНК робить її важливим джерелом ідентифікаційних ознак. Оскільки в усіх клітинах людини молекула ДНК ідентична і зберігає свою індивідуальну структуру, інтерес для порівняльного аналізу становить будь-яка доступна субстанція організму, що містить ДНК. Результати досліджень методом ДНК-аналізу дають змогу зробити



висновок про походження того чи іншого сліду від конкретної особи з високим ступенем вірогідності – один на сотні мільйонів людей [11,12]. Під час досліджень особливо ефективними стали STR-локуси – короткі tandemні повтори, переважно тетра nukлеотидного типу [13]. Вони містяться в гетерохроматині (некодувальній частині генома). Відмінність полягає у кількості однотипних повторів в локусі.

Нині молекулярно-генетичні дослідження з ДНК-профілювання здійснюють з використанням спеціальних наборів генетичної ідентифікації (наприклад, PowerPlex® Fusion 6C System виробництва фірми Promega Corporation), що дають змогу визначити 27 ділянок (локусів / маркерів) ДНК, включаючи статеву належність. Це сприяє найвищій достовірності під час встановлення біологічної спорідненості та ідентифікації невпізнаних тіл загиблих і зниклих безвісти.

STR-аналіз (Short Tandem Repeats) – загальноприйнятий метод ідентифікації особи у сфері криміналістики. Його ефективність критично залежить від якості та кількості ДНК, виділеної зі зразків, які часто мають слідовий характер (плями крові, слини, біологічні сліди на предметах). Такі зразки нерідко зазнають деградації, мають інгібітори або дуже обмежені за кількістю.

В умовах постійного збільшення кількості судово-генетичних експертиз актуалізується питання щодо вибору оптимального методу виділення ДНК, який забезпечує надійність результатів та ефективність лабораторної роботи [14]. Тому важливим стає обґрунтування вибору методу виділення ДНК. Застосування оптимального набору не лише підвищує імовірність отримання повного ДНК-профілю, але й впливає на ресурсну та часову ефективність лабораторії. В умовах війни, коли час і ресурси вкрай обмежені, саме ці аспекти стали ключовими критеріями оцінювання ефективності.

Мета роботи

Порівняльний аналіз двох комерційних наборів для ручного виділення ДНК – PrepFiler™ Forensic DNA Extraction Kit (Applied Biosystems) і NucleoSpin® DNA Forensic (Macherey-Nagel) – для визначення доцільності

їх застосування для різних типів біологічних зразків, слідів і категорій експертного навантаження.

Матеріали і методи дослідження

Дослідження здійснили на основі аналізу різних типів слідового матеріалу біологічного походження: плями крові, слини, зразки з тканин і сліди з поверхонь предметів. Кожен зразок обробляли паралельно за допомогою обох наборів: NucleoSpin® DNA Forensic (Macherey-Nagel), 100 реакцій; PrepFiler™ Forensic DNA Extraction Kit (Thermo Fisher Scientific), 100 реакцій. Під час роботи дотримувалися рекомендацій, що надані виробником, та брали до уваги результати валідованих досліджень.

За допомогою спеціального набору реагентів PrepFiler™ Forensic DNA Extraction Kit (для виділення ДНК із криміналістичних зразків) виділяли ДНК з об'єктів за відповідними рекомендованими протоколами (рис. 1) [15].

До об'єктів додавали по 300 мкл лізуючого буфера PrepFiler™ та по 3 мкл DTT (1 М), інкубували 40 хв на термошейкері за температури 70 °С. Переносили рідкий вміст до нових пробірок із фільтрувальними колонками та центрифугували по 2 хв при 16 000 g. Фільтрувальні колонки викидали. До лізатів додавали по 15 мкл магнітних часток, перемішували на вортексі та додавали 180 мкл ізопропанолу. Пробірки поміщали до термошейкера на 10 хв за кімнатної температури. Після цього пробірки струшували на вортексі та коротко центрифугували. Пробірки поміщали до магнітного штатива на 2 хв, потім, не виймаючи з нього, видаляли всю рідину. Додавали по 300 мкл буфера для відмивання, інтенсивно струшували на вортексі. Знов поміщали пробірки до штатива на 30 с і видаляли всю рідину. Відмивання повторювали тричі. Після третього разу зв'язану ДНК сушили протягом 7 хв. До пробірок додавали 50 мкл буфера для елюції ДНК та поміщали до термошейкера на 5 хв за температури 70 °С. Після цього пробірки струшували на вортексі, коротко центрифугували та поміщали до магнітного штатива на 1 хв. Потім, не виймаючи пробірки зі штатива, переносили розчини ДНК до нових пробірок. Після виконання всіх дій об'єкти були готові до тестування на визначення кількості та якості виділеної ДНК. Для

2



Рис. 2. Процедура судово-медичної експертизи NucleoSpin® DNA Forensic.

контролю чистоти реакції до виділених ДНК додавали 25 мкл бідистильованої деіонізованої води та лізуючий буфер – негативні контролю.

Виділення ДНК з об'єктів за допомогою спеціального набору реагентів NucleoSpin® DNA Forensic виконано за рекомендованими протоколами (рис. 2) [16].

До об'єктів додавали по 20 мкл протеїнази К, по 5 мкл розчину ТСЕР та 450 мкл буфера FOL (реактиви надані виробником), струшували на вортексі та інкубували 1 год на термошейкері за температури 56 °С. Пробірки струшували на вортексі та коротко центрифугували. До вмісту пробірок додавали по 580 мкл буфера FOB і струшували на вортексі. Рідкий вміст пробірок перенесли до колонок, які поміщали до збиральних пробірок і центрифугували по 1 хв при 11 000 g. Рідини зі збиральних пробірок видаляли, колонки знову поміщали до збиральних пробірок. До колонок додавали по 400 мкл буфера FOW1 і центрифугували 1 хв при 11 000 g. Рідини зі збиральних пробірок видаляли та знов поміщали колонки до збиральних пробірок. До колонок додавали по 400 мкл буфера FOW2 і центрифугували 1 хв при 11 000 g. Рідини зі збиральних пробірок видаляли та знов поміщали колонки до збиральних пробірок. Буфером FOW2 відмивали двічі. Центрифугували колонки по 2 хв при 11 000 g і викидали збиральні пробірки. Колонки поміщали до нових пробірок об'ємом 1,5 мл та додавали 50 мкл буфера FOE (70 °С). Інкубували по 1 хв за кімнатної температури, після цього центрифугували по 1 хв при 11 000 g. Після виконання всіх дій об'єкти були готові до тестування на визначення кількості та якості виділеної ДНК. Для контролю чистоти реакції до виділених ДНК також додавали 25 мкл бідистильованої деіонізованої води та лізуючі буфери – негативні контролю.

Після виділення оцінювали кількість і якість виділеної ДНК за допомогою приладу Real Time PCR systems, що дає змогу визначити стан і кількість виділеної ДНК для встановлення надалі ДНК-профілю. Під час дослідження використано прилад «Applied Biosystems» 7300 Real Time PCR Systems.

Полімеразна ланцюгова реакція (ПЛР) у реальному часі – лабораторний метод молекулярної біології, що дає змогу якісно і кількісно визначити вміст специфічного

фрагмента ДНК в об'єктах. В основі цього дослідження – метод ПЛР, що ґрунтується на можливості отримання мільйонів копій ДНК-матриці. Проби ампліфікації об'єктів беруть під час кожного циклу, тобто спостереження відбувається «в реальному часі».

Проаналізувавши отримані й оброблені програмою результати, об'єкти або розводили, або концентрували за допомогою системи «амікон» для подальшого дослідження методом капілярного електрофорезу, який виконували на восьмиканальному генетичному аналізаторі Applied Biosystems 3500. Головним процесом у генетичному аналізаторі є капілярний електрофорез – направлений рух молекул у густому середовищі гелю в капілярах під дією електричного поля.

Отримані електрофореграми аналізували з акцентом на чотирьох показниках, як-от висота піків, їхня морфологія, попадання в біни і кількість піків у межах локусу, чистота ДНК (співвідношення A260/A280) і придатність до STR-типуювання (кількість ампліфікованих локусів, ступінь повноти профілю).

Результати

NucleoSpin® DNA Forensic – швидкий у використанні та зручний набір для роботи з неускладненими зразками, що забезпечує достатню концентрацію ДНК за короткий час. Його використання доцільне, коли є високоякісні порівняльні зразки (наприклад, референсна слина чи кров), де ймовірність інгібіції та деградації низька. Проте кількість часткових неповних профілів, визначених з використанням цього методу, більша в разі роботи з деградованими зразками. Вартість однієї реакції орієнтовно становить 200 грн.

PrepFiler™ показав стабільно кращі результати при обробці складних слідів, зокрема деградованих або забруднених. Повнота STR-профілю та частота отримання результатів із високим інформативним навантаженням вища, особливо коли виявлено інгібітори. Втім, вартість однієї реакції вища (порівняно з методом NucleoSpin® DNA Forensic), становить приблизно 355 грн.

У більшості випадків, коли зразки мали низький ступінь деградації, обидва набори забезпечували придатні

Таблиця 1. Порівняння ефективності наборів PrepFiler™ Forensic DNA Extraction Kit і NucleoSpin® DNA Forensic

Показник	PrepFiler™ Forensic DNA Extraction Kit	NucleoSpin® DNA Forensic
Вартість	– (вища)	+ (доступніша)
Якість отриманих результатів (прості об'єкти)	+	+
Якість отриманих результатів (складні об'єкти)	+	–
Швидкість отримання результатів	– (довше)	+ (швидше)
Тип виділення	Магнітні частинки	Спін-колонки
Необхідність обладнання	Потрібен магнітний штатив або автомат	Стандартна центрифуга
Мінімальний об'єм зразка	Дуже низький (ефективний при малих кількостях)	Потребує дещо більшого об'єму
Забруднення інгібіторами ПЛР	Мінімальне	Можливе при складних матрицях
Сумісність з автоматизованими платформами	+(наприклад, AutoMate Express™)	+/- (залежить від платформи)
Термін зберігання реагентів	До 1 року за температури 2–8 °C	До 2 років за кімнатної температури
Простота використання	+(інтуїтивно зрозумілий протокол)	+
Кількість етапів у протоколі	Більше (багатокроковий протокол)	Менше (простий протокол)
Рівень втрат ДНК при виділенні	Мінімальний	Середній

до аналізу STR-профілі. Разом із тим, при роботі з кістковими рештками, що зазнали тривалого впливу умов довкілля, PrepFiler™ ВТА сприяв отриманню статистично достовірно кращих результатів. Порівняння ефективності наборів PrepFiler™ Forensic DNA Extraction Kit та NucleoSpin® DNA Forensic наведено в *таблиці 1*.

Обговорення

NucleoSpin® DNA Forensic є економічно вигіднішим варіантом, що забезпечує швидке і стабільне виділення ДНК під час роботи з типовими зразками: слиною, кров'ю на ватних тампонах чи слідами епітелію. Метод ґрунтується на спін-колонковій технології, що проста у виконанні та не потребує спеціального обладнання.

PrepFiler™ Forensic DNA Extraction Kit характеризується високою ефективністю під час роботи зі складними або деградованими зразками, включаючи біологічні матеріали, що містять інгібітори ПЛР (наприклад, ґрунт, тканини після гниття, старі плями крові). Завдяки магнітним частинкам та оптимізованим буферам, він забезпечує мінімальні втрати ДНК та високу чистоту екстракту, що є критично важливим для наступного генотипування.

Враховуючи постійне навантаження на ДНК-лабораторії та необхідність швидкого отримання результатів, важливо адаптувати вибір методу під тип зразку. Для рутинних зразків доцільним є використання NucleoSpin® – швидкого, зручного й більш економічно вигідного варіанта. У складних випадках (під час дослідження давніх слідів, зразків зі слідами розкладу або забруднення) оптимальним є застосування PrepFiler™ або комбінованого підходу, що включає його компоненти.

Крім того, оцінювання вартості дало змогу встановити, що хоча набір PrepFiler™ є дорожчим порівняно з NucleoSpin®, він має вищу ефективність під час роботи зі складними зразками, і це може бути аргументом для його вибору в критичних або пріоритетних випадках.

Результати дослідження можуть бути використані для обґрунтування диференційованого підходу під час планування закупівель, наприклад, комбінування наборів залежно від складності зразків для оптимізації витрат лабораторії без втрати якості аналізу.

Висновки

1. Проаналізовано сучасні підходи до молекулярно-генетичної ідентифікації особи із застосуванням ДНК-аналізу в судово-криміналістичній практиці, зокрема враховуючи реалії воєнного часу, коли збільшилася кількість експертиз, пов'язаних з ідентифікацією загиблих і безвісти зниклих осіб.

2. Вивчено ефективність двох комерційних наборів для виділення ДНК – PrepFiler™ і NucleoSpin® DNA Forensic. Встановлено, що PrepFiler™ забезпечує вищу якість результатів під час роботи зі складними зразками, а NucleoSpin® є економічно доцільнішим варіантом для стандартних порівняльних матеріалів.

3. Удосконалення методів молекулярної ідентифікації та адаптація лабораторних протоколів до типу зразка сприятимуть підвищенню точності, достовірності й оперативності ДНК-експертиз у криміналістиці. Диференційований підхід до вибору реагентів дасть змогу оптимізувати витрати без зниження якості аналізу.

Перспективи подальших досліджень полягають у розробці універсальних протоколів і наборів реагентів, що були б ефективними для різних типів біологічних матеріалів і могли би бути використані за різних умов, зокрема в польових. Це підвищить мобільність і гнучкість роботи судово-експертних лабораторій. Важливим напрямом є розвиток інтеграції баз даних ДНК, що сприятиме швидшому й точнішому пошуку збігів, особливо у разі масових катастроф або під час військових конфліктів.

Фінансування

Дослідження здійснено без фінансової підтримки.

Подяка

Серед фахівців, які здійснюють дослідження у межах ДНК-експертизи на базі Запорізького науково-дослідного експертно-криміналістичного центру, переважну більшість становлять випускники Запорізького державного медико-фармацевтичного університету, тому керівництво центру висловлює щирю подяку Навчально-науковому медико-лабораторному центру з віварієм і кафедри фармакології та медичної рецептури з курсом нормальної фізіології за їхній професіоналізм і високий рівень підготовки.

Конфлікт інтересів: відсутній.

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

Відомості про авторів:

Кучеренко Л. І., д-р фарм. наук, професор, зав. каф. фармацевтичної, органічної та біоорганічної хімії, Запорізький державний медико-фармацевтичний університет, Україна.

ORCID ID: 0000-0003-2229-0232

Зубрик Д. В., зав. відділу біологічних досліджень та обліку, Запорізький науково-дослідний експертно-криміналістичний центр МВС України.

ORCID ID: 0009-0004-2619-1463

Павлюк І. В., канд. біол. наук, старший судовий експерт сектора дослідження наркотичних засобів, психотропних речовин та їх аналогів і прекурсорів відділу досліджень матеріалів і виробів, Запорізький науково-дослідний експертно-криміналістичний центр МВС України.

ORCID ID: 0000-0002-6423-8777

Німенко Г. Р., канд. фарм. наук, доцент каф. фармацевтичної, органічної та біоорганічної хімії, Запорізький державний медико-фармацевтичний університет, Україна.

ORCID ID: 0000-0002-6486-5113

Information about the authors:

Kucherenko L. I., PhD, DSc, Professor, Head of the Department of Pharmaceutical Organic and Bioorganic Chemistry, Zaporizhzhia State Medical and Pharmaceutical University, Ukraine.

Zubryk D. V., Head of the Department of Biological Research and Accounting, Zaporizhzhia Research Experimental Forensic Center of the Ministry of Internal Affairs of Ukraine.

Pavliuk I. V., PhD, Senior Judicial Expert in the Sector for the Study of Narcotic Drugs, Psychotropic Substances, their Analogues and Precursors in the Materials and Products Research Division, Zaporizhzhia Research Experimental Forensic Center of the Ministry of Internal Affairs of Ukraine.

Nimenko H. R., PhD, Associate Professor of the Department of Pharmaceutical, Organic and Bioorganic Chemistry, Zaporizhzhia State Medical and Pharmaceutical University, Ukraine.



Людмила Кучеренко (Liudmyla Kucherenko)
podium@bigmir.net

References

- Kryvda L., Kryvda R. Henezys sudovo-medychnykh znan ta napriamy yikh vykorystannia v rozsliduvanni nasylnytskykh i koryslyvo-nasylnytskykh kryminalnykh pravoporushen [The genesis of forensic medical knowledge and directions of its use in the investigation of violent and selfish-violent criminal offenses]. *Law Herald*. 2021;(2):133-45. Ukrainian. doi: 10.32837/yuv.v0i2.2156
- Kavun S. [DNA Analysis: Place and Role in the System of Modern Criminalistics]. *Pravnychi chasopys of the Vasyl' Stus Donetsk National University*. 2023;(2):169-80. Ukrainian. doi: 10.31558/2786-5835.2023.2.19
- Alketbi SK. The role of DNA in forensic science: A comprehensive review. *Int J Sci Res Arch*. 2023;9(2):814-29. doi: 10.30574/ijsra.2023.9.2.0624
- Kucherenko LI, Pavliuk IV, Khromylova OV. [Molecular genetics is on the guard of the law]. *Current issues in pharmacy and medicine: science and practice*. 2025;18(1):57-63. Ukrainian. doi: 10.14739/2409-2932.2025.1.314270
- Kostikov IY, Mariiko VV, Shcherbakova YV, Martynenko SV, Sirivlia AI, Sandalovych BO, et al. [Molecular-genetic identification of persons who died during russian armed aggression against ukraine: successes and challenges]. *Forensis Herald*. 2023;(1):10-28. Ukrainian. doi: 10.37025/1992-4437/2023-39-1-10
- Stepaniuk R. [Rapid DNA analysis in the investigation of criminal offenses]. *Scientific Bulletin of Dnipro State University of Internal Affairs*. 2024;(2):247-54. Ukrainian. doi: 10.31733/2078-3566-2024-2-247-254
- Chong K, Thong Z, Syn CK. Recent trends and developments in forensic DNA extraction. *WIREs Forensic Sci*. 2021;3(2):e1395. doi: 10.1002/wfs2.1395
- Kofanov AV, Kobylanskyi OL, Kofanova OS, Erhard NM. [Forensic and legal aspects of collecting, accumulating and using biometric data on the example of individualizing information of biological origin]. *Dictum factum*. 2021;(1):84-96. Ukrainian. Available from: <http://ir.librarynmu.com/handle/123456789/2912>
- Bazyliuk ZH. [Evolution of DNA sequencing methods and prospects for their use in forensic dna examination]. *Young Scientist*. 2020;(11):123-7. Ukrainian. doi: 10.32839/2304-5809/2020-11-87-27
- Stepaniuk R, Husieva V. [Organizational principles of DNA identification of victims of mass casualty emergencies]. *Kryminalistychnyi visnyk*. 2023;(1):29-38. Ukrainian. doi: 10.37025/1992-4437/2023-39-1-29
- Hamaliuk BM, Khodyrieva IT. Osoblyvosti provedennia sudovoi molekuliarnohenychnoi ekspertyzy [Features of conducting forensic molecular genetic examination]. In: *Realizatsiia prav liudyny u diialnost-ti pravookhoronnykh orhaniv v umovakh okupatsii ukrainskykh terytorii*. Proceedings of the 5th International scientific and practical conference [Internet]; 2022 Sep 30; Donetsk State University of Internal Affairs; 2022. p. 276-9. Ukrainian.
- Husieva VO. Pryznachennia sudovykh ekspertyz u kryminalnykh provadzhenniakh iz masovymy zhertvamy [Ordering forensic examinations in criminal proceedings involving mass casualties]. In: *Teoriia ta praktyka protydii zlochynnosti u suchasnykh umovakh*. Collection of abstracts of the International scientific and practical conference [Internet]; 2023 Nov 3. Lviv, UA: Lviv State University of Internal Affairs; 2023. p. 80-4. Ukrainian. Available from: <https://dspace.univd.edu.ua/handle/123456789/19159>
- Tanudisastro HA, Deveson IW, Dashnow H, MacArthur DG. Sequencing and characterizing short tandem repeats in the human genome. *Nat Rev Genet*. 2024;25(7):460-75. doi: 10.1038/s41576-024-00692-3
- Rooney KM. DNA Extraction and Genotyping from Burned Skeletal Remains [dissertation on the Internet]. CUNY Academic Works; 2021. Available from: https://academicworks.cuny.edu/jj_etds/208
- Foley MM. Applied Biosystems™ PrepFiler™ Forensic DNA Extraction Kit (Manual and Semi-automated via AutoMate Express™). In: *Methods in Molecular Biology*. New York, NY: Humana Press Inc; 2023. p. 53-81. Available from: 10.1007/978-1-0716-3295-6_4
- Hudlow WR. NucleoSpin® XS Columns for DNA Concentration and Clean-Up. In: Goodwin W, editor. *Forensic DNA Typing Protocols Methods in Molecular Biology*. New York, NY: Humana Press; 2016. p. 125-9. Available from: 10.1007/978-1-4939-3597-0_9



Перебіг первинної артеріальної гіпертензії у підлітків, за даними довгострокового катамнезу

О. Г. Іванько^{id A,B,C,D}, М. В. Пацера^{id C,D}, О. В. Соляник^{id C,E,F}

Запорізький державний медико-фармацевтичний університет, Україна

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

Мета роботи – на засадах довгострокового (тривалістю 15 років) катамнезу дослідити клінічний перебіг підліткової артеріальної гіпертензії, виявленої у 17-річному віці, для уточнення частоти й умов, за яких формується гіпертонічна хвороба дорослих.

Матеріали і методи. Спостереження розпочато у 2009 році. Залучено студентів 1 курсу медичного факультету, яким у віці 17 років встановлено діагнози стабільної, лабільної артеріальної гіпертензії або стану високого артеріального тиску. Через 15 років катамнестичні дані зібрано у 37 осіб із цієї групи, які досягли віку 32–33 роки та вже працювали лікарями різних спеціальностей.

Результати. У віддалений період (через 15 років) у залучених до катамнестичного дослідження чоловіків і жінок визначили рівні артеріального тиску, вивчили скарги та наголосили на необхідності лікування, що відповідало особливостям перебігу артеріальної гіпертензії, яка почалася у підлітковому віці. Встановлено, що гіпертонічна хвороба розвинулась у 38,7 % учасників катамнестичного дослідження. Переважали чоловіки, в яких у минулому було виявлено стабільну та лабільну підліткову артеріальну гіпертензію.

Висновки. Найвищий ризик хронізації мають юнаки зі стабільною (54,5 %) та лабільною (41,7 %) юнацькою артеріальною гіпертензією. Відбувається це у віці 30–40 років – виникає гіпертонічна хвороба. Ризик розвитку гіпертонічної хвороби у дорослому віці для підлітків чоловічої статі зі встановленим високим артеріальним тиском становить 21,4 %. Виконання програм фізичної реабілітації є дієвим фактором формування прихильності до здорового способу життя та контролю рівня артеріального тиску. Необхідно продовжити вдосконалення клініко-діагностичних і лікувальних підходів до юнацької артеріальної гіпертензії з розробкою єдиної концепції діагностики та лікування щодо пацієнтів підліткового та молодого віку.

Ключові слова: артеріальна гіпертензія, діти, підлітки, студенти медичного факультету, лікарі, катамнез.

Актуальні питання фармацевтичної і медичної науки та практики. 2025. Т. 18, № 3(49). С. 326-330

The course of primary arterial hypertension in adolescents according to long-term observation data

O. H. Ivanko, M. V. Patsera, O. V. Solianyk

The aim of the work was to investigate the clinical course of adolescent arterial hypertension detected at the age of 17 based on a 15-year follow-up in order to clarify the frequency and conditions under which adult hypertension develops.

Materials and methods. The observation began at 2009. First-year medical students were involved who were diagnosed with stable or labile arterial hypertension or state of high normal blood pressure at the age of 17. Over 15 years the follow-up data were collected from 37 doctors of various specialties who reached this moment the age of 32–33.

Results. In the long-term follow-up (15 years later), blood pressure levels were assessed in men and women participating in the study, their complaints were analyzed, and the need for treatment tailored to the characteristics of arterial hypertension that had originated in adolescence was emphasized. Hypertensive disease developed in 38.7 % of respondents in the follow-up study. Males with stable and labile adolescent arterial hypertension in the past predominated.

Conclusions. The highest risk of chronic hypertension is in young men with stable (54.5 %) and labile (41.7 %) juvenile hypertension. This occurs at the age of 30–40 in the form of hypertension. The risk of developing hypertension in adulthood for male adolescents with "high blood pressure" is 21.4 %. The implementation of physical rehabilitation programs is an effective factor in forming adherence to a healthy lifestyle and controlling blood pressure. There is a need to further improve clinical and diagnostic approaches to juvenile hypertension with the development of a single concept of diagnosis in adolescence and young adulthood.

Keywords: hypertension, children, adolescents, medical students, physicians, follow-up.

Current issues in pharmacy and medicine: science and practice. 2025;18(3):326-330

ARTICLE INFO



UDC 616.12-008.331.1-021.3-053.6-036
DOI: 10.14739/2409-2932.2025.3.338571

Current issues in pharmacy and medicine: science and practice. 2025;18(3):326-330

Keywords: hypertension, children, adolescents, medical students, physicians, follow-up.

Received: 25.07.2025 // Revised: 05.09.2025 // Accepted: 23.09.2025

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

Артеріальна гіпертензія (гіпертонія, АГ) – патологічний стан, або хвороба, що характеризується підвищенням системного артеріального тиску (АТ) в результаті порушення комплексних механізмів нейрогуморальної регуляції судинного периферичного опору, серцевого викиду та об'єму крові, що циркулює.

Зафіксовано збільшення систолічного та/або діастолічного артеріального тиску за певних умов, а саме з віком, за наявності надлишкової маси тіла. Встановлено також, що підвищення рівнів частіше відбувається у жінок, зокрема в період менопаузи, при спадковій схильності до хвороби та низькій фізичній активності (гіподинамії), а також виявлено залежність від раси (у представників негроїдної раси).

Актуальність дослідження АГ зумовлена надзвичайною поширеністю цього захворювання серед і дорослих, і дітей, а також обґрунтована тяжкими наслідками хвороби – інвалідністю та передчасною смертю. Загалом на АГ хворіють 15–30 % дорослого населення світу [1]. Наприклад, у США хворі на АГ становлять 20–50 % населення [2], а в Україні – 30–40 % [3]. Під час досліджень за участю дітей віком понад 7 років АГ виявляють у 1,6–19,0 % випадків [4].

Встановлено, що спочатку переважає симптоматична (вторинна) АГ, наприклад, пов'язана з хворобами нирок. При наближенні до підліткового віку у структурі захворюваності починає переважати первинна (есенціальна) АГ, тобто незалежна від конкретних патологічних станів. У майже половини дітей, у котрих встановлено діагноз АГ, через 3–7 років артеріальний тиск не нормалізується, а підвищується [5].

Мета роботи

На засадах довгострокового (тривалістю 15 років) кагмнезу дослідити клінічний перебіг підліткової артеріальної гіпертензії, виявленої у 17-річному віці, для уточнення частоти й умов, за яких формується гіпертонічна хвороба дорослих.

Матеріали і методи дослідження

Дослідження розпочато у 2009 році, тобто його тривалість становить 15 років. Класифікацію первинної АГ, за якою сформували групи спостереження, запропонували представники української педіатричної науки – академік В. Г. Майданник, професори М. В. Хайтович, М. М. Коренев і Л. Ф. Богмат. Класифікація затверджена на III Конгресі педіатрів України в 2006 році [6]. Згідно з нею, розрізняють такі клінічні форми первинної АГ у дітей: лабільна, стабільна (1, 2 ступені залежно від рівня артеріального тиску), гіпертонічна хвороба (без ускладнень чи з такими ускладненнями, як гіпертрофія міокарда, гіпертензивна нефропатія, ретинопатія, церебральна ангіопатія тощо).

Як лабільну АГ визначено клініко-патогенетичну форму первинної АГ, що характеризується нестійким періодичним підвищенням переважно систолічного АТ

у денний час згідно з «офісними» вимірюваннями та/або амбулаторним моніторингом АТ, який здійснювали на приладі Cardio Tens (Угорщина). Згідно з разовими вимірюваннями АТ («офісний» АТ) та завдяки апаратному моніторингу при лабільній АГ у дітей періодично реєструють систолічний АТ, вищий за 95 перцентиль, або нормальний тиск. Індекс часу підвищеного АТ вдень становить більше ніж 25 %, але не перебільшує 60 %.

Як стабільну АГ оцінювали стан із достатньо стійким підвищенням систолічного, іноді діастолічного артеріального тиску вдень, а часто і вночі. При I ступені стабільної АГ при офісних вимірюваннях досить регулярно реєструють підвищення систолічного та/або діастолічного артеріального тиску вище за 95 перцентиль, але нижче ніж 95 перцентиль +10 мм рт. ст., а амбулаторний моніторинг артеріального тиску показує, що індекс часу підвищеного АТ становить більше ніж 60 % на добу.

Стабільну АГ II ступеня визначають, коли регулярно реєструють підвищення систолічного та/або діастолічного артеріального тиску вище за 95 перцентиль на 10 мм рт. ст. та більше, а індекс часу підвищеного артеріального тиску протягом доби становить не менше ніж 80 %. Стабільній АГ II ступеня притаманні гіпертонічні кризи з раптовим підвищенням артеріального тиску та появою значної кількості скарг переважно вегетативного характеру, виникають також ознаки ураження органів-мішеней АГ, насамперед серця з розвитком гіпертрофії лівого шлуночка.

Діагноз гіпертонічної хвороби рекомендовано встановлювати у підлітків, старших за 16 років, коли первинна АГ зберігається протягом більше ніж одного року та за наявності підтвердженого ураження органів-мішеней (лівого шлуночка серця, нирок, церебральних судин і судин сітківки очей).

У 2017 році Американська педіатрична академія уточнила клінічні рекомендації зі скринінгу та контролю підвищеного артеріального тиску у дітей і підлітків. Суттєво змінилися підходи до інтерпретації показників АТ у дітей, що спричинило зміни у діагностиці та виборі лікувальної тактики при артеріальній гіпертензії. Так, термін «передгіпертензія» і в дорослих, і дітей замінено на поняття «високий артеріальний тиск». Обмежено застосовують термін «гіпертензія білого халата» тощо.

У рекомендаціях J. Flinn et al. [7], що видані у 2017 році та якими нині керуються, викладено критерії артеріальної гіпертензії у дітей. Так, у дітей віком від 1 до 13 років як нормальний артеріальний тиск оцінюють такий, що має значення <90 перцентиль, а у дітей віком від 13 років – тиск <120 / 80 мм рт. ст. Як високий АТ для дітей від 1 року життя до 13 років визначають рівень від 90 до 95 перцентиль. Для дітей віком від 13 до 17 років ці показники можуть становити від $\geq 120 / \geq 80$ мм рт. ст. до 129/89 мм рт. ст. Наголошено, що в дітей віком від 13 до 17 років реєстрація показників тиску понад 120/80 мм рт. ст., тобто «високий тиск», може свідчити про ймовірну артеріальну гіпертензію.



Для АГ 1 ступеня тяжкості в дітей віком від 1 до 13 років характерні показники АТ від 95 перцентилля + 10 мм рт. ст. Для дітей віком понад 13 років передбачені коливання рівнів АТ від 130/80 мм рт. ст. до 139/89 мм рт. ст. Для АГ 2 ступеня тяжкості в дітей віком від 1 до 13 років характерні показники АТ вище ніж 99 перцентиль, а для дітей віком понад 13 років рівні АТ становлять $\geq 140/90$ мм рт. ст.

Спираючись на ці дані, зібрали архівну інформацію про підлітків, які в 2009 році пройшли клінічні дослідження у межах програми фізичної реабілітації первинної артеріальної гіпертензії у підлітків віком 17 років. Обрали адреси 68 можливих респондентів, яким на цей час виповнилось 32–35 років. Якщо вони були згодні, провели пряме телефонне інтерв'ю щодо стану їхнього здоров'я. Налагодити спілкування за об'єктивних обставин вдалось лише з 37 (54,4 %) особами, більшість із них – чоловіки ($n = 33$, 89,2 %).

До першої (I) групи осіб із діагностованою у минулому (15 років тому) стабільною первинною АГ 1 ступеня залучено 10 чоловіків і 1 жінку. До II (лабільна АГ) групи залучили 12 осіб – 9 чоловіків і 3 жінок. Зауважимо, що в 6 юнаків із цієї групи у підлітковому віці виявлено ознаки так званої «гіпертензії білого халата», що підтвердили під час амбулаторного моніторингу артеріального тиску. Ще 14 осіб, переважно чоловіків, які у віці 17 років мали так званий «високий артеріальний тиск» з показниками $>120/80$ мм рт. ст., але менше за $130/90$ мм рт. ст., залучено до III групи дослідження.

Особливість дослідження полягала в тому, що контингент обстежених становили медичні працівники. Спочатку це були студенти 1 курсу медичного факультету, а далі 35 (94,6 %) осіб – лікарі різних спеціальностей (двоє респондентів залишили медицину та працюють за іншими спеціальностями). Щодо клінічної характеристики підлітків зазначимо, що переважна більшість обстежених (крім одного юнака) у віці 17 років не мала надлишкової маси тіла або ожиріння.

Усі підлітки пройшли шестимісячний цикл дворазових щотижневих тренувань на велотренажерах, тривалість

занять – 30 хвилин. Це сприяло суттєвому покращенню фізичної працездатності і дало змогу дещо стабілізувати АТ, за даними 8-місячного спостереження після курсу тренувань. Під час виконання програми фізичної реабілітації з підлітками проводили виховну роботу щодо впровадження принципів здорового способу життя. Жоден із них у той час не приймав антигіпертензивні препарати.

Результати

У віддалений період, який за тривалістю становив 15 років, у залучених до катамнестичного дослідження чоловіків і жінок одержані дані про показники АТ, скарги та необхідність лікування, які й відповідали особливостям перебігу артеріальної гіпертензії, що почалася у підлітковому віці.

Шість з одинадцятьох чоловіків I групи (порівняльний аналіз часток наведено на *рис. 1*) визнають себе хворими на гіпертонічну хворобу другого ступеня, мають ознаки гіпертрофії лівого шлуночка, приймають антигіпертензивні препарати. З-поміж 12 представників II клінічної групи п'ятеро чоловіків під час збору катамнезу підтвердили ознаки діагностованої гіпертонічної хвороби, як і хворі чоловіки з I групи. Серед 14 обстежених із III клінічної групи (13 чоловіків та 1 жінка) гіпертонічну хворобу діагностовано в трьох чоловіків.

Отже, у субпопуляції молодих чоловіків і жінок, які у віці 17 років мали підвищений АТ, у 14 (37,8 %) осіб (переважно чоловіків) у дорослому віці виникла гіпертонічна хвороба.

Зібрано дані, що характеризують спосіб життя респондентів катамнестичного інтерв'ю. Так, 7 із 11 респондентів I групи, 6 із 12 – II, та 7 із 14 осіб із III групи оцінили свій спосіб життя як здоровий, особливо враховуючи спроби уникнути негативного впливу на рівень АТ. Про куріння тютюну повідомили 6 (14,3 %) респондентів. Про систематичні заняття спортом і медичним фітнесом повідомили 18 (48,6 %) обстежених, частота у групах зівставна. Найчастіше пацієнти з гіпертонічною хворобою, як і ті, хто на цей час позбувся підвищеного АТ, на

час опитування постійно займалися на велотренажері, біговій доріжці та в плавальному басейні. Цей вибір, можливо, був наслідком досвіду, здобутого під час виконання відновлювальної програми з фізичної реабілітації у підлітковому віці.

Обговорення

Стабільна, як і лабільна артеріальна гіпертензія (за класифікацією 2006 року [6]), враховуючи випадки «гіпертензії білого халата», виявлені в підлітковому віці, становлять майже 50 % ризик хронізації з переходом у гіпертонічну хворобу в дорослому віці. Юнаки порівняно з дівчатами мають підвищений ризик раннього розвитку хвороби у віці 18–39 років. Ці дані підтверджено у результаті досліджень Y. Zyung, A. E. Mogan [8] та Y. Ostchega et al. [9]. Відносно менший ризик (майже 20 %) мають підлітки, у яких визначено так званий «високий (нормальний) АТ», тобто тиск, вищий за 120/80 мм рт. ст. (90 перцентиль для віку 13–17 років), але менший за 130/90 мм рт. ст.

Оцінити вплив запровадженої підліткам у минулому програми фізичної реабілітації – медичного фітнесу з використанням велотренажера – на рівень АТ на час збирання катамнезу є складним внаслідок невеликого обсягу одержаної інформації та значний проміжок часу, що минув. Втім, набуті молодими людьми навички сприяли формуванню прихильності до занять фізичною культурою і спортом, відмові від шкідливих звичок. Певну позитивну роль відіграло те, що майже половина респондентів задекларували свою прихильність до здорового способу життя, а саме підтримання рухової активності, хоча це все ж не призвело до повного подолання реалізації ризику гіпертонічної хвороби.

За даними 15-річного катамнезу цільової групи медичних працівників, у яких у підлітковому віці зафіксовано підвищений артеріальний тиск, після досягнення 34–35 років гіпертонічну хворобу діагностовано у 37,8 % респондентів катамнестичного дослідження. Цей показник значно вищий за відповідний загальний популяційний показник для осіб віком 18–39 років, який становить 7,3 % (95 % СІ 6,2–8,5 %) [8].

Обмежена кількість спостережень, пов'язана з технічними труднощами виконання довгострокових катамнестичних досліджень, не дає змоги відповісти на питання про те, у яких саме підлітків із підвищеним артеріальним тиском у молодому віці виникне гіпертонічна хвороба, та коли, з якою інтенсивністю необхідно починати медикаментозне лікування. Зрозуміло одне: підлітки з будь-якими проявами підвищеного артеріального тиску потребують медичної реабілітації.

Висновки

1. Найвищий ризик хронізації у віці 30–40 років, а саме розвитку гіпертонічної хвороби мають юнаки зі стабільною (54,5 %) та лабільною (41,7 %) юнацькою АГ. Ризик розвитку гіпертонічної хвороби у дорослому віці для підлітків чоловічої статі з «високим АТ» становить 21,4 %.

2. Виконання програм фізичної реабілітації, під час яких підліткам детально роз'яснюють необхідність підтримання рухової активності та відмови від шкідливих звичок, є дієвим фактором формування прихильності до здорового способу життя та контролю рівня артеріального тиску.

Перспективи подальших досліджень полягають у продовженні роботи з удосконалення клініко-діагностичних підходів до юнацької артеріальної гіпертензії з розробленням єдиної концепції діагностики у підлітковому та молодому віці.

Етичне схвалення

Усі процедури, які виконали під час дослідження, відповідали чинним етичним стандартам щодо клінічної практики, нормам Гельсінської декларації 1964 р. з поправками та «Загальної декларації про біоетику та права людини (ЮНЕСКО)», а також законодавству України. Дослідження схвалено Комісією з питань біоетики Запорізького державного медико-фармацевтичного університету (протокол від 29 серпня 2025 р. № 9). Усі учасники надали письмову інформовану згоду на участь.

Фінансування

Дослідження здійснено без фінансової підтримки.

Конфлікт інтересів: відсутній.

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

Відомості про авторів:

Іванько О. Г., д-р мед. наук, професор, зав. каф. пропедевтики дитячих хвороб, Запорізький державний медико-фармацевтичний університет, Україна.

ORCID ID: 0000-0001-7655-5529

Пацера М. В., канд. мед. наук, доцент каф. пропедевтики дитячих хвороб, Запорізький державний медико-фармацевтичний університет, Україна.

ORCID ID: 0000-0003-2649-1533

Соляник О. В., канд. мед. наук, асистент каф. пропедевтики дитячих хвороб, Запорізький державний медико-фармацевтичний університет, Україна.

ORCID ID: 0000-0002-2397-3898

Information about the authors:

Ivanko O. H., MD, PhD, DSc, Professor, Head of the Department of Propaedeutics of Children Diseases, Zaporizhzhia State Medical and Pharmaceutical University, Ukraine.

Patsera M. V., MD, PhD, Associate Professor of the Department of Propaedeutics of Children Diseases, Zaporizhzhia State Medical and Pharmaceutical University, Ukraine.

Soliannyk O. V., MD, PhD, Assistant of the Department of Propaedeutics of Children Diseases, Zaporizhzhia State Medical and Pharmaceutical University, Ukraine.



Олег Іванько (Oleh Ivanko)
iog@ukr.net

References

- Guideline for the pharmacological treatment of hypertension in adults. Geneva: World Health Organization; 2021. Licence: CC BY-NC-SA 3.0 IGO. Available from: <https://iris.who.int/server/api/core/bitstreams/f062769d-f075-4a00-87af-0a2106e0bd04/content>
- Martin SS, Aday AW, Almarzooq ZI, Anderson CA, Arora P, Avery CL, et al. 2024 Heart Disease and Stroke Statistics: A Report of US and Global Data From the American Heart Association. Circulation.

- 2024;149(8):e347-e913. doi: [10.1161/CIR.0000000000001209](https://doi.org/10.1161/CIR.0000000000001209). Erratum in: *Circulation*. 2024;149(19):e1164. doi: [10.1161/CIR.0000000000001247](https://doi.org/10.1161/CIR.0000000000001247). Erratum in: *Circulation*. 2025;151(25):e1095. doi: [10.1161/CIR.0000000000001344](https://doi.org/10.1161/CIR.0000000000001344)
3. Ministry of Health of Ukraine. Unifikovanyi klinichniy protokol pervynnoi ta spetsializovanoi medychnoi dopomohy hipertonična khvoroba (arterialna hipertenzia) [Unified clinical protocol for primary and specialized medical care for hypertension (arterial hypertension)]. Order dated 2024 Sep 12, no. 1581. Available from: https://www.dec.gov.ua/wp-content/uploads/2024/09/ykpmid_1581_12092024_dod.pdf
 4. Tovma AV. [Improvement of diagnosis and prediction of the development of left ventricular remodeling in adolescents with primary hypertension] [dissertation on the Internet]. Zaporizhzhia: Zaporizhzhia State Medical University; 2020 [cited 2025 Sep 11]. Available from: <https://nrat.ukrintei.ua/en/searchdoc/0420U101372/>
 5. Koreniev MM, Bohmat LF, Nikonova VV, Nosova, EM. Likuvannia ta profilaktyka formuvannia uskladnen u pidlitkiv iz arterialnoi hipertenziei (Metodychni rekomendatsii) [Treatment and prevention of complications in adolescents with arterial hypertension (methodological recommendations)]. Kyiv; 2009. Ukrainian.
 6. Maidannyk VH, Khaitovych MV. Arterialna hipertenzia u ditei: diagnostyka ta likuvannia [Arterial hypertension in children: diagnosis and treatment]. *Vnutrishnia medytsyna*. 2008;(3):13-20. Ukrainian. Available from: <http://www.mif-ua.com/archive/article/4672>
 7. Flynn JT, Kaelber DC, Baker-Smith CM, Blowey D, Carroll AE, Daniels SR, et al. Clinical Practice Guideline for Screening and Management of High Blood Pressure in Children and Adolescents. *Pediatrics*. 2017;140(3):e20171904. doi: [10.1542/peds.2017-1904](https://doi.org/10.1542/peds.2017-1904). Erratum in: *Pediatrics*. 2017;140(6):e20173035. doi: [10.1542/peds.2017-3035](https://doi.org/10.1542/peds.2017-3035). Erratum in: *Pediatrics*. 2018;142(3):e20181739. doi: [10.1542/peds.2018-1739](https://doi.org/10.1542/peds.2018-1739)
 8. Zhang Y, Moran AE. Trends in the Prevalence, Awareness, Treatment, and Control of Hypertension Among Young Adults in the United States, 1999 to 2014. *Hypertension*. 2017;70(4):736-42. doi: [10.1161/HYPERTENSIONAHA.117.09801](https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.117.09801)
 9. Ostchega Y, Fryar CD, Nwankwo T, Nguyen DT. Hypertension Prevalence Among Adults Aged 18 and Over: United States, 2017-2018. *NCHS Data Brief*. 2020;(364):1-8.



Вивчення поінформованості та ставлення до вакцинації в контексті професійної підготовки майбутніх фармацевтів

I. В. Бушуєва^{1,B,C,F}, А. М. Кричківська^{2,A,B,C,D,F}, О. Ф. Кучмістова^{3,A,C,D,E,F}, О. І. Лопатинська^{4,B,C}, Р. Т. Конечна^{5,B,C,E}, О. П. Шматенко^{6,B,C}, О. І. Хоменко^{5,B,C}, О. І. Майборода^{6,B,C}

¹Запорізький державний медико-фармацевтичний університет, Україна, ²Національний університет «Львівська політехніка», Україна,

³Українська військово-медична академія, м. Київ, Україна, ⁴Державне некомерційне підприємство «Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького», Україна, ⁵Вищий приватний навчальний заклад «Львівський медичний університет», Україна,

⁶Національний університет харчових технологій, м. Київ, Україна

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

Мета роботи – здійснити порівняльний аналіз ставлення здобувачів вищої освіти за спеціальностями «Фармація», «Біотехнологія та біоінженерія» другого (магістерського) та третього (доктор філософії) рівнів у різних країнах світу (зокрема в Україні) до процедури вакцинації дітей і дорослих.

Матеріали і методи. Методи дослідження включали анонімне опитування за допомогою розробленої авторами е-анкети (20 запитань), порівняльний аналіз, методи статистики та моделювання. Матеріал для дослідження – відповіді респондентів на запитання е-анкети.

Результати. Вивчено узагальнений профіль респондентів. Встановлено, що в обох дослідних групах, поділених за ознакою країни походження, більшість опитаних (≈60 %) – жінки віком 17–21 рік (94 % респондентів з України, 50 % іноземців). Абсолютна більшість вітчизняних студентів (78,2 %) – із сільської місцевості. Ранжування респондентів за статусом батьківства очевидне, зважаючи на ранній віковий ценз: лише 1,2 % респондентів-українців і 10,0 % іноземців мали дітей або повідомили про вагітність. Встановлено, що ухвалення рішення щодо згоди / відмови від вакцинації – свідомий вибір переважної більшості студентів з обох груп дослідження. Так, іноземці вступають до закладів вищої освіти майже повністю вакцинованими від COVID-19 (95,0 %), високим є цей показник і для вітчизняних респондентів (74,3 %). Більшість опитаних віддавала перевагу вакцині Pfizer-BioNTech, і на період deadline майже 58 % іноземних респондентів були вакциновані втретє (показник для українських респондентів становив майже 4 %). Результати порівняльного аналізу щодо обізнаності, переконань і відповідних рішень респондентів у майбутньому, які будуть ухвалені щодо вакцинації власних дітей, значно різняться у респондентів з обох груп дослідження. Повна готовність іноземців (100,0 %) до вакцинації власних дітей за календарем щеплень контрастує з невпевненістю (6,5 %) та переконаною відмовою щодо вакцинації (3,0 %) майбутніх вітчизняних фахівців фармацевтичних спеціальностей.

Висновки. Подано результати порівняльного аналізу розподілу відповідей респондентів щодо процедури вакцинації загалом і вакцинації проти інфекції, викликаній вірусом SARS-CoV-2, зокрема встановлених з використанням кількісно-якісних методів. Згідно з результатами дослідження, більшість респондентів визначили додаткові знання щодо вакцин і процедури вакцинації, якщо вона здійснена професійно, як важливі, і тому доцільними є зміни в навчально-освітньому процесі підготовки фармацевтів і біотехнологів названих освітньо-кваліфікаційних рівнів.

Ключові слова: вакцинація, поінформованість, респонденти, фармація, біоінженерія, освітні компоненти, анонімне опитування (е-анкетування).

Актуальні питання фармацевтичної і медичної науки та практики. 2025. Т. 18, № 3(49). С. 331-340

Studying awareness and attitude to vaccination in the context of professional training of future pharmacists

I. V. Bushuieva, A. M. Krychkovska, O. F. Kuchmistova, O. I. Lopatynska, R. T. Konechna, O. P. Shmatenko, O. I. Khomenko, O. I. Mayboroda

The aim of the work is to conduct a comparative analysis of the attitude of higher education applicants in the specialties "Pharmacy", "Biotechnology and Bioengineering" of the second (master's) and third (doctor of philosophy) levels in different countries of the world (including Ukraine) towards the vaccination procedure for children and adults.

Materials and methods. The research methods were an anonymous survey using the E-survey, developed by the authors (20 questions), comparative analysis, statistical methods, and modeling. The research material is the respondents' answers to the E-survey questions.

ARTICLE INFO



UDC 378.017:615.371]-047.22:615.15-057.87

DOI: 10.14739/2409-2932.2025.3.330546

Current issues in pharmacy and medicine: science and practice. 2025;18(3):331-340

Keywords: vaccination, awareness, respondents, pharmacy, bioengineering, educational components, anonymous survey (E-Anquet).

Received: 23.05.2025 // Revised: 21.07.2025 // Accepted: 04.08.2025

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

Results. The generalized profile of the respondents has been studied. It was found that in both experimental groups, most of the respondents ($\approx 60\%$) were young female people 17–21 years old (94.0 % of Ukrainian and 50.0 % of residents of other countries). The vast majority of domestic students (78.2 %) were originally from peasant families. The ranking of respondents by parental status was quite expected on the basis of their early age qualification. Only 1.2 % of Ukrainian respondents and 10.0 % of foreigners had children or reported pregnancy. It turned out that the decision of consent/refusal of vaccination was a conscious choice of the vast majority of students of both experimental groups. Thus, foreigners enter the ranks of students almost completely vaccinated from the COVID-19 (95.0 %), this indicator is also high for domestic respondents (74.3 %). Most of the respondents preferred the Pfizer-BioNTech vaccine, with almost 58 % of foreign respondents during the Deadline period (the indicator for Ukrainian respondents was approximately 4 %). A comparative analysis of the study on awareness, beliefs and relevant decisions of the respondents in the future, which will be made by them, differ significantly in representatives of different experimental groups. The full readiness of foreigners (100.0 %) for vaccination of their own children according to the vaccination calendar contracts with uncertainty (6.5 %) and a convinced refusal of vaccination (3.0 %) of future domestic specialists of pharmaceutical specialties.

Conclusions. The results of a comparative analysis of the distribution of respondents' answers to the vaccination procedure and vaccination against SARS-CoV-2 in particular by quantitative-quality methods are presented. The recognition of the need for the vast majority of respondents for additional knowledge about vaccines and vaccination procedures under the conditions of its professional conduct, a comparative analysis of this problem in general indicates the need for certain changes in the educational and educational process of preparation of pharmacists and biotechnologists of these educational and qualification levels.

Keywords: vaccination, awareness, respondents, pharmacy, bioengineering, educational components, anonymous survey (E-Anquet).

Current issues in pharmacy and medicine: science and practice. 2025;18(3):331-340

Вакцинація (vaccination) – важливий компонент фундаментального права на здоров'я. Сьогоднішній вибір молоді суттєво впливає не лише на якість їхнього життя та життя дітей, але й стосується широкого кола оточуючих. За даними ВООЗ, вакцинація щороку рятує 2–3 млн людей у всьому світі від небезпечних хвороб.

Пандемія респіраторного захворювання, спричиненого коронавірусом SARS-CoV-2 (coronavirus disease, COVID-19), завдала руйнівного впливу на процес глобалізації та міжнародні зв'язки, стала надскладним випробуванням для систем охорони здоров'я країн світу після 1918–1920 рр., коли була пандемія іспанського грипу (Spanish flu) [1]. Станом на 13 квітня 2024 року у 229 країнах реєстрували випадки COVID-19, загалом інфіковано понад 704,75 млн осіб, з них 1–2 % випадків летальні [2]. У рекордно швидкі терміни фахівцями з різних країн розроблено понад 170 видів вакцин проти SARS-CoV-2 [3].

Пандемія COVID-19 вкотре порушила у суспільстві питання щодо доцільності вакцинування, адже ставлення до імунізації у суспільстві завжди було неоднозначним. З початком повномасштабного вторгнення російської федерації на територію України у 2022 році питання щодо вакцинації набуло особливої актуальності, зокрема для особового складу військових, добровольців і цивільного населення. Як свідчить історичний досвід, війни завжди супроводжувалися поширенням епідемій і пандемій, крім того, високою є загроза застосування бактеріологічної зброї. У зв'язку з можливими ризиками погіршення епідеміологічної ситуації виникає необхідність в екстреній профілактиці особливо небезпечних інфекційних хвороб, адже забезпечення санітарно-епідемічного благополуччя населення – один із критеріїв національної безпеки України [4].

Згідно з висновками V. V. Horodovenko et al., імунізація є важливою складовою фундаментального права на здоров'я. У міжнародних нормативно-правових актах щодо регулювання прав людини, зокрема права на здоров'я, не наведено однозначної позиції щодо того, чим є вакцина-

ція – правом чи обов'язком людини. Однак ускладнення епідеміологічної ситуації в низці країн світу призвело до запровадження обов'язкового щеплення і для окремих груп (Франція, Греція, Україна), і для всього населення (Таджикистан, Туркменістан) [5].

Окремо вивчають питання щодо доцільності вакцинування дітей. Згідно з результатами досліджень, у загальній популяції хворих на coronavirus disease діти становили лише 1–2 %. 3-поміж обстежених дитячого та підліткового віку, які мали позитивні результати тесту на SARS-CoV-2, майже 90 % мали безсимптомний перебіг або помірні клінічні прояви. Разом із тим, не виключено ризик тяжкого перебігу COVID-19, особливо в пацієнтів із груп ризику [6]. Загалом понад 100 країн світу позитивно вирішили питання щодо доцільності щеплення від coronavirus disease осіб дитячого віку. Так, вакциною Comirnaty від Pfizer-BioNTech (з доведеною безпекою і ефективністю) дітей щеплять у США, Канаді, Австралії, Японії, Великій Британії, усіх країнах ЄС. У США з кінця 2021 року дозволено вакцинувати дітей віком 5–11 років, а Індонезія схвалила китайську вакцину від коронавірусу Sinovac Biotech для вакцинації дітей віком від 6 до 11 років [7]. Якщо раніше, до 2021 року, в Україні вакцинували дітей лише із тяжкими супутніми захворюваннями, а також тих, хто виїжджав за кордон, то зараз зробити щеплення можуть усі, хто має таке бажання [8].

Майже в усіх країнах світу розроблено календар щеплень для дітей і підлітків, який не є уніфікованим, оскільки чинники та загрози захворювань різняться географічно. Певні захворювання, наприклад туберкульоз, становлять загрозу для переважної більшості країн і є об'єктом різних досліджень [9].

Батьки мають законне право відмовитись від планової вакцинації за календарем щеплень, однак при цьому мають реально оцінювати можливі ризики та наслідки і для здоров'я своєї дитини, і для її соціального розвитку. Кожна родина має ухвалити відповідальне зважене рішення, і вибір постає саме перед батьками.

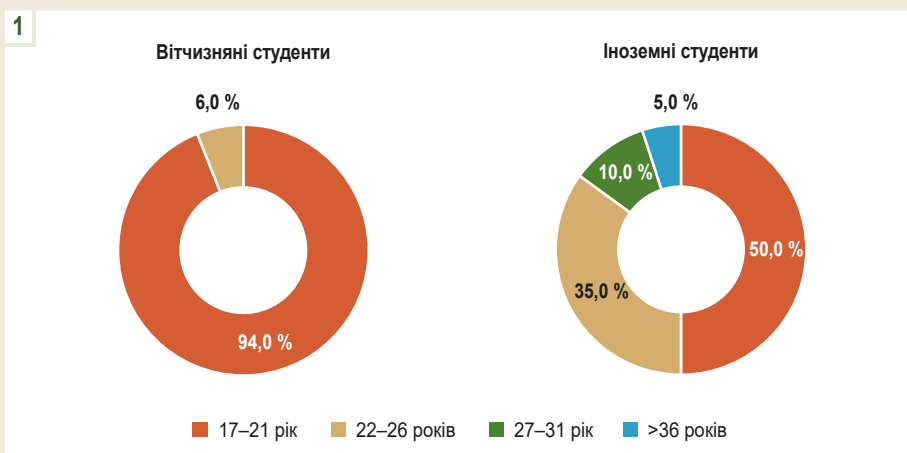


Рис. 1. Вікова структура групи респондентів.

Зважаючи на наведені факти, доцільним вважаємо вивчити ставлення здобувачів вищої освіти з фармації та фармацевтичної біотехнології щодо процедури вакцинації, у тому числі й вакцинації власних дітей (які вже народилися та майбутніх).

Мета роботи

Здійснити порівняльний аналіз ставлення здобувачів вищої освіти за спеціальностями «Фармація», «Біотехнологія та біоінженерія» другого (магістерського) та третього (доктор філософії) рівнів у різних країнах світу (зокрема в Україні) до процедури вакцинації дітей і дорослих.

Матеріали і методи дослідження

Під час дослідження використали такі методи, як анонімне опитування за допомогою розробленої авторами електронної анкети (е-анкети), порівняльний аналіз, методи статистики та моделювання. Об'єкт дослідження – відповіді учасників (респондентів, інформантів) на запитання е-анкети. Результати опитування зафіксували й статистично опрацювали за допомогою програм Statistica 13.0 та Microsoft Excel 2016.

Усі респонденти надали письмову інформовану згоду на участь у дослідженні та публікацію анонімізованих даних, отриманих під час нього, відповідно до Закону України «Про захист персональних даних». Комісія з питань біоетики Запорізького державного медико-фармацевтичного університету розглянула матеріали, наведені у статті, та постановила, що дотримано всіх норм щодо біоетики під час медичних досліджень, здійснених за участю людини (протокол від 15.05.2025 р. № 6).

Анкетування відбулося в онлайн-форматі серед студентів III–IV курсів і аспірантів / ад'юнктів як споживачів освітніх послуг (надалі використовуватимемо узагальнену назву «студенти») із шести провідних закладів вищої освіти (ЗВО): Національного університету «Львівська політехніка», ДНП «Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького, ВПНЗ «Львівський

медичний університет», Української військово-медичної академії, Запорізького державного медико-фармацевтичного університету та Національного університету харчових технологій.

За е-анкету, яку колективно розробили автори, опитування здійснили паралельно упродовж пів року (з 15 серпня 2023 року до 15 лютого 2024 року). Під час анкетування надіслали 400 анкет, отримали 293 відповіді. Поділ респондентів за ознакою країни народження: 196 – вітчизняні, 97 – іноземні (співвідношення 2:1).

За результатами застосування операційної системи опрацювання даних, що отримані під час опитування, цю вибірку визначено як репрезентативну, а зв'язки достовірними, оскільки не було будь-якого зовнішнього впливу.

Результати

На початковому етапі на підставі анкетування складено узагальнений профіль респондентів: стать, вік, країна проживання / населений пункт, батьківський статус. Переважна більшість опитаних – дівчата та молоді жінки (62 % – українки, 58 % – жительки інших країн); розподіл за статтю у групах дослідження зівставний. За даними, що наведено на рис. 1, вікова структура іноземних студентів-респондентів ширша. Ранжування респондентів за віковою шкалою показало, що більшість становила молодь віком до 21 року і серед українців, і з-поміж іноземців (94 % і 50 % відповідно).

Часто отримані результати наочно засвідчували певні тенденції за окремими аспектами, зокрема за відмінностями різних культур, ставленням до освіти, економічною ситуацією в різних країнах світу. Так, вивчення освітнього статусу респондентів дало змогу виявити цікаву тенденцію серед осіб третього (освітньо-наукового) рівня навчання [10]. Під час анкетування респонденти чітко визначали свій освітній статус: переважна більшість здобувачів ступеня доктора філософії вважали себе студентами (100 % вітчизняних аспірантів / ад'юнктів і 85 % іноземних).

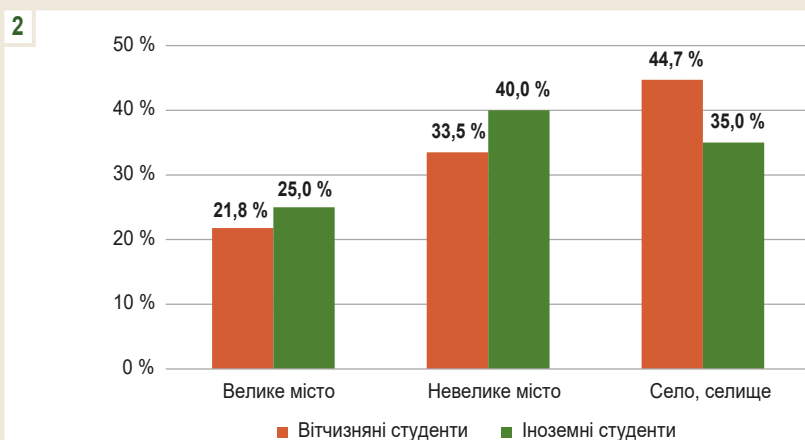


Рис. 2. Місце проживання (населений пункт) респондентів у дитинстві.

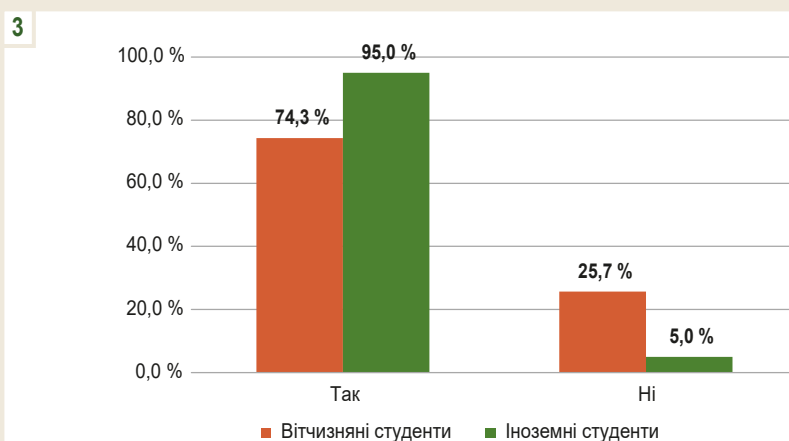


Рис. 3. Структура відповідей респондентів щодо вакцинації від COVID-19.

На наступному етапі вивчали розподіл респондентів щодо країни проживання у дитинстві та відповідного населеного пункту (рис. 2, табл. 1). Встановили, що свої дитячі роки іноземні учасники анкетування провели переважно на території Польщі (45 %) чи Франції (30 %). Аналіз величини населеного пункту проживання респондентів у дитинстві вважаємо важливим, беручи до уваги якість здобутої середньої освіти, рівень соціокультурних наслідкових і поведінкових стереотипів. За даними рис. 2, абсолютна більшість вітчизняних студентів (78,2 %) – вихідці із сільської місцевості чи провели дитячі роки у невеликих містах.

Вивчення питання щодо наявності календаря щеплень у країні проживання в дитинстві та отримані результати показали дещо меншу обізнаність українських студентів, хоча це майбутні фахівці у сфері охорони здоров'я. Не почути і не зацікавитись питаннями щодо вакцинації, навчаючись у профільних ЗВО, просто неможливо, оскільки його різні аспекти викладено в низці компонент освітніх програм (за напрямками: мікробіологія, фізіологія, патологічна фізіологія, фармакологія, фармакотерапія, імунологія, технологія лікарських препаратів із

природної сировини, біотехнологія тощо). Втім відсоток вітчизняних студентів, які відповіли «Ні» (3,5 %) або «Не знаю» (0,6 %), низький і дає підстави зробити висновок про необхідність впровадження до навчального процесу окремої освітньої компоненти або акцентування уваги на питаннях щодо вакцинації під час вивчення названих дисциплін.

Під час анкетування вивчали питання щодо країни проживання респондентів не лише у дитячі роки, але й станом на сьогодні. За даними, що наведені в таблиці 1, більшість іноземних респондентів і в дитинстві, і в дорослому віці проживали на території Франції та Польщі.

Наступний блок запитань присвячено вакцинації від SARS-CoV-2, кількості щеплень, вибору певного виду вакцини тощо. На рис. 3 наведено розподіл відповідей опитаних щодо вакцинації від COVID-19. Визначено тенденцію, за якою представники інших країн вступають до ЗВО майже повністю вакцинованими від цього небезпечного респіраторного захворювання (95 %).

У таблицях 2, 3 наведено відомості щодо причин відмови респондентів від вакцинації від COVID-19 та їхньої поведінкової мотивації до позитивного рішення.

Таблиця 1. Країна проживання респондентів станом на сьогодні

Назва країни проживання	Студенти			
	вітчизняні		іноземні	
	у дорослому віці	у дитинстві	у дорослому віці	у дитинстві
Україна	93,5 %	100,0 %	–	5,0 %
Польща	2,9 %	–	47,1 %	45,0 %
Франція	0,6 %	–	47,1 %	30,0 %
Бельгія	0,6 %	–	–	–
Чехія	0,6 %	–	–	–
Швейцарія	0,6 %	–	–	–
Шотландія	0,6 %	–	–	–
Німеччина	0,6 %	–	–	–
Марокко	–	–	5,8 %	10,0 %
Іспанія	–	–	–	10,0 %

Таблиця 2. Структура відповідей респондентів щодо причин відмови вакцинуватися від COVID-19

Причини відмови	Студенти	
	вітчизняні	іноземні
Свідома відмова	84,1 %	100,0 %
Релігійні переконання	–	–
Протипоказання за станом здоров'я	–	–
Перехворів на COVID-19 менше ніж 2 місяці тому	15,9 %	–

Таблиця 3. Поділ респондентів щодо причин і мотивації згоди та ухвалення рішення вакцинуватись проти COVID-19

Причини згоди	Студенти	
	вітчизняні	іноземні
Дбаю про своє здоров'я, це мій свідомий вибір	63,0 %	68,4 %
Вимога сучасності, без якої неможливим є життя в соціумі	36,2 %	31,6 %
За наполегливою рекомендацією рідних (батьків)	–	–
За рекомендацією лікаря	0,8 %	–

До 15.02.2023 року, коли було завершено опитування, що тривало пів року, переважна більшість вітчизняних студентів була вакцинована вдруге (90,6 %), втретє вакциновані лише 3,9 % респондентів. Щодо іноземних студентів, то на цей час 57,9 % вже були вакциновані втретє.

В анкеті для опитування студентів запропоновано п'ять вакцин певного спрямування, представлених на світовому фармацевтичному ринку. За даними, що наведено на рис. 4, переважна більшість вітчизняних та іноземних респондентів щеплені вакциною Pfizer-BioNTech – 61,4 % і 85,0 % відповідно.

На наступному етапі анкетування досліджували факт проведення планової вакцинації респондентам у дитячому віці відповідно до календаря профілактичних щеплень у їхніх рідних країнах. Кількість відповідей вітчизняних респондентів, які не мали точних відомостей щодо ще-

плень, проведених у дитинстві, вдвічі переважає кількість відповідей опитаних іноземців (рис. 5).

Відповіді щодо причин, з яких вакцинація не була проведена в дитячому віці, кардинально різняться у групах дослідження. Так, іноземні студенти основним чинником, чому щеплення не проведено, впевнено називають відсутність у країні проживання в ті часи безоплатних вакцин (100 %), а вітчизняні студенти посилаються на переконання батьків (50 %).

Наведені й обрані вітчизняними респондентами аргументи відмови від вакцинації у дитячому віці (можливі ускладнення вроджених захворювань, непереносність щеплень) також свідчать про некоректне ставлення до процесу вакцинації, яке є доволі поширеним в Україні та склалося під впливом соціокультурних факторів і традицій. Тому аналіз реальних побічних реакцій, що виникли

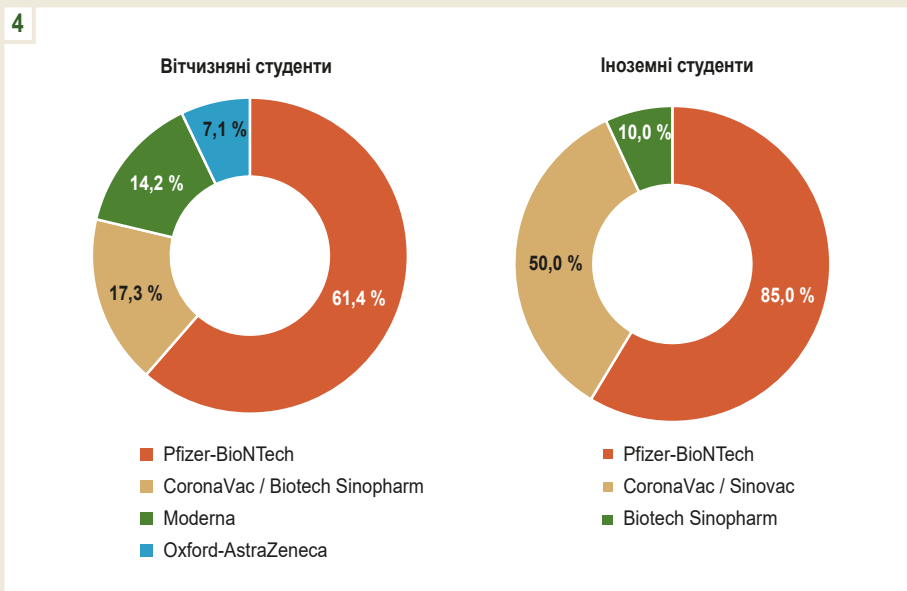


Рис. 4. Структура відповідей респондентів щодо виду вакцини, якою щеплені опитані.

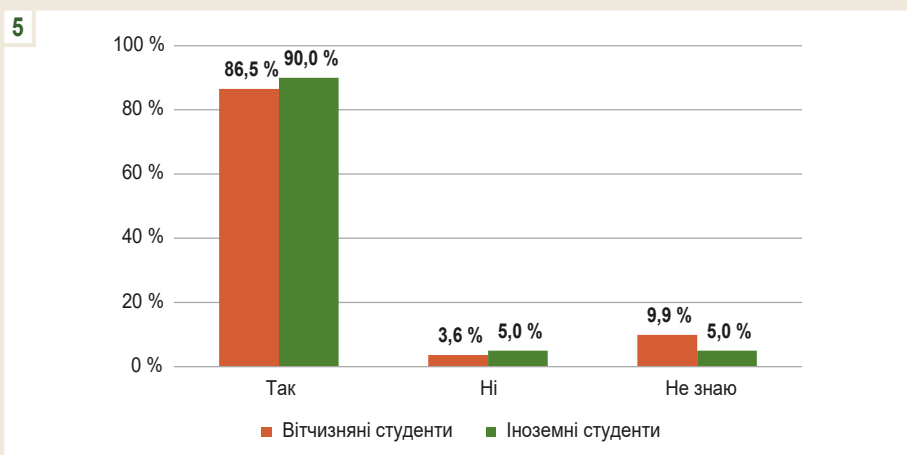


Рис. 5. Структура відповідей респондентів щодо планових вакцинацій у дитячому віці за календарем щеплень певної країни.

після вакцинації, став предметом наступного запитання до респондентів. Очікувано, переважна більшість вітчизняних та іноземних студентів не мали виражених побічних реакцій після щеплення. Співвідношення відповідей, за якими побічні реакції не розвинулися, та вказівок на виникнення таких реакцій після вакцинації можна подати як 10:1 та майже 12:1 відповідно за групами дослідження.

Розроблена анкета мала на меті в тому числі й оцінити складність негативних наслідків вакцинації, якщо вони були. Встановили, що відповіді учасників анкетування із груп дослідження на це питання суттєво відрізняються (рис. 6).

На підставі відповідей вітчизняних респондентів визначено дві головні причини виникнення побічних реакцій. По-перше, це можлива низька якість вакцин і незадовільний огляд дітей перед плановою вакцинацією. По-друге, недотримання дільничним (на той час ще не сімейним) педіатром поліклініки рекомендованих застережень під

час оцінювання стану дитини та надання дозволу на вакцинацію протягом огляду.

Перша частина розробленої анкети містила запитання, що стосувались вакцинації безпосередньо самих інформантів, а друга, умисно не відділена та не позначена, включала запитання щодо думок, переконань, можливих дій опитаних щодо їхніх дітей (тих, що вже народилися, чи майбутніх). Відповідно, встановлено статус батьківства респондентів. Зважаючи на молодий вік опитаних, переважна більшість на час анкетування не були батьками. Вивчення питання щодо майбутньої вакцинації власних дітей (тих, що вже народилися, чи майбутніх) за календарем щеплень дало змогу визначити певні соціокультурні особливості або ментальність майбутніх фахівців, які безпосередньо працюватимуть у сфері охорони здоров'я та медичного обслуговування.

Якщо би в опитуванні взяли участь представники різних професій, то одержаний результат, а саме 6,5 %

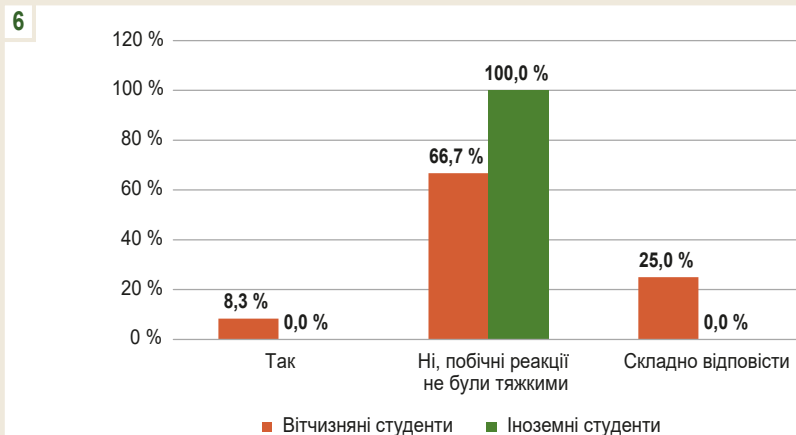


Рис. 6. Структура відповідей респондентів щодо виникнення побічних реакцій або тяжких наслідків після планової вакцинації.

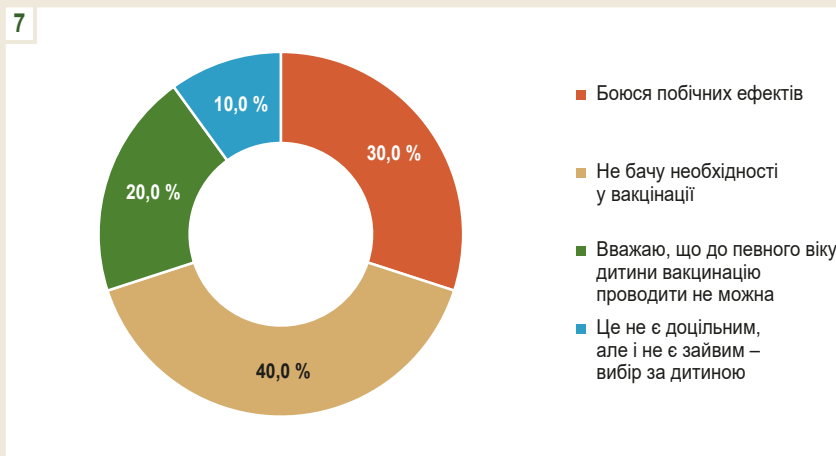


Рис. 7. Структура відповідей вітчизняних респондентів щодо основних причин відмови від вакцинації власних дітей.

тих, хто не бажає вакцинувати власних дітей, міг би бути очікуваним. Однак такий високий відсоток, зафіксований серед опитаних фармацевтів і біотехнологів-фармацевтів, може спричинити вплив їхніх особистих переконань на оточуючих у професійному середовищі. Припускаємо, що професіонали галузі у майбутньому будуть займатися викладацькою діяльністю та завуальовано доноситимуть свої переконання студентській аудиторії.

Надалі проаналізували й узагальнили причини відмови українських студентів від вакцинації власних дітей у майбутньому. За даними, що наведені на рис. 7, більшість опитаних не були переконані в необхідності щеплення (40 %).

Аналіз відповідей респондентів з обох груп дослідження на запитання анкети про те, як вони оцінюють поінформованість щодо переваг вакцинації, виявилися для дослідників доволі неочікуваними. Згідно з результатами опитування, 7 % вітчизняних інформантів вважають себе непоінформованими, а іноземні студенти, які масово є прихильниками вакцинації власних дітей (100 %), не очікувано також оцінили власні знання щодо процедури щеплення як недостатні (10 %). Це також свідчить про

необхідність розширення, деталізації цього питання в освітньому процесі, його відокремлення та вивчення у компонентах професійних програм ЗВО. Узагальнення результатів анкетування з ранжування джерел інформації про щеплення (рис. 8) підтвердило цю тезу, оскільки навчальний заклад становить лише 2,4 %.

Готовність респондентів дати дозвіл на вакцинації власної дитини за умови надання детальної, достовірної інформації про вакцину та аналіз відповідей щодо наслідків для дитини, яка не має щеплення, при спалаху інфекції наведено на рис. 9, 10 відповідно. Зрозумілим є розподіл іноземних студентів, якщо звернути увагу на питання щодо їхнього статусу батьківства. Імовірно, оскільки вони молоді та не мають власних дітей, більшість із цих респондентів раніше не замислювались над питаннями доцільності щеплення в дитячому віці. Відповіді вітчизняних студентів дали змогу припустити, що переконаних противників вакцинації лише 3 %.

На завершальному етапі опитування вивчено готовність студентів з обох груп дослідження спілкуватися з медичним / фармацевтичним працівником для належного інформування про вакцинацію. Зауважимо, що необхідність

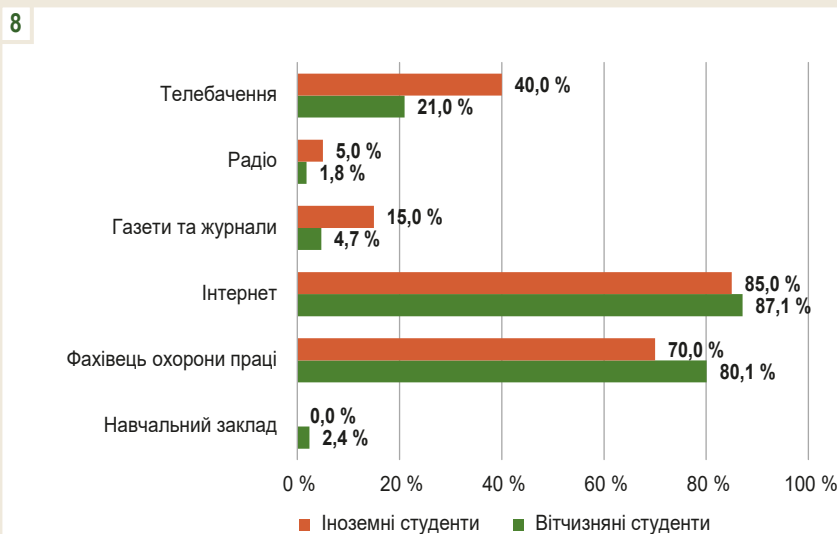


Рис. 8. Структура відповідей респондентів щодо основних джерел інформації про вакцинацію.

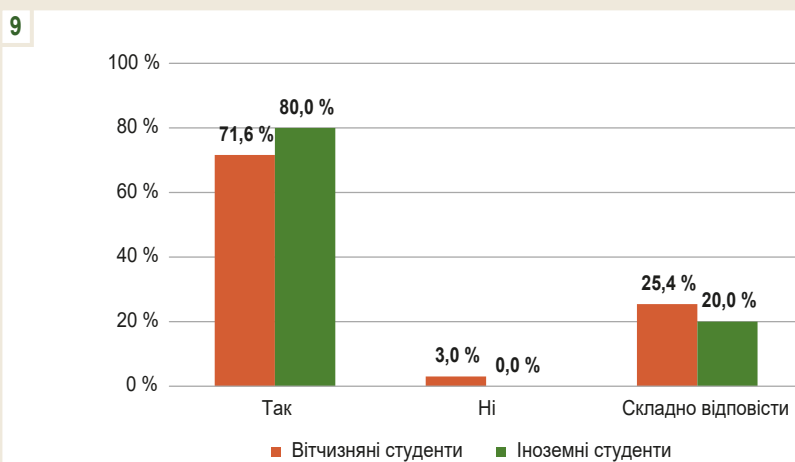


Рис. 9. Відповіді респондентів щодо готовності дати дозвіл на вакцинацію своєї дитини у разі надання детальної й достовірної інформації про вакцину.

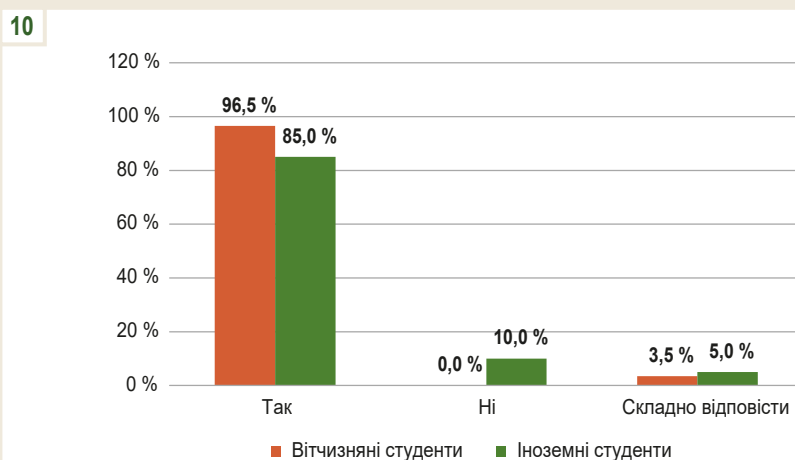


Рис. 10. Відповіді респондентів щодо розуміння можливих наслідків для дитини, яка не має щеплення, при спалаху інфекції.

такої бесіди визнала переважна більшість і вітчизняних, й іноземних інформантів (80 % та 85 % відповідно). Результати підтверджують доцільність акцентування на цьому питанні та створення окремої освітньої компоненти в наукових і професійних навчальних програмах для здобувачів вищої освіти з фармації та фармацевтичної біотехнології.

Обговорення

У результаті дослідження встановлено значні відмінності когорт українських та іноземних студентів фармацевтичних і біотехнологічних спеціальностей за ставленням до вакцинації. Повна підтримка вакцинації дітей, визначена серед іноземних респондентів (100,0 %), контрастує з невпевненістю (6,5 %) та категоричною відмовою (3,0 %), що зафіксовані в когорті українських студентів. Це може бути наслідком соціокультурних особливостей і недостатньої поінформованості. Високий рівень вакцинації проти COVID-19 серед іноземців (95,0 %) порівняно з українцями (74,3 %) вказує на різні підходи до імунізації та профілактики в різних країнах.

Низька обізнаність українських студентів щодо власної вакцинації в дитинстві (3,5 % відповіли «Ні», 0,6 % – «Не знаю») є тривожним сигналом, враховуючи їхню майбутню професійну роль у сфері охорони здоров'я. Це підтверджує доцільність удосконалення освітніх програм шляхом включення окремих компонент, присвячених вакцинопрофілактиці, для формування ґрунтовних знань і переконань.

Відмову від вакцинації дітей серед українських респондентів часто обґрунтовано особистими переконаннями батьків (50 %) або особистою думкою щодо низької якості вакцин. Це може бути пов'язано з недостатньою довірою до медичної системи. Іноземні студенти частіше посилалися на відсутність безкоштовних вакцин у минулому, що є свідченням економічного стану в їхніх країнах.

Результати опитування й аналізу відповідей на запитання анкети дають підстави зробити висновок про необхідність посилення просвітницької роботи серед майбутніх фармацевтів і біотехнологів, а також доцільність розробки стратегій для подолання соціокультурних бар'єрів, що впливають на ставлення до вакцинації в Україні.

Висновки

1. Здійснено групове анонімне анкетування як психологічне вербально-комунікативне дослідження цільової аудиторії відповідно до розділів розробленої авторської е-анкети (20 запитань). Респонденти / інформанти – здобувачі фармацевтичних спеціальностей II–III освітніх рівнів ЗВО України та інших країн світу. Вивчено узагальнений профіль респондентів (стать, вік, країна проживання у дитинстві та станом на сьогодні, величина населеного пункту проживання, статус батьківства).

2. Наведено результати порівняльного аналізу відповідей респондентів щодо процедури вакцинації загалом і вакцинації проти SARS-CoV-2 зокрема з використанням кількісних і якісних методів. Опитування мало двовекторну спрямованість, оскільки запитання анкети стосувались

безпосередньо самих респондентів і їхніх можливих дій щодо дітей (тих, що вже народилися, чи майбутніх). Фахівці оцінюють вакцинацію як важливий компонент фундаментального права на здоров'я. Тому сьогодишній вибір молоді суттєво впливатиме не лише на якість життя їхніх дітей, але й стосуватиметься широкого кола оточуючих, зокрема громадян країни, з якими контактуватимуть опитані в процесі трудової діяльності.

3. Ухвалення рішення щодо згоди чи відмови від вакцинації – свідомий вибір переважної більшості студентів з обох груп дослідження. Так, іноземці вступають до ЗВО майже повністю вакцинованими від COVID-19 (95,0 %), високим є цей показник і для вітчизняних респондентів (74,3 %). На період завершення опитування втретє вакцинованими були майже 58 % іноземних респондентів і лише 4 % вітчизняних.

4. Здійснено порівняльний аналіз відповідей щодо обізнаності, переконань і рішень респондентів, які будуть прийняті ними у майбутньому, щодо вакцинації власних дітей. Встановлено, що групи дослідження значно різняться за відповідями респондентів. Повна готовність іноземців (100,0 %) до вакцинації власних дітей за календарем щеплень контрастує з невпевненістю (6,5 %) та переконаною відмовою від вакцинації (3,0 %) майбутніх фармацевтів і біотехнологів-фармацевтів з України. Це дає підстави говорити про певні соціокультурні особливості або ментальність майбутніх працівників сфери охорони здоров'я України та медичного обслуговування.

5. Згідно з результатами дослідження, більшість респондентів визначили додаткові знання щодо вакцин і процедури вакцинації, якщо вона здійснена професійно, як важливі, і тому доцільними є зміни в навчально-освітньому процесі підготовки фармацевтів і біотехнологів названих освітньо-кваліфікаційних рівнів. Зокрема, йдеться про включення відповідних освітніх компонент (дисциплін) до навчальних програм, які б забезпечували набуття і теоретичних знань, і твердого переконання щодо необхідності щеплень.

Перспективи подальших досліджень. Заплановано тотожне анкетування студентської аудиторії інших українських закладів вищої освіти для підтвердження та уточнення висновків дослідження.

Фінансування

Дослідження здійснено без фінансової підтримки.

Конфлікт інтересів: відсутній.

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

Відомості про авторів:

Бушуєва І. В., д-р фарм. наук, професор, зав. каф. управління і економіки фармації та фармацевтичної технології, Запорізький державний медико-фармацевтичний університет, Україна.

ORCID ID: 0000-0002-5336-3900

Кричківська А. М., канд. фарм. наук, доцент каф. технології біологічно активних сполук, фармації та біотехнології, Національний університет «Львівська політехніка», Україна.

ORCID ID: 0009-0006-0783-7059

Кучмістова О. Ф., канд. біол. наук, доцент, професор каф. військової фармації, Українська військово-медична академія, м. Київ.

ORCID ID: 0000-0002-6028-2463

Лопатинська О. І., канд. фарм. наук, професор, доцент каф. менеджменту в охороні здоров'я, фармакотерапії і клінічної фармації, ДНП «Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького», Україна.

ORCID ID: 0000-0002-6952-8001

Конечна Р. Т., канд. фарм. наук, доцент каф. технології біологічно активних сполук, фармації та біотехнології, Національний університет «Львівська політехніка», Україна.

ORCID ID: 0000-0001-6420-9063

Шматенко О. П., д-р фарм. наук, професор, зав. каф. військової фармації, Українська військово-медична академія, м. Київ; заслужений працівник фармації України.

ORCID ID: 0000-0002-6145-460X

Хоменко О. І., канд. хім. наук, асистент каф. фізико-хімічних дисциплін, ВПНЗ «Львівський медичний університет», Україна.

ORCID ID: 0000-0001-9175-6919

Майборода О. І., канд. хім. наук, доцент каф. харчової хімії, Національний університет харчових технологій, м. Київ, Україна.

ORCID ID: 0009-0001-5737-8093

Information about the authors:

Bushuieva I. V., PhD, DSc, Professor, Head Department of Management and Economics of Pharmacy and Pharmaceutical Technology, Zaporizhzhia State Medical and Pharmaceutical University, Ukraine.

Krychkovska A. M., PhD, Associate Professor of the Department of Technology of Biological Active Compounds, Pharmacy and Biotechnology, Lviv Polytechnic National University, Ukraine.

Kuchmistova O. F., PhD, Associate Professor, Professor of the Department of Military Pharmacy, Military Medical Academy of Ukraine, Kyiv.

Lopatynska O. I., PhD, Professor, Associate Professor of the Department of Management in Healthcare, Pharmacotherapy and Clinical Pharmacy, State Non-Profit Enterprise "Danylo Halytsky Lviv National Medical University", Ukraine.

Konechna R. T., PhD, Associate Professor of the Department of Technology of Biological Active Compounds, Pharmacy and Biotechnology, Lviv Polytechnic National University, Ukraine.

Shmatenko O. P., PhD, DSc, Professor, Head of the Department of Military Pharmacy, Military Medical Academy of Ukraine, Kyiv; Honored Worker of Pharmacy of Ukraine.

Khomenko O. I., PhD, Assistant at the Department of Physical and Chemical Disciplines, Private Higher Education Institution "Lviv Medical University", Ukraine.

Mayboroda O. I., PhD, Associate Professor of the Department of Food Chemistry, National University of Food Technologies, Kyiv, Ukraine.



Інна Бушуєва (Inna Bushueva)
valery999@ukr.net

References

1. Simons G. The Corona Virus pandemic and global transformations: Making or breaking international orders? *Outl Glob Transform Politics Econ Law*. 2020;13(5):20-37. doi: 10.23932/2542-0240-2020-13-5-2
2. Koronavirus: statystyka po krainakh [Coronavirus: statistics by country]. Minfin. 2024 [cited 2025 Aug 1]. Available from: <https://index.minfin.com.ua/ua/reference/coronavirus/geography/2024>
3. COVID-19 cases [Internet]. World Health Organization. [cited 2025 Aug 1]. Available from: <https://covid19.who.int/2021>
4. Kotsur N. [Specific prevention of infectious diseases: Scientific achievements and modern challenges]. *Scientia et societus*. 2022;1(1):86-9. Ukrainian. doi: 10.31470/2786-6327/2022/1/86-96
5. Horodovenko VV, Udovyya LG, Shekhovtsova TO. Vaccination in the system of human rights and obligations: impact of the COVID-19 pandemic. *Wiad Lek*. 2021;74(11 cz 2):2983-91.
6. Besh LV, Dedyshyn LP, Metsyura OI, Gerasimov SV. [Multisystem inflammatory syndrome associated with COVID-2019 in children. Literature review and clinical cases. *Odessa medical journal*. 2024;(1):83-7. Ukrainian. doi: 10.32782/2226-2008-2024-1-13
7. Balandiukh OV. [In Ukraine children were vaccinated from COVID]. *Zaxid.net*. 2021 Nov 4 [cited 2025 Aug 1]. Ukrainian. Available from: https://zaxid.net/vaktsinatsiya_ditey_ukrayina_kogo_koli_yakoyu_vaktsinoyu_n1529557
8. Munro APS, Jones CE, Faust SN. Vaccination against COVID-19 – risks and benefits in children. *Eur J Pediatr*. 2024 Mar;183(3):1107-1112. doi: 10.1007/s00431-023-05380-8
9. Krychkovska A, Konechna R, Bolibrukh L, Lopatynska O. Vaccine Prevention of Tuberculosis in Children: Outstanding Issues Family Medicine System in Ukraine. *Archives of Pharmacy Practice*. 2022;13(4):18-23. doi: 10.51847/OMcaXT87JE
10. Verkhovna Rada of Ukraine. [On Higher Education]. *Law of Ukraine dated 2014 Jul 1 No. 1556-VII*. Available from: <https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/1556-18?lang=en#Text>



Маркетинговий аналіз товарної політики вітчизняного фармацевтичного ринку антиаритмічних лікарських засобів

В. О. Перегудов^{ip A,C,D}, С. А. Гладішева^{ip B,E,F}

Запорізький державний медико-фармацевтичний університет, Україна

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

Аритмії серця нині визначають як найбільш імовірні причини раптової смерті. Дослідження фармацевтичного ринку лікарських засобів, що використовують для фармакотерапевтичної корекції аритмій, дають змогу оцінити не лише їхню клінічну ефективність і безпеку, але й економічні, регуляторні та інноваційні аспекти, які впливають на доступність і якість терапії.

Мета роботи – дослідження ринку антиаритмічних лікарських засобів (АЛЗ), спрямоване на вдосконалення фармацевтичних розробок і забезпечення потреб пацієнтів у контексті глобальних епідеміологічних і економічних викликів.

Матеріали і методи. Для аналізу асортиментної структури АЛЗ використано інформацію з Державного реєстру лікарських засобів України, Національного переліку основних лікарських засобів; відкритих статистичних ресурсів МОЗ України; сайту tabletki.ua та онлайн-даних аптечних мереж, інструкцій для медичного застосування препаратів.

Результати. Ринок АЛЗ в Україні має достатній асортимент для лікування аритмій різного походження, що підтверджено наявністю 63 лікарських препаратів за 14 міжнародними непатентованими назвами. Найбільшу частку на ринку становлять селективні блокатори бета-адренорецепторів та препарати III класу, що свідчить про їхню високу клінічну затребуваність. Проте за спектром лікарських форм ринок включає лише пероральні (76,2 %) та ін'єкційні препарати. Переважна більшість антиаритмічних лікарських препаратів на вітчизняному ринку представлена монокомпонентними засобами, що дає змогу лікарям призначати лікування за індивідуальними схемами.

Висновки. Для забезпечення кращого доступу до фармакотерапії серцевих аритмій необхідно розширювати асортимент, особливо в групах із меншою кількістю препаратів, а також стимулювати розробку нових, ефективніших засобів, зважаючи на клінічні потреби та сучасні міжнародні настанови. Чималу частку АЛЗ включено до Державного формуляра та Національного переліку основних лікарських засобів, що підвищує їхню доступність для населення. Втім, для поліпшення доступності слід розширювати перелік препаратів, що включені в програму «Доступні ліки», а також впроваджувати механізми реімбурсації для інноваційних і дороговартісних антиаритмічних засобів. Розроблення нових інноваційних аплікаційних лікарських форм, наприклад з аміодароном, могло би покращити біодоступність, комплаєнсність пацієнтів і безпеку терапії, оскільки сприяло би кращому контролю ритму серця без значного ризику ускладнень, відповідно до сучасних клінічних рекомендацій.

Ключові слова: аритмії серця, аміодарону гідрохлорид, кардіологія, лікарські засоби, маркетингові дослідження, фармацевтичний ринок.

Актуальні питання фармацевтичної і медичної науки та практики. 2025. Т. 18, № 3(49). С. 341-349

Marketing analysis of the product policy of the domestic pharmaceutical market of antiarrhythmic drugs

V. O. Perehudov, S. A. Gladysheva

Cardiac arrhythmias are currently among the most likely causes of sudden death. Conducting research on the pharmaceutical market of drugs used for the pharmacotherapeutic correction of arrhythmias allows us to assess not only their clinical efficacy and safety, but also economic, regulatory, and innovation aspects that affect the availability and quality of therapy.

The aim of this work is to research the market of antiarrhythmic drugs (AADs), aimed at improving pharmaceutical developments and meeting patient needs in the context of global epidemiological and economic challenges.

Materials and methods. To analyze the assortment structure of AADs, information from the State Register of Medicinal Products of Ukraine, the National List of Essential Medicines; open statistical resources of the Ministry of Health of Ukraine; tabletki.ua and online data of pharmacy chains, instructions for medical use of drugs was used.

ARTICLE INFO



UDC 615.222:339.138:339.3.021(477)
DOI: [10.14739/2409-2932.2025.3.338570](https://doi.org/10.14739/2409-2932.2025.3.338570)

Current issues in pharmacy and medicine: science and practice. 2025;18(3):341-349

Keywords: cardiac arrhythmias, amiodarone hydrochloride, cardiology, medicines, marketing research, pharmaceutical market.

Received: 18.07.2025 // Revised: 05.09.2025 // Accepted: 15.09.2025

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

Results. The AADs market in Ukraine has a sufficient range for the treatment of arrhythmias of various origins, which is confirmed by the presence of 63 drugs under 14 international non-proprietary names. The largest market share is occupied by selective beta-adrenergic blockers and class III drugs, which indicates their high clinical demand. However, in terms of dosage forms, the market includes only oral (76.2 %) and injectables. The vast majority of antiarrhythmic drugs on the domestic market are monocomponent drugs, which allows doctors to flexibly select individual treatment regimens for patients.

Conclusions. To ensure better access to pharmacotherapy for cardiac arrhythmias, it is necessary to expand the range, especially in groups with fewer drugs, and to stimulate the development of new, more effective agents, considering clinical needs and current international guidelines. A significant proportion of AADs is included in the State Formulary and the National List of Essential Medicines, which increases their availability to the population. However, to further increase accessibility, the list of drugs included in the "Affordable Medicines" program should be expanded, as well as reimbursement mechanisms for innovative and expensive antiarrhythmic drugs should be introduced. The development of new innovative application dosage forms, for example with amiodarone, could improve bioavailability, patient compliance, and safety of therapy, contributing to better heart rhythm control without significant risk of complications, as noted in current clinical guidelines.

Keywords: cardiac arrhythmias, amiodarone hydrochloride, cardiology, medicines, marketing research, pharmaceutical market.

Current issues in pharmacy and medicine: science and practice. 2025;18(3):341-349

Аритмії серця – група порушень діяльності серця, що пов'язані з розладом ритмічності, послідовності та сили скорочень серцевого м'яза. Нині їх визначено як одні з найбільш імовірних причин раптової смерті в кардіології [1,2]. Основні форми аритмій серця – прискорення скорочень серця (тахікардія), сповільнення (брадикардія), напади серцебиття (наприклад, пароксизмальна тахікардія) тощо [3,4].

Перед аналізом фармацевтичного ринку дослідили сучасні міжнародні та вітчизняні настанови щодо медичної допомоги при цих патологіях із визначенням її фармацевтичної складової. У результаті дослідження галузевих нормативно-правових актів Державного експертного центру Міністерства охорони здоров'я сформували перелік основних документів: Настанова 00056 «Симптоми аритмії та обстеження пацієнта з аритмією»; Настанова 01007 «Підходи до лікування фібриляції передсердь: контроль частоти серцевих скорочень чи контроль ритму?»; Настанова 00979 «Лікування гострої фібриляції передсердь»; Настанова 00059 «Суправентрикулярна тахікардія»; Настанова 00065 «Шлуночкова тахікардія»; Настанова 00062 «Брадикардія».

Аритмії спричинені аномальною пейсмейкерною активністю або аномальним поширенням імпульсу [5,6]. Тому метою терапії аритмій є зниження активності ектопічного водія ритму або зміна проведення чи рефрактерності у петлях повторного входу для припинення циркуляції імпульсу. Як основні механізми досягнення цих цілей визначено блокаду натрієвих каналів, блокаду впливу симпатичної нервової системи на серце, подовження ефективного рефрактерного періоду та блокаду кальцієвих каналів [7,8]. Фармацевтична складова терапії порушень ритму серця передбачає використання антиаритмічних лікарських засобів (АЛЗ) [9,10]. В основу класифікації АЛЗ покладено їхній вплив на електрофізіологічну активність міокарда, зокрема на швидкість де- та реполяризації, потенціалу дії [11].

За уніфікованою анатомо-терапевтичною та хімічною класифікаційною системою АТС (Anatomical Therapeutic Chemical), АЛЗ належать до анатомічної групи С «Засоби, що впливають на серцево-судинну систему», підгрупи C01 В «Антиаритмічні засоби I та III класу», підгрупи

C07 А «Блокатори бета-адренорецепторів», підгрупи C08 D «Антагоністи кальцію». У межах підгрупи C01 В виділено також C01 ВА «Антиаритмічні препарати 1a класу», C01 ВВ «Антиаритмічні препарати 1b класу», C01 ВС «Антиаритмічні препарати 1c класу» та C01 BD «Антиаритмічні препарати III класу».

Ця класифікація АЛЗ підтверджує складність і різноманітність препаратів, що використовують для корекції аритмій, обґрунтовує доцільність вивчення цього сегмента фармацевтичного ринку. Такі дослідження дадуть змогу оцінити не лише клінічну ефективність і безпеку АЛЗ, але й економічні, регуляторні та інноваційні аспекти, що впливають на доступність і якість терапії.

Мета роботи

Дослідження ринку антиаритмічних лікарських засобів, спрямоване на вдосконалення фармацевтичних розробок та забезпечення потреб пацієнтів у контексті глобальних епідеміологічних і економічних викликів.

Матеріали і методи дослідження

Асортимент ліків на фармацевтичному ринку в Україні є ключовим фактором, що впливає на доступність та ефективність лікування аритмій.

Для аналізу асортиментної структури АЛЗ використано інформацію насамперед з Державного реєстру лікарських засобів України, доступного на сайті Державного експертного центру Міністерства охорони здоров'я України. Цей реєстр містить вичерпну інформацію щодо АЛЗ, зареєстрованих і дозволених до медичного застосування в Україні, включаючи їхні торговельні назви, відомості щодо виробника, форми випуску, дозування, а також інші характеристики. Крім того, як інформаційну базу під час дослідження використано Національний перелік основних лікарських засобів; відкриті статистичні ресурси МОЗ України; сайт tabletki.ua та онлайн-дані аптечних мереж («Аптека АНЦ», «Подорожник», «911»); інструкції для медичного застосування препаратів.

Під час дослідження використано методи інформаційного пошуку, аналізу, узагальнення, здійснено маркетингові дослідження.

Результати

На першому етапі дослідження відповідно до визначених підгруп здійснили аналіз даних, отриманих з офіційних інформаційних джерел, зокрема з Державного реєстру лікарських засобів України та інших відкритих ресурсів, що містять відомості про зареєстровані препарати, їхній склад, форму випуску та фармакологічну класифікацію. Встановлено, що станом на серпень 2024 року в Україні зареєстровано 63 лікарські препарати, які застосовують під час терапії пацієнтів з аритміями різних типів. Ці препарати представлені 14 міжнародними непатентованими назвами, що охоплюють основні фармакотерапевтичні групи. Узагальнену інформацію щодо асортиментної структури зареєстрованих препаратів наведено в *таблиці 1*.

ци 1, де систематизовано їх розподіл за підгрупами за АТС, міжнародними непатентованими назвами, торговельними назвами, формами випуску, реєстраційними номерами та термінами дії, країною виробництва та виробниками, а також наведено дані щодо включення до Державного реєстру лікарських засобів України, Національного переліку лікарських засобів та програми «Доступні ліки».

У результаті аналізу даних встановлено, що найбільшу групу за пропозиціями становлять засоби C07 AB «Селективні блокатори бета-адренорецепторів» – 31,75 %, на другому місці – препарати групи C01 BD «Антиаритмічні препарати III класу» – 25,40 %, на третьому – C08 D «Селективні антагоністи кальцію з переважною дією на серце» – 15,87 % (табл. 2).

Таблиця 1. Асортиментна структура українського фармацевтичного ринку антиаритмічних лікарських засобів

№ з/п	Підгрупа АТС	Міжнародна непатентована назва	Торговельна назва	Форма випуску	Реєстраційний №, термін	Країна виробництва, виробник	Держ. формуляр	Нац. перелік ЛЗ	Дост. ліки
C01 B «Антиаритмічні засоби I та III класу»									
1	C01 BB	Лідокаїну гідрохлорид	ЛІДОКАЇН-ЗДОРОВ'Я	Р-ін., 100 мг/мл, по 2 мл в ампулі № 10, № 5 × 2 у картонній коробці	UA/7525/01/01, необмежений	ТОВ «ФК «Здоров'я», Україна	+	+	–
2		Мексилетину гідрохлорид	МЕКСАРИТМ	Капс. 200 мг № 10; по 2 блістери в пачці з картону	UA/1564/01/01, необмежений	ПАТ «Науково-виробничий центр «БХФЗ», Україна	+	–	–
3	C01 BC	Пропафенону гідрохлорид	ПРОПАНОРМ®	Табл. в/о по 150 мг, № 10 × 5 у картонній коробці	UA/5421/01/01, необмежений	ПРО.МЕД.ЦС Прага а.с., Чеська Республіка	–	–	–
4			ПРОПАНОРМ®	Табл. в/о по 300 мг, № 10 × 5 у картонній коробці	UA/5421/01/02, необмежений		–	–	–
5			ПРОПАНОРМ®	Розчин для ін'єкцій 3,5 мг/мл № 10 мл, по 5 у контейнері; по 2 контейнери у коробці	UA/5421/02/01, необмежений		–	–	–
6			РИТМОНОРМ®	Табл. в/о по 150 мг, № 10 × 5 у картонній коробці	UA/8928/01/01, необмежений	Аббві Дойчланд ГмБХ і Ко. КГ, Німеччина Бента Ліон, Франція	–	–	–
7		Флекаїніду ацетат	ФЛЕКАЇНІД САНДОЗ®	Табл. 50 мг, № 10 × 3, № 10 × 6, № 10 × 12 у картонній коробці	UA/15559/01/01, необмежений	Салютас Фарма ГмБХ, Німеччина	–	–	–
8			ФЛЕКАЇНІД САНДОЗ®	Табл. 100 мг, № 10 × 3, № 10 × 6, № 10 × 12 у картонній коробці	UA/15559/01/02, необмежений		–	–	–
9			ЛІКСАРИТ	Табл. 100 мг, № 15 × 2 у картонній коробці	UA/17741/01/01, 14.11.2019 -14.11.2024	Лабораторіос Нормон С.А., Іспанія	–	–	–
10	C01 BD	Аміодарону гідрохлорид	ЕТАЦИЗИН	Табл. в/о по 50 мг, № 10 × 5 у картонній коробці	UA/3771/01/01, необмежений	АТ «Олайнфарм», Латвія	–	–	–
11			АМІОКОРДИН®	Табл. 200 мг, № 10 × 3, № 10 × 6 у картонній коробці	UA/10291/01/01, необмежений	КРКА, д.д., Ново место, Словенія	+	–	–
12			РОТАРИТМІЛ	Табл. 200 мг, № 10 × 3 у картонній коробці	UA/12887/01/01, необмежений	Ривофарм СА, Швейцарія	+	–	+
13			АРИТМІЛ	Р-н/ін. 50 мг/мл 3 мл № 5 у пачці з картону	UA/1438/01/01, необмежений	ПАТ «Науково-виробничий центр «БХФЗ», Україна	+	–	+
14			АРИТМІЛ	Табл. 200 мг, № 10 × 3, № 10 × 5 у картонній коробці	UA/1438/02/01, необмежений		+	–	–

Продовження табл. 1.

№ з/п	Підгрупа АТС	Міжнародна непатентована назва	Торговельна назва	Форма випуску	Реєстраційний №, термін	Країна виробництва, виробник	Держ. формуляр	Нац. перелік ЛЗ	Дост. ліки
15	C01 BD	Аміодарону гідрохлорид	АРИТМІЛ КАРДІО	Табл. 200 мг, № 10 × 3 у картонній коробці	UA/16212/01/01 09.08.2017 -09.08.2024	ТОВ «ФАРМЕКС ГРУП», Україна	+	–	–
16			КАРДІОДАРОН – ЗДОРОВ'Я	Р-н/ін. 50 мг/мл 3 мл № 10, № 5 × 2 у картонній коробці	UA/1713/01/01, необмежений	ТОВ «Фармацевтична компанія «Здоров'я», Україна	+	–	–
17			КАРДІОДАРОН – ЗДОРОВ'Я	Табл. 200 мг, № 10 × 3 у картонній коробці	UA/1713/02/01, необмежений		+	–	+
18			АМІОСТЕДІ	Табл. 200 мг, № 10 × 3 у картонній коробці	UA/19015/01/01 28.10.2021 28.10.2026	Ауробіндо Фарма Лтд, Індія	+	–	–
19			ОПАКОРДЕН/ OPACORDEN	Табл. в/о по 200 мг, № 10 × 6 у картонній коробці	UA/19424/01/01 18.05.2022 18.05.2024	ФЗ «ПОЛЬФАРМА» С.А., Польща	+	–	–
20			АМІОКОРДИН®	Р-н/ін. 150 мг/мл 3 мл № 5 у картон. коробці	UA/2295/02/01, необмежений	КРКА, д.д., Ново место, Словенія	+	–	–
21			КОРДАРОН®	Р-н/ін. 50 мг/мл 3 мл № 6 у картон. коробці	UA/3683/01/01, необмежений	Санофі Вінтроп Індастріа, Франція	+	–	–
22			КОРДАРОН®	Табл. 200 мг, № 30 (10 × 3) × 3, № 30 (15 × 2) у картонній коробці	UA/3683/02/01, необмежений		+	–	–
23			АМІДАРОН	Табл. 200 мг, № 10 × 3 у картонній коробці	UA/4514/01/01, необмежений	АТ «КИЇВСЬКИЙ ВІТАМІННИЙ ЗАВОД», Україна	+	–	+
24			АМІОДАРОН-ДАРНИЦЯ	Табл. 200 мг, № 10 × 3 у картонній коробці	UA/6506/01/01, необмежений	ПрАТ «Фармацевтична фірма «Дарниця», Україна	+	–	+
25			АМІОДАРОН	Табл. 200 мг, № 10 × 3 у картонній коробці	UA/8904/01/01, необмежений	ПАТ «Лекхім-Харків», Україна	+	–	+
26		Дронедарону гідрохлорид	МУЛЬТАК®	Табл. в/о по 400 мг, № 60 (10 × 6) у картонній коробці	UA/10412/01/01, необмежений	САНОФІ ВІНТРОП ІНДАСТРІА, Франція	–	–	–
C07 «Блокатори бета-адренорецепторів»									
27	C07 AA	Пропранололу гідрохлорид Соталолу гідрохлорид	АНАПРИЛІН-ЗДОРОВ'Я	Табл. 10 мг, № 50 (10 × 5) × 3 у картонній коробці, № 50 у пластмасовому контейнері	UA/4715/01/01 необмежений	ТОВ «Фармацевтична компанія «Здоров'я», Україна	–	–	–
28			АНАПРИЛІН-ЗДОРОВ'Я	Табл. 40 мг, № 50 (10 × 5) × 3 у картонній коробці, № 50 у пластмасовому контейнері	UA/4715/01/02 необмежений		–	–	–
29			СОТАЛОЛ САНДОЗ®	Табл. 40 мг, № 50 (10 × 5) у картонній коробці	UA/4449/01/01, необмежений	Салютас Фарма ГмбХ (Німеччина)	–	–	–
30			СОТАЛОЛ САНДОЗ®	Табл. 80 мг, № 50 (10 × 5) у картонній коробці	UA/4449/01/02, необмежений		–	–	–
31			СОТАЛОЛ САНДОЗ®	Табл. 160 мг, № 50 (10 × 5) у картонній коробці	UA/4449/01/03, необмежений		–	–	–
32			СОРИТМІК	Табл. 160 мг, № 20 (10 × 2) у картонній коробці	UA/4543/01/01, необмежений	АТ «КВЗ», Україна	–	–	–
33			СОРИТМІК	Табл. 80 мг, № 20 (10 × 2) у картонній коробці	UA/4543/01/02, необмежений		–	–	–
34	C07 AB	Метопрололу тартрат	КАРДОЛАКС	Р-н/ін. 1 мг/мл 5 мл № 10 у картонній коробці	UA/16067/01/0, необмежений	Мефар Ілач Сан. А.Ш., Туреччина	+	+	–
35			МЕТОПРОЛОЛ	Табл. 25 мг, № 30 (10 × 3) у картонній коробці	UA/2548/01/01, необмежений	ПАТ «Київмедпрепарат», Україна	+	+	–

Продовження табл. 1.

№ з/п	Підгрупа АТС	Міжнародна непатентована назва	Торговельна назва	Форма випуску	Регістраційний №, термін	Країна виробництва, виробник	Держ. формуляр	Нац. перелік ЛЗ	Дост. ліки	
36	C07 AB	Метопрололу тартрат	МЕТОПРОЛОЛ	Табл. 50 мг, № 30 (10 × 3) у картонній коробці	UA/2548/01/02, необмежений	ПАТ «Київмедпрепарат», Україна	+	+	+	
37			МЕТОПРОЛОЛ	Табл. 100 мг, № 30 (10 × 3) у картонній коробці	UA/2548/01/03, необмежений		+	+	+	
38			БЕТАЛОК	Р-н/ін. 1 мг/мл 5 мл № 5 у картонній коробці	UA/2769/01/01, необмежений	Сенексі, Франція	+	+	—	
39			БЕТАЛОК ЗОК	Табл. в/о по 100 мг, № 30	UA/3066/01/01, необмежений	АстраЗенека АБ, Швеція	+	+	—	
40			БЕТАЛОК ЗОК	Табл. в/о по 50 мг, № 30	UA/3066/01/02, необмежений		+	+	—	
41			БЕТАЛОК ЗОК	Табл. в/о по 25 мг, № 14	UA/3066/01/03, необмежений		+	+	—	
42			КОРВИТОЛ®	Табл. 100 мг, № 30 (10 × 3), № 50 (10 × 5) у картонній коробці	UA/3124/01/01, необмежений	БЕРЛІН-ХЕМІ АГ, Німеччина	+	+	—	
43			КОРВИТОЛ®	Табл. 50 мг, № 30 (10 × 3), № 50 (10 × 5) у картонній коробці	UA/3124/01/02, необмежений		+	+	—	
44			МЕТОПРОЛОЛУ ТАРТРАТ	Табл. 50 мг, № 20 (10 × 2), № 50 (10 × 5) у картонній коробці	UA/6755/01/01, необмежений	АТ «Фармак», Україна	+	+	+	
45			МЕТОПРОЛОЛУ ТАРТРАТ	Табл. 100 мг, № 20 (10 × 2), № 50 (10 × 5) у картонній коробці	UA/6755/01/02, необмежений		+	+	+	
46			ЕГЛОК®	Табл. 25 мг, № 60	UA/9635/01/01, необмежений	ЗАТ Фармацевтичний завод ЕГІС, Угорщина	+	+	+	
47			ЕГЛОК®	Табл. 50 мг, № 60	UA/9635/01/02, необмежений		+	+	+	
48			ЕГЛОК®	Табл. 100 мг, № 60, № 30	UA/9635/01/03, необмежений		+	+	+	
49		Атенолол	АТЕНОЛОЛ-АСТРАФАРМ	Табл. 50 мг, № 10, по 2, 6, 9, 10 бліст. у коробці з картону	UA/4941/01/01, необмежений	ТОВ «АСТРА-ФАРМ», Україна	+	+	+	
50				Табл. 100 мг, № 10, по 2, 6, 9, 10 бліст. у коробці з картону	UA/4941/01/02, необмежений		+	+	+	
51				АТЕНОЛОЛ – ЗДОРОВ'Я	Табл. 50 мг, № 10, по 2 бліст. у коробці з картону	UA/6065/01/01, необмежений	ТОВ «Фармацевтична компанія «Здоров'я», Україна	+	+	+
52				АТЕНОЛОЛ	Табл. 50 мг, № 10, по 2 бліст. у коробці з картону	UA/8377/01/01, необмежений	ПАТ «Монфарм», Україна	+	+	+
53			Есмололу гідрохлорид	БІБЛОК	р/ін 10 мг/мл по 10 мл у флаконі № 5	UA/16313/01/01, необмежений	ТОВ «Юрія-Фарм», Україна	—	—	—
C08 D «Антагоністи кальцію з переважною дією на серце»										
54	C08 DA	Верапамілу гідрохлорид	ВЕРАПАМІЛУ ГІДРОХЛОРИД	Табл. в/о по 80 мг, № 50 (10 × 5)	UA/3226/01/01, необмежений	ПАТ «Науково-виробничий центр «БХФЗ», Україна	+	+	+	
55			ВЕРАПАМІЛ-ДАРНИЦЯ	Табл. в/о по 80 мг, № 50 (10 × 5)	UA/3582/01/01, необмежений	ПрАТ «Фармацевтична фірма «Дарниця», Україна	+	+	+	
56			ВЕРАПАМІЛ-ДАРНИЦЯ	Табл. в/о по 40 мг, № 50 (10 × 5)	UA/3582/01/02, необмежений		+	+	+	
57			ВЕРАПАМІЛ-ДАРНИЦЯ	Р/ін. 2,5 мг/мл по 2 мл № 5, № 10	UA/3582/02/01, необмежений		+	+	—	

Продовження табл. 1.

№ з/п	Підгрупа АТС	Міжнародна непатентована назва	Торговельна назва	Форма випуску	Реєстраційний №, термін	Країна виробництва, виробник	Держ. формуляр	Нац. перелік ЛЗ	Дост. ліки
58	C08 DA	Верапамілу гідрохлорид	ВЕРАТАРД 180	Капс. 180 мг № 30 (10 × 3)	UA/3845/01/01, необмежений	ПАТ «Науково-виробничий центр «БХФЗ», Україна	+	+	–
59			ВЕРАПАМІЛУ ГІДРОХЛОРИД	Табл. по 40 мг, № 20 (10 × 2)	UA/5540/01/01, необмежений	ТОВ «Фармацевтична компанія «Здоров'я», Україна	+	+	+
60			ІЗОПТИН®	Табл. по 80 мг, № 20 по 5 блістерів у коробці; № 10 по 10 блістерів	UA/7175/01/02, необмежений	Абботт Лаботорізі ГмбХ, Німеччина	+	+	–
61			ІЗОПТИН® SR	Табл. по 240 мг, № 15 по 2 блістери у коробці	UA/7175/03/01, необмежений		+	+	–
62		Дилтіазему гідрохлорид	АЛДІЗЕМ	Табл. по 90 мг, № 30 (10 × 3)	UA/1836/01/01, необмежений	АД Скоп'є, Республіка Північна Македонія	–	–	–
63			ДИЛТІАЗЕМ	Табл. по 60 мг, № 30 (10 × 3)	UA/6554/01/01, необмежений	АТ «Лубнифарм», Україна	–	–	–

Таблиця 2. АТС – класифікаційна структура комплексу лікарських засобів, які використовують у терапії аритмій

АТС код	Назва групи	Кількість пропозицій	Частка, %
C01 BA	Антиаритмічні препарати 1а класу	0	0
C01 BB	Антиаритмічні препарати 1b класу	2	3,17
C01 BC	Антиаритмічні препарати 1с класу	8	12,70
C01 BD	Антиаритмічні препарати III класу	16	25,40
C07 AA	Неселективні блокатори бета-адренорецепторів	7	11,11
C07 AB	Селективні блокатори бета-адренорецепторів	20	31,75
C08 D	Селективні антагоністи кальцію з переважною дією на серце	10	15,87
Загалом		63	100

Обговорення

Розподіл АЛЗ за критерієм «компонентності» дав змогу встановити, що фармацевтичний ринок України представлений лише монопрепаратами. Більшість препаратів (60 із 63) мають необмежений термін реєстрації, що свідчить про їхню усталену позицію на ринку. Лише 3 АЛЗ («Ліксарит», «Аміостеді», «Опакорден») мають обмежений термін дії реєстраційного посвідчення – до 2024–2026 рр.

Жоден препарат не є безрецептурним, оскільки вони належать до групи з потенційними побічними ефектами (наприклад, проаритмічна дія), а отже усі АЛЗ відпускають в аптеці за рецептом лікаря.

Встановлено, що на фармацевтичному ринку АЛЗ представлено 14 унікальних міжнародних непатентованих назв, що належать до різних груп АТС. Найбільший асортимент – у групі аміодарону гідрохлориду (15 лікарських препаратів), що пояснюємо його широким застосуванням під час лікування пацієнтів із фібриляцією передсердь і шлуночковими аритміями, та метопрололу тартрату (15 лікарських препаратів). Інші міжнародні непатентовані назви представлені меншою кількістю препаратів.

Наведені факти можуть свідчити про високе конкурентне напруження між виробниками цих АЛЗ. Також це є показником ширших можливостей під час вибору клініцистами лікарських препаратів, коли можна враховувати не тільки стратегію терапії, але й соціально-економічні чинники та можливості, що можуть відрізнятися в пацієнтів.

Переважає більшість препаратів (76,2 %) – пероральні форми, що зручно під час амбулаторного лікування (рис. 1). Ін'єкційні форми використовують для екстреної терапії, переважно це АЛЗ на основі аміодарону та лідокаїну, що відповідає клінічним рекомендаціям для лікування гострих аритмій.

Найбільш різноманітною за лікарськими формами (розчин для ін'єкцій, таблетки, капсули) є підгрупа C08 DA «Селективні антагоністи кальцію з переважною дією на серце» (рис. 2).

Упакування орієнтоване на зручність – блістери для таблеток, ампули для ін'єкцій. Середня кількість доз в упаковці становить 30–60 для пероральних форм і 5–10 для ін'єкційних. Деякі препарати мають кілька опцій

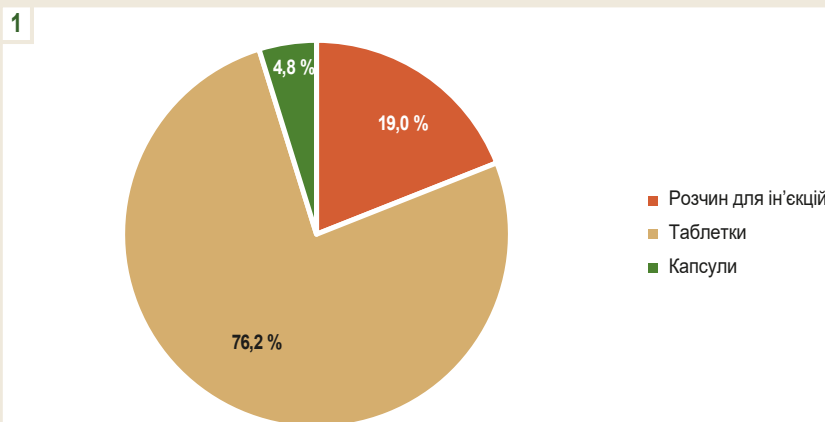


Рис. 1. Діаграма розподілу АЛЗ за лікарською формою.

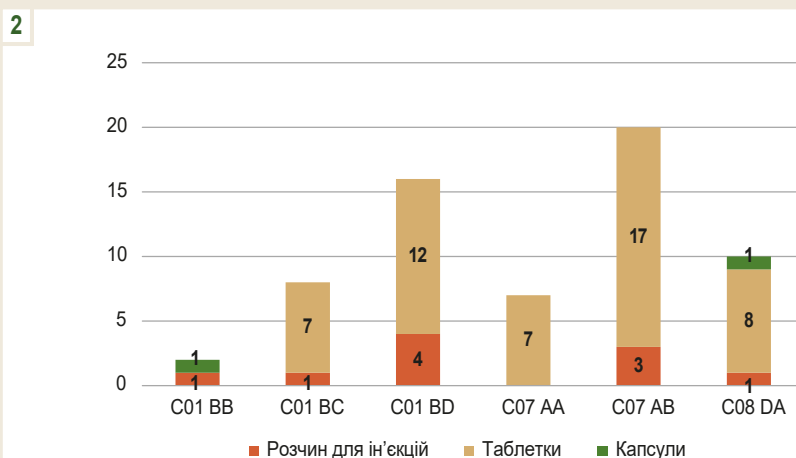


Рис. 2. Діаграма розподілу АЛЗ за лікарською формою у межах фармакотерапевтичних підгруп.

(наприклад, «Флекаїнід Сандоз» – № 10 × 3, ×6, ×12). Це забезпечує гнучкість для пацієнтів із хронічними аритміями.

Аналіз показав, що майже 70 % АЛЗ включено до державних програм, що сприяє їхній доступності (табл. 3, рис. 3). Зауважимо, що включення до програми «Доступні ліки» обмежене препаратами для первинної профілактики.

У ході маркетингових досліджень проаналізували фірмову структуру вітчизняного фармацевтичного ринку АЛЗ. Встановлено, що більшу частину сегмента становлять закордонні виробники – 51 %, а частка українських фірм-виробників – 49 %. Загалом нині в досліджуваному сегменті фармацевтичного ринку представлено 30 виробників із 14 країн. 3-поміж них 12 фірм-виробників – українські, проте насиченість вітчизняною продукцією різниться в підгрупах. У більшості АТС-груп АЛЗ переважають препарати зарубіжного виробництва, особливо помітна перевага у підгрупі C01 BC. Натомість для підгруп C01 BD і C07 AB визначено рівний розподіл між вітчизняними та зарубіжними виробниками. У підгрупах

C01 BB, C07 AA і C08 DA значну частку становлять українські виробники, що може свідчити про конкурентні переваги у виробництві β-адреноблокаторів і кальцієвих антагоністів.

Надалі визначено рейтинг серед іноземних і вітчизняних виробників шляхом порівняння кількості пропозицій ЛЗ. Серед іноземних компаній провідні позиції посіли Німеччина, представлена компаніями «Салютас Фарма ГмбХ», «Берлін-Хемі АГ», «Аббві Дойчланд ГмбХ і Ко. КГ» та «Абботт Лабораторіс ГмбХ», та Франція, що постачає продукцію від компаній «Санофі Вінтроп Індастрія», «Сенексі» та «Бента Ліон». Інші країни представлені однією компанією-виробником.

Серед українських виробників провідні позиції належать таким фірмам, як ТОВ «Фармацевтична компанія «Здоров'я» (7 пропозицій), ПАТ «Науково-виробничий центр «Борщагівський хіміко-фармацевтичний завод» (5 пропозицій) і ПрАТ «Фармацевтична фірма «Дарниця» (4 пропозиції).

Наявність у реєстраційній базі значної кількості генеричних АЛЗ свідчить про високий ступінь конкуренції в

Таблиця 3. Узагальнена інформація про включення у соціальні програми та переліки АЛЗ

Назва програми / переліку	Кількість	Частка, %	Примітка
Державний формуляр лікарських засобів України	44	69,8	за 17 випуском формуляра 2025 р. включено пропafenон
Національний перелік основних лікарських засобів України	28	44,4	–
Програма «Доступні ліки»	21	33,3	–

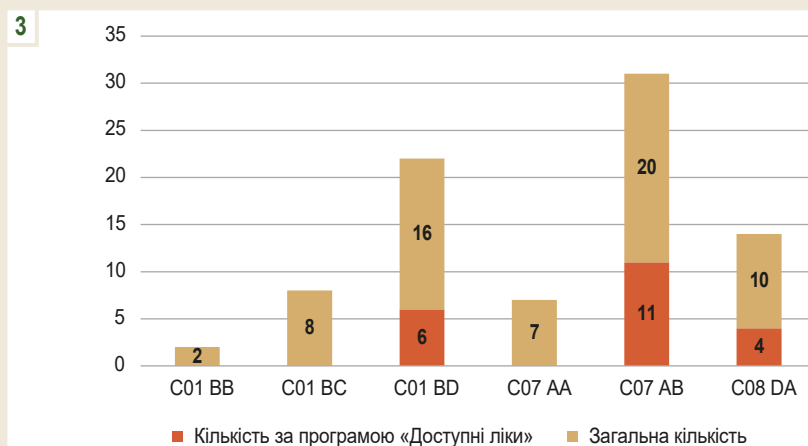


Рис. 3. Діаграма розподілу АЛЗ за включенням до програми «Доступні ліки» у межах фармакотерапевтичних підгруп.

цьому сегменті ринку. Це відповідає загальній тенденції розвитку фармацевтичного ринку в Україні, де частка генеричних лікарських засобів зростає, а це сприяє підвищенню доступності лікування.

Отже, у результаті аналізу визначено, що ринок антиаритмічних засобів насичений, але залежний від генериків, має потенціал для імпортозаміщення. Наступні дослідження мають включати економічний аналіз зареєстрованих АЛЗ, а також розробку нових лікарських форм для ефективних препаратів, що широко використовують у лікарській практиці.

Висновки

1. Ринок АЛЗ в Україні має достатній асортимент для лікування аритмій різного походження, що підтверджено наявністю 63 лікарських препаратів за 14 міжнародними непатентованими назвами. Найбільшу частку ринку становлять селективні блокатори бета-адренорецепторів та препарати III класу. Це свідчить про їхню високу клінічну затребуваність.

2. За спектром лікарських форм ринок включає лише пероральні (76,2 %) та ін'єкційні препарати. Переважна більшість АЛЗ на вітчизняному ринку представлена монокомпонентними препаратами, що дає змогу лікарям призначати лікування за індивідуальними схемами.

3. Для забезпечення кращого доступу до лікування необхідно розширювати асортимент, особливо в групах із меншою кількістю препаратів, а також стимулювати розроблення нових, ефективніших засобів, зважаючи на клінічні потреби та сучасні міжнародні настанови.

4. Значна частка АЛЗ включена до Державного формуляра та Національного переліку основних лікарських засобів, що підвищує їхню доступність для населення. Однак для поліпшення їхньої доступності слід розширювати перелік препаратів, що включені в програму «Доступні ліки», а також впроваджувати механізми реімбурсації для інноваційних і дороговартісних антиаритмічних засобів.

5. Розроблення нових інноваційних аплікаційних лікарських форм, наприклад з аміодароном, могло би покращити біодоступність, комплаєнсність пацієнтів і безпеку терапії, оскільки сприяло би кращому контролю ритму серця без значного ризику ускладнень, відповідно до сучасних клінічних рекомендацій.

Фінансування

Дослідження здійснено без фінансової підтримки.

Конфлікт інтересів: відсутній.

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

Відомості про авторів:

Перебудов В. О., аспірант каф. технології ліків, Запорізький державний медико-фармацевтичний університет, Україна.

ORCID ID: 0000-0000-0826-9205

Гладишева С. А., канд. фарм. наук, старший викладач

каф. управління і економіки фармації та фармацевтичної технології,

Запорізький державний медико-фармацевтичний університет, Україна.

ORCID ID: 0000-0003-4595-9445

Information about the authors:

Perehudov V. O., Postgraduate student of the Department of Medicinal Preparations Technology, Zaporizhzhia State Medical and Pharmaceutical University, Ukraine.

Gladysheva S. A., PhD, Senior Lecturer of the Department of Management and Economics of Pharmacy and Pharmaceutical Technology, Zaporizhzhia State Medical and Pharmaceutical University, Ukraine.



Володимир Перегудов (Volodymyr Perehudov)
proakist12345@gmail.com

References

1. Kingma J, Simard C, Drolet B. Overview of Cardiac Arrhythmias and Treatment Strategies. *Pharmaceuticals (Basel)*. 2023;16(6):844. doi: [10.3390/ph16060844](https://doi.org/10.3390/ph16060844)
2. Lukas Laws J, Lancaster MC, Ben Shoemaker M, Stevenson WG, Hung RR, Wells Q, et al. Arrhythmias as Presentation of Genetic Cardiomyopathy. *Circ Res*. 2022;130(11):1698-722. doi: [10.1161/CIRCRESAHA.122.319835](https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.122.319835)
3. Kumar V, Arora A, Suri P, Arora V. Managing arrhythmias – A guide to Physicians. *J Med Sci Res*. 2022;10(1):30-8. doi: [10.17727/JMSR.2022/10-7](https://doi.org/10.17727/JMSR.2022/10-7)
4. Veduta A, Panaitescu AM, Ciobanu AM, Neculcea D, Popescu MR, Peltecu G, et al. Treatment of Fetal Arrhythmias. *J Clin Med*. 2021;10(11):2510. doi: [10.3390/jcm10112510](https://doi.org/10.3390/jcm10112510)
5. Grune J, Yamazoe M, Nahrendorf M. Electroimmunology and cardiac arrhythmia. *Nat Rev Cardiol*. 2021;18(8):547-64. doi: [10.1038/s41569-021-00520-9](https://doi.org/10.1038/s41569-021-00520-9)
6. Joukar S. A comparative review on heart ion channels, action potentials and electrocardiogram in rodents and human: extrapolation of experimental insights to clinic. *Lab Anim Res*. 2021;37(1):25. doi: [10.1186/s42826-021-00102-3](https://doi.org/10.1186/s42826-021-00102-3)
7. Patel MH, Sampath S, Kapoor A, Damani DN, Chellapuram N, Challa AB, et al. Advances in Cardiac Pacing: Arrhythmia Prediction, Prevention and Control Strategies. *Front Physiol*. 2021;12:783241. doi: [10.3389/fphys.2021.783241](https://doi.org/10.3389/fphys.2021.783241)
8. Scridon A. Autonomic imbalance and atrial ectopic activity-a pathophysiological and clinical view. *Front Physiol*. 2022;13:1058427. doi: [10.3389/fphys.2022.1058427](https://doi.org/10.3389/fphys.2022.1058427)
9. Saljic A, Heijman J, Dobrev D. Recent Advances in Antiarrhythmic Drug Therapy. *Drugs*. 2023;83(13):1147-60. doi: [10.1007/s40265-023-01923-3](https://doi.org/10.1007/s40265-023-01923-3)
10. Larson J, Rich L, Deshmukh A, Judge EC, Liang JJ. Pharmacologic Management for Ventricular Arrhythmias: Overview of Anti-Arrhythmic Drugs. *J Clin Med*. 2022;11(11):3233. doi: [10.3390/jcm11113233](https://doi.org/10.3390/jcm11113233)
11. Zhu C, Li S, Zhang H. Heart Failure and Arrhythmias: Circadian and Epigenetic Interplay in Myocardial Electrophysiology. *Int J Mol Sci*. 2025;26(6):2728. doi: [10.3390/ijms26062728](https://doi.org/10.3390/ijms26062728)



Використання технології електроформування для отримання високорозчинного протизапального фармацевтичного інгредієнта шляхом формування твердих дисперсних систем

О. В. Іщенко^{id} A,C,F, М. В. Єганян^{id} B,E,C,D

Київський національний університет технологій та дизайну, Україна

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

Обмежена розчинність значної кількості активних фармацевтичних інгредієнтів (АФІ) – чинник, що знижує їхню біодоступність. У зв'язку з цим пошук ефективних підходів до покращення розчинності АФІ залишається актуальним напрямом сучасної фармацевтичної науки. Одним із перспективних напрямів подолання проблеми низької розчинності АФІ є застосування технології твердих дисперсних систем (ТДС), у яких активна речовина рівномірно розподіляється в полімерній матриці. Особливу увагу привертає створення таких систем у формі нетканих матеріалів на основі ультратонких волокон, що забезпечує високу площу поверхні та сприяє покращенню розчинності. Електроформування передбачає використання електростатичного поля для отримання нетканих матеріалів з ультратонких волокон із розчину або розплаву, що забезпечує контроль їх морфології. Аналіз наукових джерел підтвердив можливість застосування цієї технології для створення твердих дисперсних систем із покращеною розчинністю АФІ різних фармакологічних груп. Вибір умов електроформування залежить від вимог до морфології нетканих матеріалів, їхніх механічних характеристик, виробничих масштабів та економічних чинників.

Мета роботи – дослідження можливостей технології електроформування для створення ТДС із покращеною розчинністю АФІ.

Матеріали і методи. Огляд підготовлено на основі аналізу наукових публікацій, що висвітлюють використання технології електроформування для створення ТДС із покращеною розчинністю АФІ. Джерела добирали, враховуючи релевантність теми, наукову новизну, відомості щодо типів полімерних матриць і АФІ, параметрів процесу електроформування, методів оцінювання розчинності та прикладів практичного впровадження цієї технології у фармацевтичну розробку.

Результати. Аналіз наукових джерел показав, що технологія електроформування є ефективним методом створення твердих дисперсних систем із покращеною розчинністю АФІ. Правильний підбір полімеру й оптимізація технологічних параметрів забезпечують рівномірний розподіл АФІ у волокнах, визначають морфологію та властивості матеріалу, впливаючи на швидкість вивільнення та біодоступність. Підтверджено високий потенціал цієї технології як інноваційного підходу у фармацевтичній розробці.

Висновки. Технологія електроформування є перспективним методом створення ТДС для покращення розчинності АФІ. Оптимальний вибір полімерної матриці та параметрів процесу сприяє рівномірному розподілу речовини у волокнах і підвищує швидкість розчинення, біодоступність.

Ключові слова: тверді дисперсні системи, неткані матеріали, ультратонкі волокна, електроформування, активний фармацевтичний інгредієнт, методи підвищення розчинності, полімери.

Актуальні питання фармацевтичної і медичної науки та практики. 2025. Т. 18, № 3(49). С. 350-355

Application of electrospinning and centrifugal fibre formation technologies to create highly soluble solid dispersed systems containing active pharmaceutical ingredients

O. V. Ishchenko, M. V. Yeganyan

Limited solubility of a significant number of active pharmaceutical ingredients (APIs) is a substantial issue that reduces their bioavailability. Consequently, the search for effective approaches to enhance API solubility remains a relevant focus in modern pharmaceutical science. One of the promising strategies to overcome the problem of low API solubility is the use of solid dispersion systems (SDSs), in which the active substance is uniformly distributed within a polymer matrix. Particular attention is drawn to the creation of such systems in the form of nonwoven materials based on ultrafine fibres, which provide a high surface area and promote solubility improvement. Electrospinning involves the use of an electrostatic field to produce nonwoven materials made of ultrafine fibres from a solution or melt, enabling control over their morphology. A review of scientific sources confirms the application of this technology for developing solid dispersion systems with

ARTICLE INFO



UDC 615.31: 615.276.014.47:677.494:544.773.4
DOI: [10.14739/2409-2932.2025.3.338050](https://doi.org/10.14739/2409-2932.2025.3.338050)

Current issues in pharmacy and medicine: science and practice. 2025;18(3):350-355

Keywords: solid dispersion systems, nonwoven materials, ultrafine fibres, electrospinning, active pharmaceutical ingredient, solubility enhancement methods, polymers.

Received: 14.07.2025 // Revised: 25.08.2025 // Accepted: 12.09.2025

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

improved solubility of APIs from various pharmacological groups. The selection of electrospinning parameters depends on the requirements for the morphology of nonwoven materials, their mechanical properties, production scale, and economic factors.

The aim: to investigate the potential of electrospinning technology for the development of SDSs with improved solubility of APIs.

Materials and methods. The review was prepared based on an analysis of scientific and patent publications covering the use of electrospinning technology to produce SDS with enhanced API solubility. Source selection considered topic relevance, scientific novelty, data reliability, and completeness of results description. The subsequent analysis involved systematizing information on types of polymer matrices and APIs, electrospinning process parameters, solubility evaluation methods, and examples of the practical implementation of the technology in pharmaceutical development.

Results. Analysis of the scientific literature has shown that electrospinning technology is an effective method for producing solid dispersion systems with improved API solubility. Appropriate polymer selection and optimization of process parameters ensure uniform API distribution within the fibres, determine the morphology and properties of the material, and influence the dissolution rate and bioavailability. Literature data confirm the high potential of this technology as an innovative approach in pharmaceutical development.

Conclusions. Electrospinning technology is a promising method for creating SDS to improve API solubility. An optimal choice of polymer matrix and process parameters ensures uniform distribution of the substance within the fibres and increases both dissolution rate and bioavailability.

Keywords: solid dispersion systems, nonwoven materials, ultrafine fibres, electrospinning, active pharmaceutical ingredient, solubility enhancement methods, polymers.

Current issues in pharmacy and medicine: science and practice. 2025;18(3):350-355

Розчинність належить до ключових фізико-хімічних параметрів, що визначають біодоступність лікарських речовин. Низька розчинність нових активних фармацевтичних інгредієнтів (АФІ) є поширеним обмежувальним чинником, що може істотно знижувати фармакологічну активність і терапевтичну ефективність АФІ. За даними наукових джерел, до 90 % перспективних сполук на етапі розробки та майже 40 % АФІ, що містяться у складі комерційних препаратів, характеризуються недостатньою розчинністю [1,2].

Тому розроблення ефективних методів підвищення розчинності є одним із пріоритетних напрямів сучасних фармацевтичних досліджень, що безпосередньо впливає на створення лікарських форм із прогнозованими фармакокінетичними властивостями та високою терапевтичною цінністю.

Мета роботи

Дослідження можливостей технології електроформування для створення твердих дисперсних систем із покращеною розчинністю АФІ.

Матеріали і методи дослідження

Огляд підготовлено на основі ретельного аналізу наукових публікацій, у яких розглянуто питання щодо застосування технології електроформування для розроблення твердих дисперсних систем (ТДС) з підвищеною розчинністю АФІ.

Джерела для огляду обирали, враховуючи релевантність тематики, наукову новизну, опис експериментальних результатів. При цьому перевагу віддавали працям, що містили методичні відомості, мали структурований експериментальний дизайн, а їхні результати можна було застосувати на практиці. Особливу увагу приділено дослідженням, у яких простежено зв'язок між параметрами процесу формування ТДС, морфологією волокон і показниками розчинності АФІ.

Подальший аналіз передбачав узагальнення даних про полімерні матриці, характеристики АФІ, параметри електроформування та методи оцінювання розчинності. Це дало змогу визначити ключові чинники, узагальнити кращі практики й окреслити перспективи підвищення біодоступності малорозчинних сполук, зокрема методом електроформування.

Результати

Розроблено низку фармацевтичних технологій, які ефективно застосовують для збільшення розчинності та підвищення біодоступності великої кількості малорозчинних АФІ. Як такі підходи визначають фізичні, хімічні, а також окремі технологічні прийоми [3,4,5]. Серед них розрізняють:

- зменшення розміру частинок (мікронізація) – збільшує площу поверхні, що може сприяти швидшому розчиненню;
- перетворення АФІ з кристалічної форми в аморфний стан;
- ліпідні системи – використання самоемульгуючих систем доставки ліків (SEDSS) або твердих ліпідних наночастинок (SLN) підвищує розчинність і біодоступність;
- технологія твердих дисперсних систем – застосування поверхнево активних речовин для покращення змочування та розчинення лікарських засобів.

Серед названих підходів технологію ТДС визначають як одну з найефективніших стратегій підвищення розчинності АФІ, малорозчинних у воді. ТДС – композиційні матеріали, зазвичай двокомпонентні; активна речовина у них рівномірно розподілена на молекулярному рівні в полімерному носії. Властивості отриманої композиції залежать від типу полімеру, який використовують для формування ТДС [3,6].

Тверді дисперсні системи отримують шляхом плавлення, гарячої екструзії, випаровування розчинника (зокрема розпилювального та сублімаційного сушіння),

а також механічного подрібнення без розчинників [6]. Найбільш перспективними для промислового застосування є екструзія, сушіння та видалення розчинника. Ці методи формування ТДС мають високий потенціал в аспекті ефективності та придатності до промислового масштабування. Це підтверджено прикладами комерційно доступних лікарських засобів на основі ТДС, створених за цими методами, зокрема Kaletra® (Abbott Laboratories), Zortress® (Novartis), Belsomra® (Merck), Epcclusa® (Gilead Sciences), Symdeko® (Vertex) тощо [7]. Втім, незважаючи на очевидні переваги таких підходів, хіміко-фармацевтична галузь досі потребує розробки нових інноваційних технологій для отримання ТДС із покращеною біодоступністю АФІ.

Останнім часом здійснюють чимало досліджень, що спрямовані на розроблення ТДС у формі нетканних матеріалів з ультратонких волокон, які можуть суттєво покращити розчинність і біодоступність АФІ. Завдяки комбінації високої пористості, контрольованої змочуваності та адаптивних механічних властивостей неткані матеріали, сформовані з ультратонких волокон зі специфічною структурою, є перспективними для ефективного транспортування активних речовин, сприяючи їх належному всмоктуванню та стабільності.

Аналіз відомостей сучасної наукової літератури дав змогу встановити, що електроформування є одним із найпоширеніших методів створення твердих дисперсних систем [8,9]. Ця технологія дає змогу отримувати неткані матеріали з ультратонких волокон із контрольованими фізичними характеристиками, включаючи кількість і розмір пор, морфологію та розподіл активних фармацевтичних інгредієнтів у полімерній матриці. Форма нано- або мікротонких волокон визначається типом полімерного розчину – водним, розплавленим чи емульсійним.

Дослідження спрямовані на оптимізацію ключових параметрів процесу створення ТДС: напруги, швидкості подачі, відстані до колектора та складу розчину, – адже вони безпосередньо впливають на властивості ТДС, а отже і на розчинність, біодоступність АФІ [8,9].

Останнім часом актуалізується технологія створення ТДС у формі нетканого матеріалу з ультратонких волокон шляхом електророзпилення розчину АФІ з обраним полімером у відповідному розчиннику. Електроформування визначено як перспективну технологію для створення ТДС із малорозчинними субстанціями. Метод дає змогу отримувати нановолокна з високою пористістю та великою площею поверхні, що підвищує розчинність і біодоступність АФІ. Електроформування забезпечує швидке висушування, сумісність із термолабільними сполуками та можливість формування складних наноструктур. Отримані дисперсні системи характеризуються стабільною аморфною формою, рівномірним розподілом АФІ у полімерній матриці та контрольованим вивільненням. Крім того, технологія дає змогу поєднувати електричну енергію з тепловою, механічною або ультразвуковою дією для оптимізації процесу. Отже, електроформування є перспективним щодо розроблення

пероральних форм препаратів із малорозчинним АФІ з програмованими властивостями вивільнення [10,11].

Цей метод електроформування є перспективним для отримання високорозчинних фармацевтичних форм, дає змогу створювати неткані матеріали або волокнисті структури з контрольованими фізико-хімічними властивостями. Це сприяє покращенню біодоступності АФІ.

Електроформування – універсальна та ефективна технологія, що дає змогу отримувати ультратонкі волокна або волокнисті ТДС у мікро- та нанометричному діапазоні, забезпечуючи точний контроль морфології поверхні [12]. Електроформування полягає у подачі полімерного розчину або розплаву, що містить АФІ, через капіляр із заданою швидкістю, під час якого під дією електростатичного поля високої напруги виникають сили відштовхування між одноіменно зарядженими частинками та притягання між зарядженою рідиною і заземленим колектором. Коли досягнуто критичного рівня напруги, меніск деформується, утворюючи конус Тейлора, з вершини якого вивільняється струмінь полімерного розчину. У процесі його руху до колектора відбувається витягування та зменшення діаметра, а випаровування розчинника призводить до формування твердого матеріалу – нетканого матеріалу, що складається з ультратонких волокон [12,13].

При електроформуванні ТДС у формі нетканого матеріалу важливо, щоб АФІ та полімер добре розчинялися в обраному розчиннику й були сумісними. Вибір розчинника впливає на морфологію нетканого матеріалу та розчинність АФІ. Найчастіше використовують етанол, метанол, ацетон, хлороформ, диметилформамід тощо, застосовують і комбінації розчинників [14]. Оскільки розроблена ТДС призначена для фармацевтичного виробництва, ключовою характеристикою є використання малотоксичних розчинників та мінімізація їхньої кількості у готовому продукті до встановлених нормативами рівнів.

Вивільнення АФІ з електросформованих волокон залежить від властивостей полімерного носія, тому його вибір вкрай важливий. У процесі електроформування ТДС використовують фармацевтичні полімери (ПВІ, ПЕГ, ПВС), природні (крохмаль, хітозан, альгінат натрію) [15,16] та біорозкладні синтетичні (PCL, PLGA, PLA) [17]. Вони не лише сприяють покращенню біодоступності АФІ, але й забезпечують контрольоване вивільнення.

Крім полімерного носія, процес формування ТДС залежить і від інших факторів, що наведено в *таблиці 1* [12,18,19].

Електроформування мало високу ефективність під час створення нетканних матеріалів і волокнистих ТДС, що суттєво покращують біодоступність активних фармацевтичних інгредієнтів. Так, P. Shinde et al. описали процес розроблення ультратонкого матеріалу методом електроформування з ресвератролом для локалізованої терапії раку молочної залози [20]. Щоб подолати низьку розчинність і нестабільність ресвератролу, його інкапсулювали у комплекс із сульфобутиловим ефіром

Таблиця 1. Перелік факторів, що впливають на отримання ТДС методом електроформування

Тип параметра	Параметр процесу	Результат
Склад полімерного розчину	Сумісність полімеру та АФІ	Сумісний полімер покращує розчинність АФІ, запобігаючи кристалізації та підтримуючи аморфний стан
	Концентрація компонентів	Вища концентрація розчину забезпечує утворення щільнішого та більш рівномірного матеріалу, а надто низька може спричинити нерівномірне покриття або утворення крапель
	Тип розчинника	Впливає на процес електроформування, визначаючи пористість і розчинність отриманих структур
Реологічні властивості	В'язкість	Визначає стабільність і морфологію отриманого матеріалу: вища в'язкість сприяє рівномірності та міцності, надмірна ускладнює розпилення, а надто низька порушує структуру
	Поверхневий натяг	Впливає на змочуваність і рівномірність отриманого матеріалу: високий поверхневий натяг ускладнює розтікання, низький покращує розподіл, але надмірне зниження може призвести до нестабільності
	Електропровідність розчину	Висока електропровідність покращує формування, але може спричинити неконтрольоване розпилення, низька обмежує рух іонів, впливаючи на морфологію та механічні властивості
Параметри електростатичного поля	Напруга	Напруга визначає морфологію нетканого матеріалу: висока сприяє рівномірності, але може спричинити дефекти; низька забезпечує контрольоване формування, але обмежує розтягнення полімеру
	Відстань голка – колектор	Збільшення відстані призводить до утворення неоднорідного матеріалу, а надмірне зменшення цієї дистанції може перешкоджати їх формуванню
Умови формування волокон	Швидкість подачі розчину	Зростання швидкості потоку може зумовлювати нестабільність конуса Тейлора
	Температура	Температура визначає в'язкість розчину й інтенсивність випаровування. Її підвищення зменшує в'язкість і прискорює процес випаровування розчинника
	Вологість	Вологість регулює випаровування розчинника: висока вологість може уповільнити процес і спричинити неповне висихання волокон
Процес випаровування розчинника	Швидкість висихання	Швидкість висихання впливає на морфологію нетканого матеріалу: висока сприяє рівномірності, а низька може призводити до дефектів

β-циклодекстрину та полівінілпіролідом (PVP K90). Полімери обирали на підставі результатів комп'ютерного моделювання, що дало змогу оцінити їхню взаємодію з діючою речовиною, а також брали до уваги результати досліджень стабільності у розчині. *In vitro* та *ex vivo* дослідження показали контрольоване вивільнення препарату, покращену проникність через шкіру та високу біосумісність. Антиоксидантна активність зберігалася, а цитотоксичні тести дали змогу встановити значно вищу протипухлинну ефективність наноструктурованої форми порівняно з чистим ресвератролом. Отже, запропонована платформа є перспективною для лікування раку молочної залози, але потребує продовження *in vivo* досліджень для підтвердження клінічного потенціалу [20].

Метод електроформування забезпечує стабільне формування волокнистих ТДС з лопінавіром і ритонавіром, ініціюючи перехід АФІ в аморфну форму, незалежно від їхнього вмісту та типу полімеру (ПВП K-30, Collidon® VA64, Eudragit® E100) [21].

Методом електроформування нановолокон із полівінілового спирту та хітозану з додаванням екстракту часнику *Allium sativum*, багатого на аліцин, створено ТДС для протипаразитарної терапії [22]. Волокна мали середній діаметр ≈430 нм, що забезпечило ефективну

інкапсуляцію аліцину та показало до 98,4 % смертності протосколексів *Echinococcus granulosus (in vitro)*, що перевершує дію чистого екстракту. Метод має потенціал для лікування ехінококозу.

У фаховій літературі повідомляли також про отримання ТДС у формі модульної пероральної платформи з доставки лікарських засобів на основі електроформованих волокон із гідроксипропілметилцелюлози та поліетиленоксиду. Автори створили двошарові швидкорозчинні матриці, де верхній шар містить інкапсульовані діючі речовини, а нижній забезпечує механічну стабільність. Волокна мали аморфну форму, характеризувалися швидким розчиненням та ефективним вивільненням. Це обґрунтовує їхню перспективність саме для персоналізованих пероральних форм із контрольованим профілем доставки [23].

Опубліковано дані щодо розроблення електроформованої мембрани з природних полімерів і кверцетину для лікування хронічних ран. Мембрани мають стабільну структуру, забезпечують контрольоване вивільнення біоактивного флавоноїду, чинять антиоксидантну й антимікробну дію, а також потенційно можуть стимулювати регенерацію тканин. Ця технологія є перспективним підходом для створення терапевтичних матеріалів у сфері регенеративної медицини [24].

Moydeen A. M. et al. розробили одноструменевий метод емульсійного електроформування для створення надтонких волокон зі структурою ядро – оболонка на основі полівінілпіролідону та декстрану з інкапсульованим ципрофлоксацином [25]. Вивільнення діючої речовини з отриманих волокон відбувається контролювано, переважно завдяки дифузійному механізму. Мікробіологічні тести показали ефективність отриманих ТДС проти деяких грампозитивних і грамнегативних патогенів. Отримані результати свідчать про потенційну ефективність таких волокон для лікування інфікованих ран із застосуванням антибіотиків.

Група дослідників із Китайського медичного університету Jinzhou повідомила про успішне отримання нановолокон Ag-гесперидину методом електроформування [26]. Як полімерний носій використано полівініловий спирт та альгінат натрію. Отримані нановолокна Ag-гесперидину мали високу антибактеріальну активність проти *S. aureus* та *E. coli* (ступінь інгібування – >90 %). Експерименти на клітинних моделях і дослідження загоєння ран у тварин показали, що ці нановолокна можуть прискорювати загоєння інфікованих ран. Імуногістохімічний аналіз підтвердив сприятливий вплив волокнистої ТДС Ag-гесперидину на процеси регенерації тканин [26].

Аналіз результатів найновіших досліджень підтверджує значний прогрес у застосуванні електроформування для створення високоточних структур і функціональних матеріалів. Однак, незважаючи на успіхи на лабораторному рівні, під час впровадження цієї технології у промислове виробництво перед фахівцями постає низка викликів.

Vass P. et al. здійснили дослідження з масштабування електроформування для фармацевтичної промисловості [27]. На підставі результатів, що одержано, автори описали виклики, які стримують перехід технології з лабораторного рівня до промислового виробництва. Як один із таких чинників дослідники визначили низьку продуктивність традиційного електроформування, оскільки класичні одно- або багатоголкові системи мають обмежену швидкість виробництва, що може не відповідати промисловим потребам. Додатковою проблемою є забезпечення відтворюваності процесу формування волокон із заданими параметрами. Крім того, процес електроформування є чутливим до змін температури, вологості, напруги та складу розчину.

Промислові бар'єри включають обмеженість у виборі стандартизованого обладнання, оскільки більшість промислових систем перебувають на стадії прототипів, а також чіткі регуляторні вимоги, що передбачають відповідність процесу вимогам GMP і необхідність валідації процесу. Крім того, економічна доцільність залишається сумнівною через високу вартість обладнання та електричної енергії.

Подолання цих викликів потребує міждисциплінарного підходу, що поєднує матеріалознавство, фармацевтику, інженерію та регуляторну експертизу, аби забезпечити успішне впровадження електроформування у виробництво лікарських форм.

Висновки

1. Аналіз сучасних наукових досліджень у галузі фармацевтичних технологій свідчить про активний розвиток підходів, спрямованих на підвищення розчинності, а отже й біодоступності малорозчинних і нерозчинних активних фармацевтичних інгредієнтів. Серед них особливий науковий інтерес викликає технологія електроформування, що дає змогу створювати тверді дисперсні системи у формі нетканних матеріалів з ультратонких волокон.

2. Технологія електроформування на основі різних полімерних носіїв сприяє підвищенню біодоступності АФІ та забезпечує контроль над морфологією нетканого матеріалу з ультратонких волокон, отриманих шляхом електророзпилення.

3. Виклики, пов'язані з масштабуванням виробництва та необхідністю застосування високої напруги, можуть обмежувати промислове використання цього методу.

4. Оптимальні умови формування твердих дисперсних систем визначаються специфічними вимогами до кінцевого продукту та обсягами виробництва.

Перспективи подальших досліджень. Електроформування має значний науковий і практичний потенціал для наступних досліджень, спрямованих на вдосконалення технологій створення твердих дисперсних систем із покращеною розчинністю широкого спектра активних фармацевтичних інгредієнтів.

Фінансування

Дослідження здійснено без фінансової підтримки.

Конфлікт інтересів: відсутній.

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

Відомості про авторів:

Іщенко О. В., д-р техн. наук, доцент, професор каф. промислової фармації, Київський національний університет технологій та дизайну, Україна.

ORCID ID: 0000-0002-9510-6005

Єганян М. В., аспірант каф. промислової фармації, Київський національний університет технологій та дизайну, Україна.

ORCID ID: 0009-0000-1246-6594

Information about the authors:

Ishchenko O. V., PhD, DSc, Associate Professor, Professor of the Department of Industrial Pharmacy, Kyiv National University of Technologies and Design, Ukraine.

Yeganyan M. V., PhD student, Department of Industrial Pharmacy, Kyiv National University of Technologies and Design, Ukraine.



Олена Іщенко (Olena Ishchenko)

ishhenko.ov@knuutd.com.ua

References

1. Bessarabov V, Kostyuk V, Lyzhniuk V, Lisovy V, Smishko R, Kuzmina G, Gureyeva S, Goy A. "Green" technology of centrifugal fiber formation of solid dispersed systems of nimesulide: Evaluation of solubility increases and physicochemical characteristics. Sustainable Chemistry and Pharmacy. 2025;43:101913. doi: 10.1016/j.scp.2025.101913

2. Zhang X, Xing H, Zhao Y, Ma Z. Pharmaceutical Dispersion Techniques for Dissolution and Bioavailability Enhancement of Poorly Water-Soluble Drugs. *Pharmaceutics*. 2018;10(3):74. doi: [10.3390/pharmaceutics10030074](#)
3. Patel K, Shah S, Patel J. Solid dispersion technology as a formulation strategy for the fabrication of modified release dosage forms: A comprehensive review. *Daru*. 2022;30(1):165-89. doi: [10.1007/s40199-022-00440-0](#)
4. Kumari L, Choudhary Y, Patel P, Gupta GD, Singh D, Rosenholm JM, et al. Advancement in Solubilization Approaches: A Step towards Bioavailability Enhancement of Poorly Soluble Drugs. *Life (Basel)*. 2023;13(5):1099. doi: [10.3390/life13051099](#)
5. Brubaker I, Bilan O, Marchenko-Tolsta K. [Modern approaches to development of nano-systems for drug delivery]. *World Science*. 2020;6(58):32-7. doi: [10.31435/rsglobal_ws/30062020/7102](#)
6. Lisovyi VM, Lyzhniuk VV, Kostyuk VG, Pashchenko IO, Smishko RO, Goy AM. [Technologies for the obtaining highly soluble polymer composite materials with active pharmaceutical ingredients]. *Technologies and Engineering*. 2023;(3):26-35. Ukrainian. doi: [10.30857/2786-5371.2023.3.3](#)
7. Zhang J, Guo M, Luo M, Cai T. Advances in the development of amorphous solid dispersions: The role of polymeric carriers. *Asian J Pharm Sci*. 2023;18(4):100834. doi: [10.1016/j.ajps.2023.100834](#)
8. Zare M, Dziemidowicz K, Williams GR, Ramakrishna S. Encapsulation of Pharmaceutical and Nutraceutical Active Ingredients Using Electrospinning Processes. *Nanomaterials (Basel)*. 2021;11(8):1968. doi: [10.3390/nano11081968](#)
9. Yu DG, Li JJ, Williams GR, Zhao M. Electrospun amorphous solid dispersions of poorly water-soluble drugs: A review. *J Control Release*. 2018;292:91-110. doi: [10.1016/j.jconrel.2018.08.016](#)
10. Duan X, Chen HL, Guo C. Polymeric Nanofibers for Drug Delivery Applications: A Recent Review. *J Mater Sci Mater Med*. 2022;33(12):78. doi: [10.1007/s10856-022-06700-4](#)
11. Marjuban SM, Rahman M, Duza SS, Ahmed MB, Patel DK, Rahman MS, et al. Recent Advances in Centrifugal Spinning and Their Applications in Tissue Engineering. *Polymers (Basel)*. 2023;15(5):1253. doi: [10.3390/polym15051253](#)
12. Ahmadi Bonakdar M, Rodrigue D. Electrospinning: Processes, structures, and materials. *Macromol*. 2024;4(1):58-103. doi: [10.3390/macromol4010004](#)
13. Kausar A, Ahmad I. Electrospinning processing of polymer/nanocarbon nanocomposite nanofibers – design, features, and technical compliances. *J Compos Sci*. 2023;7(7):290. doi: [10.3390/jcs7070290](#)
14. Haider A, Haider S, Kang I-K. A comprehensive review summarizing the effect of electrospinning parameters and potential applications of nanofibers in biomedical and biotechnology. *Arab J Chem*. 2018;11(8):1165-88. doi: [10.1016/j.arabjc.2015.11.015](#)
15. Zhou X, Wang Y, Ji C. Advances in Preparation and Biomedical Applications of Sodium Alginate-Based Electrospun Nanofibers. *Gels*. 2025;11(9):704. doi: [10.3390/gels11090704](#)
16. Ishchenko O, Plavan V, Valeika V, Koliada M, Liashok I, Budash Y, et al. Modified starch in composition with polyvinyl alcohol as a basis for development of the polymeric materials for pharmaceutical use. *Starke*. 2022;74(9-10):2200062. doi: [10.1002/star.202200062](#)
17. Kai D, Liow SS, Loh XJ. Biodegradable polymers for electrospinning: towards biomedical applications. *Mater Sci Eng C Mater Biol Appl*. 2014;45:659-70. doi: [10.1016/j.msec.2014.04.051](#)
18. Farhaj S, Conway BR, Ghorri MU. Nanofibres in Drug Delivery Applications. *Fibers*. 2023;11(2):21. doi: [10.3390/fib11020021](#)
19. Topuz F, Uyar T. Recent developments in nanofiber-based fast-disintegrating drug delivery systems. *Expert Opin Drug Deliv*. 2025;22(7):957-69. doi: [10.1080/17425247.2025.2497831](#)
20. Shinde P, Shete A, Ghorpade V, Harale N, Patil S, Desai N, et al. Formulation and development of resveratrol-loaded sulfobutylether β -cyclodextrin and PVP K90-based nanofiber mat via electrospinning for the breast cancer therapy. *J Pharm Innov*. 2025;20(2):38. doi: [10.1007/s12247-025-09956-9](#)
21. Łyszczarz E, Sosna O, Srebro J, Rezka A, Majda D, Mendyk A. Electrospun Amorphous Solid Dispersions with Lopinavir and Ritonavir for Improved Solubility and Dissolution Rate. *Nanomaterials (Basel)*. 2024;14(19):1569. doi: [10.3390/nano14191569](#)
22. Kahdim QS, Abdulzahra AI, Saood AI, Al-Saaidi JA. Electrospun PVA/chitosan nanofibers loaded with garlic extract for in vitro antiparasitic activity against *Echinococcus granulosus* protoscoleces. *J Cluster Sci*. 2025;36(5):179. doi: [10.1007/s10876-025-02903-1](#)
23. Cano-Vega MA, Lozano-Perez H, Pinal R, Deng M. Fast-dissolving electrospun cellulose fiber-based matrices as modular oral dosage forms. *J Pharm Sci*. 2025 Jul 18:103908. doi: [10.1016/j.xphs.2025.103908](#)
24. Correia C, Pádua AS, Matela C, Gonçalves IC, Soares P, Henriques C, et al. Electrospun membranes from natural polymers with Quercetin: design and characterization, antioxidant and antimicrobial activity, and potential for skin reinnervation in chronic wounds. *Int J Pharm*. 2025;683:126062. doi: [10.1016/j.ijpharm.2025.126062](#)
25. Moydeen AM, Padusha MSA, Thamer BM, Ahamed N. A, Al-Enizi AM, El-Hamshary H, et al. Single-nozzle core-shell electrospun nanofibers of PVP/dextran as drug delivery system. *Fiber Polym*. 2019;20(10):2078-89. doi: [10.1007/s12221-019-9187-2](#)
26. Ren X, Hu Y, Chang L, Xu S, Mei X, Chen Z. Electrospinning of antibacterial and anti-inflammatory Ag@hesperidin core-shell nanoparticles into nanofibers used for promoting infected wound healing. *Regen Biomater*. 2022;9:rbac012. doi: [10.1093/rb/rbac012](#)
27. Vass P, Szabó E, Domokos A, Hirsch E, Galata D, Farkas B, et al. Scale-up of electrospinning technology: Applications in the pharmaceutical industry. *Wiley Interdiscip Rev Nanomed Nanobiotechnol*. 2020;12(4):e1611. doi: [10.1002/wnan.1611](#)



Коморбідність у пацієнтів із негоспітальною пневмонією, що поєднана з коронавірусною хворобою

О. С. Кульбачук^{1C,F}, Є. В. Сідь^{2A,D}, О. В. Соловйов^{3B}, А. В. Піскун^{4E}

Запорізький державний медико-фармацевтичний університет, Україна

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

Мета роботи – проаналізувати й оцінити відомості фахових джерел щодо коморбідних станів у пацієнтів із негоспітальною пневмонією, яка поєднана з коронавірусною хворобою.

Матеріали і методи. Залучаючи першоджерела з наукометричних баз даних Scopus, Web of Science, PubMed, здійснили ретроспективний аналіз відомостей наукової літератури з проблематики коморбідності у хворих на негоспітальну пневмонію, поєднану з коронавірусною хворобою. Глибина пошуку джерел – 5 років (за 2020–2025 pp.).

Результати. Проаналізували вплив коморбідних серцево-судинних захворювань на перебіг COVID-19 і рівень смертності. Аналіз даних фахової літератури свідчить, що наявність серцево-судинних захворювань збільшує шанси на розвиток тяжкого перебігу COVID-19 утричі. Хворі похилого віку та пацієнти з гіпертонією, діабетом мають найгірший прогноз при COVID-19. Результати дослідження показали підвищену захворюваність і смертність пацієнтів із діабетом, зв'язок між рівнем глюкози та тяжкістю захворювання. У різних працях підтверджено важливість ранньої діагностики та госпіталізації, а також необхідність комплексного підходу до лікування, включаючи співпрацю кардіологів і пульмонологів. Встановлено, що пацієнти з хронічними захворюваннями, як-от бронхіальною астмою та хронічним обструктивним захворюванням легень, схильні до вищого ризику тяжкого перебігу COVID-19. Описано механізми запального ушкодження серця, що виявляють під час захворювання, та їхній зв'язок із прогнозом.

Висновки. Необхідна своєчасна діагностика та лікування коморбідних станів для зниження ризику ускладнень у пацієнтів із COVID-19. Підкреслено важливу роль сімейних лікарів у моніторингу й управлінні хронічними захворюваннями, що може суттєво полегшити перебіг COVID-19. Перспективи подальших досліджень полягають у визначенні маркерів імунзапальної відповіді для прогнозування перебігу в пацієнтів із негоспітальною пневмонією, що пов'язана з коронавірусною інфекцією, при коморбідній патології.

Ключові слова: негоспітальна пневмонія, маркери запалення, супутні захворювання, тромбоз, коронавірусна хвороба, SARS-CoV-2, COVID-19.

Актуальні питання фармацевтичної і медичної науки та практики. 2025. Т. 18, № 3(49). С. 356-362

Comorbidity among patients with community-acquired pneumonia combined with coronavirus disease

O. S. Kulbachuk, Ye. V. Sid, O. V. Soloviov, A. V. Piskun

The aim of the work is to analyze and evaluate data from professional literature sources regarding comorbid conditions among patients with community-acquired pneumonia combined with coronavirus disease.

Materials and methods. Using primary sources from the scientometric databases Scopus, Web of Science, PubMed, a retrospective analysis of literature data on the issue of comorbidity in patients with community-acquired pneumonia combined with coronavirus disease for 2020–2025 was conducted.

Results. This article examines the impact of comorbid cardiovascular diseases during COVID-19 and the mortality rate. Literature analysis shows that the presence of cardiovascular diseases increases the chances of developing a severe course of COVID-19 by three times. Elderly people and patients with hypertension and diabetes have the worst prognosis for COVID-19. Studies indicate increased morbidity and mortality among patients with diabetes, as well as the relationship between glucose levels and disease severity. The works of various authors emphasize the importance of early diagnosis and hospitalization, as well as the need for an integrated approach to treatment, including the cooperation of cardiologists and pulmonologists. It is also noted that patients with chronic diseases, such as bronchial asthma and chronic obstructive pulmonary disease, are at higher risk of severe COVID-19. The article also discusses the mechanisms of inflammatory damage to the heart that are detected during the disease and their relationship with prognosis.

ARTICLE INFO



UDC 616.24-002:[616.98:578.834COV]-06
DOI: 10.14739/2409-2932.2025.3.338591

Current issues in pharmacy and medicine: science and practice. 2025;18(3):356-362

Keywords: community-acquired pneumonia, inflammatory markers, comorbidity, thrombosis, coronavirus disease, SARS-CoV-2, COVID-19.

Received: 11.04.2025 // Revised: 09.06.2025 // Accepted: 18.06.2025

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

Conclusions. Timely diagnosis and treatment of comorbid conditions are need to reduce the risk of complications in patients with COVID-19. The article emphasizes the important role of family doctors in monitoring and managing chronic diseases, which can significantly alleviate the course of COVID-19. The prospects for further research are to identify markers of the immunoinflammatory response to predict the course in patients with community-acquired pneumonia associated with coronavirus infection with comorbid pathology.

Keywords: community-acquired pneumonia, inflammatory markers, comorbidity, thrombosis, coronavirus disease, SARS-CoV-2, COVID-19.

Current issues in pharmacy and medicine: science and practice. 2025;18(3):356-362

Пандемія коронавірусу 2019 року була спричинена одноланцюговим РНК-вмісним вірусом, який тепер називають Severe Acute Respiratory Syndrome-related coronavirus-2 (SARS-CoV-2); саме він зумовлює хворобу COrona VIrus Disease 2019 (COVID-19). Початкові зусилля науковців спрямовані на опис клінічного перебігу захворювання, тяжких випадків і лікування хворих. Вплив пандемії на суспільство залежить від кількості інфікованих, ступеня передачі інфекції та спектра її клінічної тяжкості [1,2].

У підтверджених і зареєстрованих випадках захворювання на COVID-19 описано низку симптомів – від легких скарг, як-от лихоманка та кашель, до тяжких, пов'язаних зокрема з ускладненням дихання. Негоспітальна пневмонія (НГП) при SARS-CoV-2 характеризується розвитком радіологічних патернів, що можна визначити тільки за допомогою комп'ютерної томографії (КТ) грудної клітки. Обробка зображень КТ за допомогою сучасного програмного забезпечення дає змогу визначити динаміку перебігу пневмонії, що поєднана з COVID-19, й оцінити ефективність лікування [3,4].

Негоспітальна пневмонія при COVID-19 має тяжкий перебіг і високу летальність у вразливій категорії – осіб похилого віку з поєднанням супутніх захворювань: артеріальної гіпертензії, цукрового діабету, ожиріння, серцево-судинних захворювань, хронічної хвороби нирок, хронічних захворювань печінки, злоякісних пухлин. Лише половина пацієнтів до надходження до стаціонару отримує базисну терапію щодо основних захворювань. За даними досліджень, наявність супутніх захворювань є основою для погіршення результатів у пацієнтів із COVID-19 [5,6,7,8].

Мета роботи

Проаналізувати й оцінити відомості фахових джерел щодо коморбідних станів у пацієнтів із негоспітальною пневмонією, яка поєднана з коронавірусною хворобою.

Матеріали і методи дослідження

Залучаючи першоджерела з наукометричних баз даних Scopus, Web of Science, PubMed, здійснили ретроспективний аналіз відомостей наукової літератури з проблематики коморбідності у хворих на негоспітальну пневмонію, поєднану з коронавірусною хворобою. Глибина пошуку джерел – 5 років (за 2020–2025 рр.).

Під час пошуку джерел застосовували комбінації ключових слів: community-acquired pneumonia, inflammatory markers, comorbidities, thrombosis, coronavirus disease, COVID-19. Опрацьовуючи результати пошуку, обирали

найбільш релевантні джерела з проблематики дослідження.

Після опрацювання анотацій і перегляду повного тексту статей обрали 38 оригінальних статей, які й проаналізували.

Результати

У результаті численних досліджень показано, що коморбідні серцево-судинні захворювання пов'язані з тяжчим перебігом захворювання та вищим рівнем смертності від COVID-19. У метааналізі S. Figliozzi et al. показано: історія серцево-судинних захворювань втричі збільшує співвідношення шансів (3,15, 95 % довірчий інтервал (ДІ) 2,26–4,41) розвитку тяжкого перебігу COVID-19. Як кінцеві точки під час дослідження визначено летальний наслідок, тяжкий перебіг захворювання, госпіталізацію до відділення інтенсивної терапії та/або використання штучної вентиляції легень, внутрішньолікарняну летальність [9].

Особи похилого віку та хворі будь-якого віку, котрі мають такі захворювання, як гіпертонічна хвороба та цукровий діабет, мають гірший прогноз щодо НГП, що асоційована з COVID-19. У хворих на цукровий діабет визначають підвищення рівня захворюваності та смертності, порівняно з пацієнтами без нього; крім того, у цій когорті збільшений відсоток госпіталізації до лікарні та до відділення інтенсивної терапії [10].

Встановлено зв'язок цукрового діабету й COVID-19. Є дані, що COVID-19 загострює основну патофізіологію гіперглікемії в осіб із діабетом. У дослідженні E. Barron et al., що здійснене в Англії, встановлено: після корекції за віком, статтю, соціально-економічним статусом, етнічною належністю та географічним регіоном проживання порівняно з хворими без діабету відношення шансів для внутрішньолікарняної смерті, що пов'язана з COVID-19, становило 3,51 (95 % ДІ 3,16–3,90) у пацієнтів із діабетом 1 типу та 2,03 (95 % ДІ 1,97–2,09) у хворих на цукровий діабет 2 типу [11].

Мета дослідження, що здійснили В. П. Мельник і співавт., полягала у виявленні особливостей зараження в осередку інфекції, клінічного перебігу, обсягу та частоти обстеження пацієнтів, спілкування з сімейним лікарем, лікування хворих на пневмонію, спричинену вірусом SARS-CoV-2. У результаті дослідження автори дійшли висновку, що рутинне застосування антимікробних препаратів без доведеної необхідності в пацієнтів, в яких є припущення про розвиток НГП, спричиненої вірусом SARS-CoV-2, за даними КТ органів грудної клітки, а також у хворих на пневмонію цієї етіології, яка підтвер-

джена за допомогою полімеразної ланцюгової реакції, є не лише непотрібним, але й небезпечним через потенціал посилення резистентності до цих препаратів [12].

У результаті дослідження О. К. Яковенка та співавт. показано: прогноз тяжкого перебігу захворювання на COVID-19 залежить від своєчасної діагностики та госпіталізації до тяжкої дихальної недостатності, оскільки 85,7 % пацієнтів, які померли, були переведені в реанімацію з інших медичних закладів. Середня сатурація крові пацієнтів із тяжкою формою COVID-19, які померли, становила 78,0 % під час надходження, а середня сатурація крові пацієнтів, які одужали, – 85,4 %. Важливий демографічний фактор, який позитивно вплинув на одужання, – молодший вік пацієнта та жіноча стать. Серед лабораторних показників найбільший негативний вплив на одужання мали лейкоцитоз, підвищення рівня креатиніну та підвищення рівня глюкози в сироватці крові [13].

Потенційні фактори ризику смертності серед госпіталізованих пацієнтів із COVID-19 вивчено під час дослідження Т. О. Перцевої та співавт. Як такі чинники автори визначили вік понад 57 років, наявність болю за грудиною та нейром'язових симптомів під час надходження до стаціонару, а також більше ніж два діагностовані супутні захворювання. З-поміж супутніх патологій особливу увагу привертала артеріальна гіпертензія, цукровий діабет, цереброваскулярні захворювання, ішемічна хвороба серця, серцева недостатність та аритмія. Додатково ідентифіковано специфічні лабораторні показники, що асоціюються з підвищеним ризиком: рівень АСТ понад 50,2 Од/л, загальний білок <66,1 г/л, креатинін >102,7 мкмоль/л, С-реактивний білок >46,8 мг/л [2].

За результатами, які зафіксували Л. І. Конопкіна та О. О. Щудро, вираженість задишки в підгострій фазі COVID-19 залежить від тривалості ураження легень у гострій фазі та тяжкості перебігу захворювання. У разі середньотяжкого перебігу гострого періоду COVID-19 задишка у підгострій фазі здебільшого спричинена залишковими змінами в дихальній системі й обструктивними вентиляційними порушеннями легкого ступеня вираженості. Порушення серцево-судинної системи у цих пацієнтів виявляли насамперед за підвищенням рівня NT-proBNP у сироватці крові (22,9 % пацієнтів), що може бути маркером розвитку серцевої недостатності у них; це зумовлює доцільність додаткової консультації кардіолога. У разі тяжкого перебігу гострої фази COVID-19 задишка в підгострій фазі зумовлена залишковими морфологічними змінами дихальної системи (54,1 % пацієнтів) та патологією серцево-судинної системи (45,9 % хворих). У пацієнтів із критичним гострим перебігом COVID-19 задишка у постгострій фазі стабільно зумовлена і залишковими морфологічними ураженнями дихальної системи, і серцево-судинною патологією. Діагностована коморбідна серцево-судинна патологія обґрунтовує необхідність залучення пульмонологів і кардіологів до команди лікарів, особливо коли задишка не корелює з

морфологічними ураженнями дихальної системи на КТ грудної клітки [14].

За даними Центру контролю та профілактики захворювань США (Center for Disease Control and Prevention), пацієнти з астмою та алергією знаходяться в зоні особливого ризику під час пандемії COVID-19. Агресивний вірус SARS-CoV-2 уражає передусім легені, а більшість пацієнтів з астмою мають підвищений ризик інфікування та, ймовірно, потенційно мають тяжкий перебіг COVID-19 [15].

У когорті госпіталізованих пацієнтів зі спричиненою COVID-19 вірусною негоспітальною пневмонією, які потребували кисневої підтримки, частка хворих на бронхіальну астму становила 2,9 %. Тяжкий перебіг COVID-19-асоційованої НГПІ у таких пацієнтів, які отримували базисну терапію інгаляційними кортикостероїдами, виникав у разі неконтрольованої бронхіальної астми, за наявності коморбідної патології або при тривалому застосуванні системних глюкокортикостероїдів. Зауважимо, що у пацієнтів із бронхіальною астмою, які потребували кисневої підтримки, патологічні зміни в легенях, за даними КТ, майже повністю зникають протягом перших 3 тижнів на фоні призначеного оптимального лікування. Важливі особливості перебігу також включають те, що не виникають додаткові емфізематозні зміни в легенях і симптоми загострення бронхіальної астми [16].

Пацієнти з хронічним обструктивним захворюванням легень або будь-якими респіраторними захворюваннями також мають підвищений ризик тяжкого перебігу COVID-19. За результатами дослідження Q. Zhao et al., ризик зараження COVID-19 серед пацієнтів із хронічним обструктивним захворюванням легень учетверо вищий, ніж у хворих без нього [17].

У понад 30 % пацієнтів із пост-COVID-синдромом у результаті детальнішого обстеження виявлено істотне зниження дифузійної здатності легень, а також пов'язане із цим пошкодження легеневого інтерстицію. Згідно з висновками А. О. Довгань і Т. В. Константинович, для покращення якості життя та прогнозу у таких пацієнтів необхідним є раннє виявлення та верифікація патології дихальної системи, своєчасне призначення відповідної терапії [18].

Наявність гострого ураження серця, судинної дисфункції та тромбозу в пацієнтів із COVID-19 актуалізує важливі питання про потенційний віддалений кардіоваскулярний ефект. Відомо, що тяжка негоспітальна пневмонія будь-якої етіології спричиняє розвиток гіперкоагуляції, проте ймовірність розвитку тромбозів при пневмонії на фоні коронавірусної хвороби є значно вищою [19].

Якщо не призначено заходи з антикоагулянтної профілактики, ризик тромбоемболічних ускладнень у постковідному періоді значно зростає у пацієнтів, у котрих діагностовано тяжкий перебіг COVID-19. Втім, систематичне приймання антикоагулянтів протягом щонайменше 2 місяців від перших симптомів COVID-19 суттєво знижує цей ризик, навіть у пацієнтів із критичним перебігом гострої фази захворювання [20].

У дослідженні К. В. Юрко та співавт. наведено дані, що свідчать про зміни в системі гемостазу залежно від тяжкості COVID-19. У пацієнтів із середнім ступенем тяжкості захворювання домінували прояви гіперкоагуляції. Разом із тим, при тривалому перебігу хвороби (понад 21 добу) або у випадках тяжкої чи вкрай тяжкої форми COVID-19 часто визначали не гіперкоагуляцію, а гіпокоагуляцію, що спричиняло розвиток синдрому дисемінованого внутрішньосудинного згортання. Ці дані підтверджують пряму кореляцію між показниками гемостазу та ступенем тяжкості коронавірусної інфекції [21].

Згідно з результатами дослідження М. Marushchak et al., обрахунок індексу коморбідності Чарлсона (the Charlson Comorbidity Index) для оцінювання супутньої патології в госпіталізованих пацієнтів із негоспітальною пневмонією, що спричинена SARS-CoV-2, може допомогти розробляти своєчасні профілактичні та терапевтичні стратегії, а це потенційно сприятиме покращенню прогнозу для пацієнтів. Автори виявили значущий зв'язок між коморбідністю та тяжкістю пневмонії, що підкреслює важливість врахування коморбідних станів під час оцінювання ризику та визначення тактики лікування цих пацієнтів. Згідно з висновками, які зробили автори, індекс коморбідності Чарлсона може бути альтернативою або доповненням до специфічних шкал оцінювання тяжкості пневмонії для прогнозування ризику несприятливих наслідків захворювання [22].

У дослідженнях, під час яких вивчали пов'язану з коронавірусною інфекцією НГП, підтверджено важливість оцінювання імунозапальної відповіді – вона може бути одним із ключових факторів розвитку ускладнень захворювання. Статистичний аналіз рівнів маркерів запальної відповіді у пацієнтів із НГП, що асоційована з COVID-19, допомагає детальніше визначити механізми тяжкого перебігу пневмонії [23].

У результаті дослідження, яке здійснили К. Ю. Литвин і О. О. Білоконь, встановлено: підвищення рівня інтерлейкіну-6 (ІЛ-6) у пацієнтів із COVID-19 корелює з тяжкістю перебігу захворювання. Це підвищення також може бути асоційоване з віком (зокрема для пацієнтів віком 70–79 років), а також із низкою супутніх захворювань і клінічних станів, як-от ішемічною хворобою серця, ожирінням, гарячкою, підвищеним артеріальним тиском і зниженням сатурації. Крім того, вищі рівні ІЛ-6 фіксують у разі збільшення вмісту С-реактивного білка, залишкового азоту й кількості паличкоядерних нейтрофілів. Автори припустили, що комплексний аналіз цих факторів може бути корисним для побудови прогностичної моделі перебігу коронавірусної хвороби [24].

Підтверджено, що рівень інтерлейкіну-10 (ІЛ-10) на початку COVID-19 зростає паралельно з підвищенням ІЛ-6. На підставі цих даних зробили висновок, що це може свідчити про його прозапальну роль у патогенезі гострої фази захворювання. Збільшення концентрації ІЛ-10 характеризує тяжкість перебігу хвороби, ризик летального наслідку і може бути пов'язане з низкою су-

путніх патологій, клінічних станів, зі змінами загальних лабораторних показників [25].

Під час дослідження, що здійснили О. Z. Skakun і N. M. Serediuk, проаналізовано рівень феритину сироватки крові під час госпіталізації. Автори дійшли висновку, що рівень феритину зростає відповідно до тяжкості COVID-19 у пацієнтів з артеріальною гіпертензією і є предиктором внутрішньогоспітальної смертності у таких хворих. Втім, його прогностичні властивості щодо тяжкого / вкрай тяжкого перебігу та потреби в кисневій терапії виявилися слабкими. Пороговим значенням для прогнозування внутрішньогоспітальної смертності визначено рівень феритину 438,0 нг/мл [26].

COVID-19 може мати полісиндромний перебіг із запальним ураженням серця, що може тривати кілька місяців і погіршувати прогноз для пацієнтів. Механізми пошкодження серця включають пряме ураження вірусом SARS-CoV-2, гіперзапальний синдром із вивільненням цитокінів; дисрегуляцію ренін-ангіотензинової системи. Ці фактори можуть ускладнюватися перевантаженням правих відділів серця у пацієнтів із багатоосередковою пневмонією, а також тромботичним ушкодженням коронарних мікросудин та ішемією міокарда [27].

Серцеве запалення виявляють не тільки за симптомами типового міокардиту чи перикардиту, але й за клінікою серцевої недостатності зі швидкою декомпенсацією, серцевою аритмією, гострим коронарним синдромом або раптовою смертю. Під час діагностики запального ушкодження кардіоміоцитів лабораторно виявляють підвищення рівня С-реактивного білка та натрійуретичних пептидів. Трансторакальна ЕхоКГ дає змогу оцінити дисфункцію лівого шлуночка та виявити накопичення рідини в перикарді. МРТ серця з використанням діагностичних критеріїв міокардиту (Lake–Louise Criteria) є інформативним методом для гострого запалення міокарда. Втім, візуалізаційні дослідження здійснюють лише тоді, коли їхні результати можуть вплинути на тактику ведення пацієнта, за максимально коротким протоколом в інфекційному періоді [28].

Наявність ішемічної хвороби серця може знизити здатність серцево-судинної системи реагувати на додатковий стрес, спричинений вірусною інфекцією. Потенційно це призводить до тяжких і тривалих наслідків для серця. Нині одержують все більше даних про механізми, за допомогою яких SARS-CoV-2 може уражати серцево-судинну систему. Розуміння цих різноманітних шляхів ураження є ключовим для розроблення ефективних стратегій діагностики та лікування віддалених серцево-судинних наслідків COVID-19, особливо в пацієнтів з ішемічною хворобою серця [29].

Серцево-судинні захворювання становлять суттєвий ризик щодо прогресування та летального наслідку коронавірусної хвороби. Як головні патофізіологічні чинники такого обтяження визначають хронічну серцеву недостатність, різні види дисфункції міокарда, ендотеліальну дисфункцію та метаболічні розлади на фоні цукрового діабету. При COVID-19 виникає поліорганне

дистресове захворювання, що спричиняє дисбаланс між клітинною та цитокіновою імунною системою. Це призводить до гіперзапального «цитокінового шторму», який впливає на системний гомеостаз. Захворювання на COVID-19 у пацієнтів із цукровим діабетом, у яких вже виникли порушення імунітету, погіршує їхній загальний стан [30,31,32].

Пацієнти, які перенесли COVID-19, мають підвищений ризик розвитку широкого спектра серцево-судинних ускладнень і в гострій фазі, й у віддаленому періоді. До цих ускладнень належать ішемічна хвороба серця, міокардит, перикардит, порушення серцевого ритму, серцева недостатність, тромбоемболічні ускладнення та артеріальна гіпертензія. Цей підвищений ризик зберігається навіть у пацієнтів без попередніх захворювань серця в анамнезі, з низьким кардіоваскулярним ризиком або після легкого перебігу COVID-19. Зважаючи на це, необхідним є ретельний лікарський нагляд за такими пацієнтами для запобігання розвитку потенційно фатальних ускладнень. Зважаючи на глобальну поширеність серцево-судинних захворювань і їхній істотний вплив на показники смертності, виявлені постковідні серцево-судинні ускладнення становлять істотну загрозу для світової системи охорони здоров'я в контексті пандемії COVID-19 [33,34].

Застійна серцева недостатність визначена як фактор ризику для тяжкого перебігу та підвищеної смертності, а також як можливий наслідок COVID-19. У дослідженні D. Tomasoni et al. показано, що пацієнти із серцевою недостатністю в анамнезі мають значно гірші наслідки з вищою смертністю та внутрішньолікарняними ускладненнями [35]. Більшу поширеність серцевої недостатності у своєму дослідженні, ніж у загальній популяції, вчені пояснюють старшим віком хворих та відбором суб'єктів, які потрапили до кардіологічних відділень через супутнє захворювання серця під час пандемії COVID-19 [36].

Перебіг НГП, що асоційована з COVID-19 може сильно варіювати – від безсимптомного до вкрай тяжкого. НГП має широкий спектр симптомів із негативними клінічними наслідками та навіть смертю серед осіб похилого віку з такими коморбідними патологіями, як гіпертонічна хвороба, цукровий діабет, ожиріння, серцево-судинні та онкологічні захворювання [37].

Для пацієнтів зі злоякісними новоутвореннями COVID-19 має значні клінічні, лабораторні, соціально-економічні та психологічні несприятливі наслідки. Це більш виражено у людей із захворюваннями системи крові. Серед пацієнтів з онкологічними захворюваннями найвищий рівень смертності через COVID-19 зафіксовано у хворих на рак легенів. Встановлено, що COVID-19 і рак мають схожі молекулярні механізми, що може мати певні наслідки для онкологічних хворих. Безумовно, в усьому світі пандемія COVID-19 істотно ускладнила надання медичних послуг хворим на рак [38].

Отже, незважаючи на численні міжнародні рекомендації щодо ретельного моніторингу та ведення пацієнтів

із супутніми захворюваннями, лише близько половини таких хворих одержували базисну терапію (переважно антигіпертензивну, цукрознижувальну й антикоагулянтну) до госпіталізації.

Висновки

1. Негоспітальна пневмонія, що поєднана з коронавірусною хворобою, асоційована з тяжким перебігом і високою летальністю серед пацієнтів похилого віку з гіпертонічною хворобою, цукровим діабетом, ожирінням, серцево-судинними захворюваннями, злоякісними пухлинами тощо.

2. Лише половина хворих отримувала базисне лікування основного захворювання до госпіталізації з приводу COVID-19.

3. Важливою є роль сімейних лікарів у підвищенні прихильності пацієнтів до своєчасного лікування та профілактики хронічних захворювань, адже це істотно знижує ризик смерті від усіх причин, а також полегшує перебіг COVID-19.

Перспективи подальших досліджень. SARS-CoV-2 продовжує змінюватися, а наші знання про те, як саме цей вірус впливатиме на людей, досі обмежені. Тому важливим є визначення маркерів, асоційованих з імунозапальною відповіддю, для прогнозування перебігу негоспітальної пневмонії, що поєднана з коронавірусною хворобою, у пацієнтів із коморбідною патологією. Надалі доцільно здійснювати дослідження з моніторингу імунозапальних маркерів, результати яких сприятимуть оптимізації лікування пацієнтів із негоспітальною пневмонією, що пов'язана з COVID-19.

Фінансування

Дослідження здійснено без фінансової підтримки.

Конфлікт інтересів: відсутній.

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

Відомості про авторів:

Кульбачук О. С., канд. мед. наук, доцент каф. загальної практики – сімейної медицини, психіатрії та неврології, Навчально-науковий інститут післядипломної освіти, Запорізький державний медико-фармацевтичний університет, Україна.

ORCID ID: 0000-0003-0646-6701

Сідь Є. В., канд. мед. наук, доцент каф. загальної практики – сімейної медицини, психіатрії та неврології, Навчально-науковий інститут післядипломної освіти, Запорізький державний медико-фармацевтичний університет, Україна.

ORCID ID: 0000-0001-9198-9640

Соловйов О. В., канд. мед. наук, асистент каф. загальної практики – сімейної медицини, психіатрії та неврології, Навчально-науковий інститут післядипломної освіти, Запорізький державний медико-фармацевтичний університет, Україна.

ORCID ID: 0000-0002-2916-6106

Піскун А. В., канд. мед. наук, асистент каф. загальної практики – сімейної медицини, психіатрії та неврології, Навчально-науковий інститут післядипломної освіти, Запорізький державний медико-фармацевтичний університет, Україна.

ORCID ID: 0000-0001-6431-9617

Information about the authors:

Kulbachuk O. S., MD, PhD, Associate Professor of the Department of General Practice – Family Medicine, Psychiatry and Neurology, Educational and Scientific Institute of Postgraduate Education, Zaporizhzhia State Medical and Pharmaceutical University, Ukraine.

Sid Ye. V., MD, PhD, Associate Professor of the Department of General Practice – Family Medicine, Psychiatry and Neurology, Educational and Scientific Institute of Postgraduate Education, Zaporizhzhia State Medical and Pharmaceutical University, Ukraine.

Soloviov O. V., MD, PhD, Assistant of the Department of General Practice – Family Medicine, Psychiatry and Neurology, Educational and Scientific Institute of Postgraduate Education, Zaporizhzhia State Medical and Pharmaceutical University, Ukraine.

Piskun A. V., MD, PhD, Assistant of the Department of General Practice – Family Medicine, Psychiatry and Neurology, Educational and Scientific Institute of Postgraduate Education, Zaporizhzhia State Medical and Pharmaceutical University, Ukraine.



Олександр Соловйов (Oleksandr Soloviov)
soloviov.ov@gmail.com

References

1. Dziublyk YO. [Community-acquired pneumonia and COVID-19: discussion issues]. Ukrainian Pulmonology Journal. 2020;(4):12-4. Ukrainian. doi: [10.31215/2306-4927-2020-110-4-12-14](https://doi.org/10.31215/2306-4927-2020-110-4-12-14)
2. Pertseva TO, Gashynova KY, Rudakova VV, Rodionova VV, Dmytrychenko VV, Kovalenko OY, et al. [Clinical and laboratory features of coronavirus disease and risk factors of lethal outcome in patients who required hospitalization during the third wave of COVID-19 in Ukraine: a single-center retrospective study]. Ukrainian Pulmonology Journal. 2022;30(4):6-18. Ukrainian. doi: [10.31215/2306-4927-2022-30-4-6-18](https://doi.org/10.31215/2306-4927-2022-30-4-6-18)
3. Çalica Utku A, Budak G, Karabay O, Güçlü E, Okan HD, Vatan A. Main symptoms in patients presenting in the COVID-19 period. Scott Med J. 2020;65(4):127-32. doi: [10.1177/0036933020949253](https://doi.org/10.1177/0036933020949253)
4. Yakovenko OK, Dziublyk YA, Lynnyk MI. [Determination of dynamics and stage of development of COVID-19 pneumonia based on digital software processing of images of computed tomography of the chest]. Infusion & chemotherapy. 2022;5(1):16-22. Ukrainian. doi: [10.32902/2663-0338-2022-1-16-22](https://doi.org/10.32902/2663-0338-2022-1-16-22)
5. Ssentongo P, Ssentongo AE, Heilbrunn ES, Ba DM, Chinchilli VM. Association of cardiovascular disease and 10 other pre-existing comorbidities with COVID-19 mortality: A systematic review and meta-analysis. PLoS One. 2020;15(8):e0238215. doi: [10.1371/journal.pone.0238215](https://doi.org/10.1371/journal.pone.0238215)
6. Skorokhodova NO, Fushtei IM. [The problem of managing patients with community-acquired pneumonia combined with COVID-19 in comorbid conditions (literature review)]. 2024;11(4): doi: [10.35339/ic.11.4.skf](https://doi.org/10.35339/ic.11.4.skf)
7. Avgaitis SS, Sid EV. [The role of coronavirus infection in lung injury, which contributes to the occurrence of complicated course of community-acquired pneumonia]. Reports of Vinnytsia National Medical University. 2024;28(3):545-9. Ukrainian. doi: [10.31393/reports-vn-medical-2024-28\(3\)-28](https://doi.org/10.31393/reports-vn-medical-2024-28(3)-28)
8. Zhou F, Yu T, Du R, Fan G, Liu Y, Liu Z, et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. Lancet. 2020;395(10229):1054-62. doi: [10.1016/S0140-6736\(20\)30566-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30566-3)
9. Figliozzi S, Masci PG, Ahmadi N, Tondi L, Koutli E, Aimo A, et al. Predictors of adverse prognosis in COVID-19: A systematic review and meta-analysis. Eur J Clin Invest. 2020;50(10):e13362. doi: [10.1111/eci.13362](https://doi.org/10.1111/eci.13362)
10. Singh AK, Gupta R, Ghosh A, Misra A. Diabetes in COVID-19: Prevalence, pathophysiology, prognosis and practical considerations. Diabetes Metab Syndr. 2020;14(4):303-10. doi: [10.1016/j.dsx.2020.04.004](https://doi.org/10.1016/j.dsx.2020.04.004)
11. Barron E, Bakhai C, Kar P, Weaver A, Bradley D, Ismail H, et al. Associations of type 1 and type 2 diabetes with COVID-19-related mortality in England: a whole-population study. Lancet Diabetes Endocrinol. 2020;8(10):813-22. doi: [10.1016/S2213-8587\(20\)30272-2](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(20)30272-2)
12. Melnyk VP, Panasiuk OV, Sadomova-Andrianova OV, Antoniuk IV, Sliusarchuk IO, et al. [Pneumonia caused by SARS-CoV-2: diagnosis and treatment in outpatient settings]. Zaporozhye medical journal. 2021;23(3):395-401. Ukrainian doi: [10.14739/2310-1210.2021.3.224926](https://doi.org/10.14739/2310-1210.2021.3.224926)
13. Yakovenko OK, Khanin OG, Lotysh VV, Gryf SL. [Clinical features of severe COVID-19 with lethal outcome in Volyn region residents]. Ukrainian pulmonology journal. 2021;(2):16-24. Ukrainian. doi: [10.31215/2306-4927-2021-29-2-16-24](https://doi.org/10.31215/2306-4927-2021-29-2-16-24)
14. Konopkina LI, Shchudro OO. [Cardiovascular system status in patients with dyspnea after COVID-19-associated pneumonia]. Ukrainian pulmonology journal. 2022;31(4):14-21. Ukrainian. doi: [10.31215/2306-4927-2023-31-4-14-21](https://doi.org/10.31215/2306-4927-2023-31-4-14-21)
15. DuBuske L, Todoriko L, Koval H, Yuriev S, Semianiv I, Pashkovska N, et al. Asthma and allergy practice and COVID-19: a review. Part I. Tuberculosis, Lung Diseases, HIV Infection. 2021;(2):44-51. doi: [http://doi.org/10.30978/TB2021-2-44](https://doi.org/10.30978/TB2021-2-44)
16. Lynnyk MI, Iashyna MI, Ignatieva MI, Gumeniuk GL, Opimakh SG, Polianska MA, et al. [Peculiarities of viral etiology COVID-19 community acquired pneumonia in patients with bronchial asthma]. Asthma and allergy. 2022;(1-2):15-26. Ukrainian. doi: [10.31655/2307-3373-2022-1-2-15-26](https://doi.org/10.31655/2307-3373-2022-1-2-15-26)
17. Zhao Q, Meng M, Kumar R, Wu Y, Huang J, Lian N, et al. The impact of COPD and smoking history on the severity of COVID-19: A systematic review and meta-analysis. J Med Virol. 2020;92(10):1915-21. doi: [10.1002/jmv.25889](https://doi.org/10.1002/jmv.25889)
18. Dovgan AO, Konstantinovych TV. [Peculiarities of diagnosis and treatment of patients with post-COVID-19 interstitial lung anomaly on an example of clinical cases]. Ukrainian pulmonology journal. 2024;32(3):35-9. Ukrainian. doi: [10.31215/2306-4927-2024-32-3-35-39](https://doi.org/10.31215/2306-4927-2024-32-3-35-39)
19. Fushtei IM, Mochonyi VO, Soloviov OV. [The role of anticoagulants in the treatment of community-acquired pneumonia in patients combined with coronavirus infection]. Zaporozhye medical journal. 2025;27(1):95-100. Ukrainian. doi: [10.14739/2310-1210.2025.1.316504](https://doi.org/10.14739/2310-1210.2025.1.316504)
20. Pertseva TO, Gabshidze NO. [The risk factors for thrombosis in patients recovered after community acquired pneumonia associated with COVID-19]. Ukrainian pulmonology journal. 2023;31(2):24-8. Ukrainian. doi: [10.31215/2306-4927-2023-31-2-24-28](https://doi.org/10.31215/2306-4927-2023-31-2-24-28)
21. Yurko KV, Merkulova NF, Solomennyy HO, Liesna AS, Kucheriavchen VV. [Peculiarities of hemostasis disorders in patients with coronavirus infection]. Infektsiyni khvoroby. 2020;3(101):18-22. Ukrainian. doi: [10.11603/1681-2727.2020.3.11549](https://doi.org/10.11603/1681-2727.2020.3.11549)
22. Marushchak M, Krynytska I, Homeliuk T, Vayda A, Kostiv S, Blikhar V. Charlson comorbidity index and the severity of community-acquired pneumonia caused by SARS-CoV-2: A retrospective analysis. Dental and Medical Problems. 2024;61(2):173-9. doi: [10.17219/dmp/166666](https://doi.org/10.17219/dmp/166666)
23. Avgaitis SS, Sid EV. [Activation of the immune-inflammatory response among patients with community-acquired pneumonia associated with coronavirus infection]. Actual Problems of the Modern Medicine: Bulletin of Ukrainian Medical Stomatological Academy. 2024;24(1):4-9. Ukrainian. doi: [10.31718/2077-1096.24.1.4](https://doi.org/10.31718/2077-1096.24.1.4)
24. Lytvyn KY, Bilokon OO. [Factors associated with variability in IL-6 levels in patients with COVID-19]. Infektsiyni khvoroby. 2023;(2):9-14. Ukrainian. doi: [10.11603/1681-2727.2023.2.14097](https://doi.org/10.11603/1681-2727.2023.2.14097)
25. Bilokon OO, Lytvyn KY. [Evaluation of the Level of Serum Interleukin-10 Depending on the Demographic and General Clinical and Laboratory Characteristics of the Coronavirus Disease-19 in Hospitalized Patients]. Tuberculosis, Lung Diseases, HIV Infection. 2024;(1):21-7. Ukrainian. doi: [10.30978/TB2024-1-21](https://doi.org/10.30978/TB2024-1-21)
26. Skakun OZ, Serediuk NM. Ferritin level predicts in-hospital mortality in hypertensive patients with COVID-19. Zaporozhye medical journal. 2023;25(1):11-5. doi: [10.14739/2310-1210.2023.1.266424](https://doi.org/10.14739/2310-1210.2023.1.266424)
27. Agdamag ACC, Edmiston JB, Charpentier V, Chowdhury M, Fraser M, Maharaj VR, et al. Update on COVID-19 myocarditis. Medicina. 2020;56(12):678. doi: [10.3390/medicina56120678](https://doi.org/10.3390/medicina56120678)
28. Nicol M, Cacoub L, Baudet M, Nahmani Y, Cacoub P, Cohen-Solal A, et al. Delayed acute myocarditis and COVID-19-related multisystem inflammatory syndrome. ESC heart failure. 2020;7(6):4371-6. doi: [10.1002/ehf2.13047](https://doi.org/10.1002/ehf2.13047)
29. Manuilov SM, Mykhailovska NS. [Structural and functional changes of the heart in patients with coronary heart disease who have had coronavirus disease COVID-19]. Modern medical technology. 2024;16(2):86-92. Ukrainian. doi: [10.14739/mmt.2024.2.301678](https://doi.org/10.14739/mmt.2024.2.301678)
30. Pryshlyak OY, Hryzhak IH, Tylishchak ZR, Kobryn TZ. [COVID-19 in patients at risk of severe and complicated course]. Infektsiyni khvoroby. 2024;(4):4-13. Ukrainian. doi: [10.11603/1681-2727.2024.4.15004](https://doi.org/10.11603/1681-2727.2024.4.15004)
31. Loboda A, Kaldiaeva M, Klymenko N, Smilian K, Melekhovets O, Vasilyeva O, et al. Features of COVID-19 in patients with diabetes mellitus. Eastern Ukrainian Medical Journal. 2024;12(3):660-9. doi: [10.21272/eumj.2024.12\(3\):660-669](https://doi.org/10.21272/eumj.2024.12(3):660-669)

32. Briukhanova TO, Zagayko AL, Lytkin DV. [Pathophysiological mechanisms of coronavirus disease (COVID-19) progression and fatal complications in patients with diabetes]. *Pathologia*. 2020;17(2):256-63. Ukrainian. doi: [10.14739/2310-1237.2020.2.212812](https://doi.org/10.14739/2310-1237.2020.2.212812)
33. Voloshyna OB, Kovalchuk LI, Balashova IV, Buheruk VV, Zbitnieva VO. [Coronavirus disease: impact on risk and clinical course of cardiovascular diseases]. *The Odesa Medical Journal*. 2023;2(183):98-103. Ukrainian. doi: [10.32782/2226-2008-2023-2-18](https://doi.org/10.32782/2226-2008-2023-2-18)
34. Hovornyan AV, Ilashchuk TO. [Long-term sequelae of coronavirus disease: long COVID-19 and cardiovascular outcomes (a literature review)]. *Zaporozhye medical journal*. 2024;26(3):223-33. Ukrainian. doi: [10.14739/2310-1210.2024.3.292858](https://doi.org/10.14739/2310-1210.2024.3.292858)
35. Matsushita K, Marchandot B, Carmona A, Curtiaud A, El Idrissi A, Trimaille A, et al. Increased susceptibility to SARS-CoV-2 infection in patients with reduced left ventricular ejection fraction. *ESC Heart Fail*. 2021;8(1):380-9. doi: [10.1002/ehf2.13083](https://doi.org/10.1002/ehf2.13083)
36. Tomasoni D, Inciardi RM, Lombardi CM, Tedino C, Agostoni P, Ameri P, et al. Impact of heart failure on the clinical course and outcomes of patients hospitalized for COVID-19. Results of the Cardio-COVID-Italy multicentre study. *Eur J Heart Fail*. 2020;22(12):2238-47. doi: [10.1002/ehfj.2052](https://doi.org/10.1002/ehfj.2052)
37. Silaghi-Dumitrescu R, Patrascu I, Lehene M, Bercea I. Comorbidities of COVID-19 patients. *Medicina*. 2023;59(8):1393. doi: [10.3390/medicina59081393](https://doi.org/10.3390/medicina59081393)
38. Detsyk OZ, Burak OL, Koltsova NI, Mytnyk ZM, Kovalchuk RY. [The COVID-19 pandemic influence on the main indicators of oncological, in particular oncogynecological, morbidity and mortality in Ukraine]. *Art of Medicine*. 2022;6(1):33-8. Ukrainian. doi: [10.21802/artm.2022.1.21.33](https://doi.org/10.21802/artm.2022.1.21.33)