

ABSTRACT&REFERENCES

DOI: 10.15587/2519-4852.2026.350197

OPTIMIZATION OF HPLC METHOD FOR CONTROL OF PROPRANOLOL HYDROCHLORIDE IMPURITIES IN LIQUID MEDICINE FOR ORAL USE IN PEDIATRICS

p. 4–13

Olena Bevz, PhD, Associate Professor, Doctoral Student, Department of Pharmaceutical Chemistry, National University of Pharmacy, Hryhoriia Skovorody str., 53, Kharkiv, Ukraine, 61002

E-mail: bevz.helen@gmail.com

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7695-3612>

Anastasiia Slotina, Head of Laboratory, Pharmacy №2 CHEMOTeka of Pharmacy Department «Infusia», Chyhyrynska str., 21/13, Cherkasy, Ukraine, 18000

ORCID: <https://orcid.org/0009-0002-6998-2834>

Olga Kryvanych, PhD, Associate Professor, Department of Pharmaceutical Disciplines, Uzhhorod National University, Pidhirna str., 46, Uzhhorod, Ukraine, 88000

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5787-6482>

Dmytro Soldatov, PhD, Associate Professor, Department of Industrial Technology of Medicines and Cosmetics, National University of Pharmacy, Hryhoriia Skovorody str., 53, Kharkiv, Ukraine, 61002

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2234-9177>

Nataliia Bevz, PhD, Associate Professor, Department of Pharmaceutical Chemistry, National University of Pharmacy, Hryhoriia Skovorody str., 53, Kharkiv, Ukraine, 61002

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7259-8908>

Oleksandr Shmalko, Doctor of Pharmaceutical Sciences, Associate Professor, Department of Pharmacy, Pharmacology, Medical, Bioorganic and Biological Chemistry, Medical Institute, Petro Mohyla Black Sea National University 68 Desantnykiv str., 10, Mykolaiv, Ukraine, 54000

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5777-0896>

Victoriya Georgiyants, Doctor of Pharmaceutical Sciences, Professor, Head of Department, Department of Pharmaceutical Chemistry, National University of Pharmacy, Hryhoriia Skovorody str., 53, Kharkiv, Ukraine, 61002

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8794-8010>

Propranolol hydrochloride is approved in Ukraine as one of the drugs for the treatment of infantile hemangiomas in pediatrics, however, there are no industrially produced drugs, which necessitates the development and small-scale production. To ensure their proper quality, it is important to implement high-precision analytical control methods, to determine accompanying impurities that may affect the safety and effectiveness of therapy in children.

Aim. To optimize the liquid chromatography method for determining impurities of the active pharmaceutical ingredient in the drug “Propranolol hydrochloride, 4.28 mg/ml, oral solution”, manufactured by pharmacy No. 2 CHEMOTeka of the Pharmaceutical Department of PE «Infusia», intended for use in pediatrics.

Materials and methods. The study was carried out as part of the development of the medicinal product “Propranolol hydrochloride, 4.28 mg/ml, solution for oral administration” (pharmacy No. 2 CHEMOTeka, PE «Infusia»). Impurities were controlled by liquid chromatography according to the US Pharmacopoeia method “Propranolol hydrochloride for injection”. Method verification was carried out considering the requirements of international standards and the SPH.U.

Results. The proposed method for determining the content of related impurities is characterized by high specificity, linearity in the range of 0.5–1.6 mg/ml, accuracy, precision, confirmed reproducibility and reporting limit at the level of no more than 0.1%. Additionally, the stability of solutions for 24 hours has been established, which ensures the convenience of its use in routine pharmaceutical analysis.

Conclusions. The optimized liquid chromatography technique provides reliable determination of impurities in the medicinal product “Propranolol hydrochloride, 4.28 mg/ml, oral solution”, meets international validation requirements and can be used in routine quality control. The results obtained confirm the feasibility of its use to improve the safety and effectiveness of therapy with the study drug

Keywords: verification, liquid chromatography, related substances, propranolol hydrochloride, small-scale manufacturing, infantile hemangioma

References

1. Wu, Z., Zou, Y., Yuan, H., Fu, R., Jin, P. (2025). Efficacy and safety of propranolol tablets vs. oral solution in neonates with severe infantile hemangiomas: a retrospective study in China. *Scientific Reports*, 15 (1). <https://doi.org/10.1038/s41598-024-84653-0>
2. Surzhykov, I. O., Bevz, O. V., Goncharuk, V. A., Kryvanych, O. V., Bevz, N. Y., Georgiyants, V. A. (2025). Prospects for off-label use of propranolol for the treatment of infantile hemangioma in children. *Medychni Perspektyvy*, 30 (3), 200–210. <https://doi.org/10.26641/2307-0404.2025.3.340764>
3. Karunarathna, I., Lakmali, W., Hapuarachchi, T., Dissanayake, D. D., Gunasena, P., Aluthge, P. et al. (2024). The clinical use of propranolol: Mechanism, adverse effects, and interprofessional care. *Uva Clinical Anaesthesia and Intensive Care*, 7.
4. CHMP assessment report: Hemangiol. International non-proprietary name: propranolol. Procedure No: EMEA/H/C/002621/0000 (2014). Committee for Medicinal Products for Human Use. London: European Medicines Agency. Available at: https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/hemangiol-epar-public-assessment-report_en.pdf Last accessed: 09.09.2024
5. Unifikovanyi klinichniy protokol pervynnoi, vtorynnoi (spetsializovanoi) ta tretynnoi (vysokospetsializovanoi) medychnoi dopomohy. Sudynni anomalii u ditei (2016). Nakaz Ministerstva okhorony zdorovia Ukrainy No. 813. 08.08.2016. Available at: https://www.dec.gov.ua/wp-content/uploads/2019/11/2016_813_ykpm�_sa.pdf
6. Serreau, R., Amirouche, A., Benyamina, A., Berteina-Raboin, S. (2024). Propranolol Hydrochloride Psychiatric Effectiveness and Oxidative Stress: An Update. *Oxygen*, 4 (2), 139–149. <https://doi.org/10.3390/oxygen4020009>

7. Propranolol Hydrochloride (2020). The British Pharmacopoeia Vol. II, 735.
8. Propranolol Hydrochloride. USP42-NF37. Available at: https://online.uspnf.com/uspnf/document/1_GUID-6E6003B7-D22E-4DA0-AE56-A389ACA7E54A_5_en-US
9. Propranololu hidrokhloryd (2014). Derzhavna Farmakopeia Ukrainy. Vol. 2. Kharkiv: Derzhavne pidpriemstvo «Ukrainskyi naukovyi farmakopeinyi tsentr yakosti likarskykh zasobiv», 567–568.
10. Propranolol Tablets (2020). The British Pharmacopoeia. Vol. III, 1182.
11. Propranolol Hydrochloride Tablets. USP42-NF37. Available at: https://online.uspnf.com/uspnf/document/1_GUID-7ECACFAE-E9EC-47BF-A51C-35A7FD67EFC1_2_en-US
12. Propranololu tabletky (2014). Derzhavna Farmakopeia Ukrainy. Vol. 3. Kharkiv: Derzhavne pidpriemstvo «Ukrainskyi naukovyi farmakopeinyi tsentr yakosti likarskykh zasobiv», 643–644.
13. Propranolol Hydrochloride Injection. USP42-NF37. Available at: https://online.uspnf.com/uspnf/document/1_GUID-CB357EBF-84E9-44CF-9C07-281B09C2CF89_4_en-US
14. USP42-NF37. Available at: <https://online.uspnf.com/>
15. PA/PH/OMCL (13) 82 R5 – Validation/Verification of Analytical Procedures (2000). General European OMCL Network (GEON) Quality Management Document. Available at: <https://www.edqm.eu/documents/52006/128968/omcl-validation-verification-of-analytical-procedures-paphomcl1382r5.pdf/5bd682ee-6c62-a352-c6ad-4cb2c31c749d?t=1628491790975>
16. Derzhavna Farmakopeia Ukrainy. Dopovnennia 7. Vol. 2 (2024). Kharkiv: Derzhavne pidpriemstvo «Ukrainskyi naukovyi farmakopeinyi tsentr yakosti likarskykh zasobiv», 424.
17. 2.2.29. Ridynna khromatohrafiia (2025). Derzhavna Farmakopeia Ukrainy. Dopovnennia 5. Kharkiv: Derzhavne pidpriemstvo «Ukrainskyi naukovyi farmakopeinyi tsentr yakosti likarskykh zasobiv», 74–77.
18. European Pharmacopoeia 12th ed. Available at: <https://www.edqm.eu/en/european-pharmacopoeia-new-online-only-12th-edition>
19. Saito, J., Akabane, M., Ishikawa, Y., Iwahashi, K., Nakamura, H., Yamatani, A. (2020). Retrospective survey of compounded medications for children in Japan. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*, 155, 122–127. <https://doi.org/10.1016/j.ejpb.2020.08.016>
20. Saito, J., Yamatani, A., Kojima, Y., Nakakuni, M., Nakano, K., Hirose, K. et al. (2025). Stability and Dissolution Behavior Changes After Drug Compounding for Pediatric Cardiovascular Pharmacotherapy. *Pharmaceutics*, 17 (4), 535. <https://doi.org/10.3390/pharmaceutics17040535>
21. Belayneh, A., Tessema, Z. (2021). A Systematic Review of the Stability of Extemporaneous Pediatric Oral Formulations. *The Scientific World Journal*, 2021, 1–9. <https://doi.org/10.1155/2021/8523091>
22. Chatpalliwar, V., Bhavar, G. (2008). Quantitative analysis of propranolol hydrochloride by high performance thin layer chromatography. *Indian Journal of Pharmaceutical Sciences*, 70 (3), 395–398. <https://doi.org/10.4103/0250-474x.43016>
23. Klovrvová, S., Zahálka, L., Matysová, L., Horák, P., Sklupalová, Z. (2013). Pediatric oral solutions with propranolol hydrochloride for extemporaneous compounding: the formulation and stability study. *Česká a Slovenská Farmacie*, 62 (1), 35–39. Available at: <https://csfarmacie.cz/pdfs/csf/2013/01/07.pdf>
24. Pasham, M., Haridasyam, S. B., Vadagam, N., Boppy, N. V. V. D. P., Chinnakadoori, S. R., Lakka, N. S. (2023). Separation and quantification of organic-related impurities of beta-adrenergic receptor blocking agent propranolol in pharmaceutical solid dosage forms: Impurity profiling using stability-indicating HPLC method. *Separation Science Plus*, 7 (1). <https://doi.org/10.1002/sscp.202300159>
25. Saxena, S., Dubey, B. K., Basedia, D. K., Jain, P. K., Shah, S., Thakur, V. S. (2024). HPLC method development and validation for the estimation of propranolol and flunarizine in combined dosage form. *Panacea Journal of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences*, 13 (1), 16–24. Available at: <https://internationaljournal.org.in/journal/index.php/pjpps/article/view/991>
-
- DOI: 10.15587/2519-4852.2026.356807**
- STRUCTURAL MODIFICATION OF THE 1,2,4-TRIAZOLE CORE AS A STRATEGY FOR THE DESIGN OF BIOLOGICALLY ACTIVE COMPOUNDS (Literature Review)**
- p. 14–44**
- Dmytro Dovbnia**, PhD, Assistant, Department of Physical, Colloid and Analytical Chemistry, Zaporizhzhia State Medical and Pharmaceutical University, Marii Pryimachenko blvd., 26, Zaporizhzhia, Ukraine, 69035
E-mail: dima.dovbnia@ukr.net
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6170-144X>
- Andrii Kaplaushenko**, Doctor of Pharmaceutical Sciences, Professor, Head of Department, Department of Physical, Colloid and Analytical Chemistry, Zaporizhzhia State Medical and Pharmaceutical University, Marii Pryimachenko blvd., 26, Zaporizhzhia, Ukraine, 69035
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3704-5539>
- Oleksandr Panasenko**, Doctor of Pharmaceutical Sciences, Professor, Head of Department, Department of Toxicological and Inorganic Chemistry, Zaporizhzhia State Medical and Pharmaceutical University, Marii Pryimachenko blvd., 26, Zaporizhzhia, Ukraine, 69035
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6102-3455>
- Mariia Panasenko**, PhD, Assistant, Department of Internal Medicine, Zaporizhzhia State Medical and Pharmaceutical University, Marii Pryimachenko blvd., 26, Zaporizhzhia, Ukraine, 69035
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2619-3846>
- Volodymyr Salionov**, PhD, Associate Professor, Department of Clinical Laboratory Diagnostics and Biological Chemistry, Zaporizhzhia State Medical and Pharmaceutical University, Marii Pryimachenko blvd., 26, Zaporizhzhia, Ukraine, 69035
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4914-0509>
- Tetiana Ihnatova**, PhD, Associate Professor, Department of Pharmacy, «Pylyp Orlyk International Classical University» Private Higher Educational Institution, Kotelna str., 2, Mykolaiv, Ukraine, 54003
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7229-6715>

Kaloyan Georgiev, Doctor of Pharmaceutical Sciences, Professor, Department of Pharmacology, Toxicology and Pharmacotherapy, Medical University of Varna, Varna, Bulgaria, 9000

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1839-1452>

Iliya Slavov, PhD, Associate Professor, Department of Biology, Medical University of Varna, Varna, Bulgaria, 9000

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6678-2461>

The aim. *The aim of this review article is to systematize and summarize current literature data on methods of chemical modification of 1,2,4-triazole derivatives, as well as to analyze the impact of structural transformations on their biological activity and pharmacological potential.*

Materials and methods. *The analysis was based on scientific publications by domestic and international authors devoted to the synthesis, functionalization, and biological evaluation of 1,2,4-triazole derivatives. Data generalization was carried out using methods of systematic analysis, comparative assessment of synthetic approaches, and analysis of the results of in silico, in vitro, and in vivo studies (molecular docking, ADME analysis, SAR evaluation).*

Results. *It has been shown that 1,2,4-triazole derivatives are characterized by high chemical lability and the ability to undergo modification at the sulfur atom, amino group, and nitrogen atoms of the heterocyclic core. Alkylation and acylation reactions, salt formation, hybridization with other pharmacophoric fragments, as well as the application of microwave-assisted synthesis enable the development of compounds with a wide spectrum of biological activity. Among the studied derivatives, compounds exhibiting antioxidant, antimicrobial, antitumor, anti-inflammatory, neuroprotective, and hypoglycemic activities have been identified. A correlation between the chemical structure of the compounds, the nature of substituents, and their pharmacological properties has been established.*

Conclusions. *1,2,4-Triazole derivatives represent a promising pharmacophoric platform for the development of new biologically active compounds. Further targeted investigation of their chemical modification pathways and structure–activity relationships offer broad opportunities for the design of potential therapeutic agents*

Keywords: *1,2,4-triazole, chemical modification, biological activity, synthesis, pharmacophore, alkylation, hybrid compounds, molecular docking, ADME analysis, SAR*

References

1. Hashem, H. E., Amr, A. E.-G. E., Nossier, E. S., Anwar, M. M., Azmy, E. M. (2022). New Benzimidazole-, 1,2,4-Triazole-, and 1,3,5-Triazine-Based Derivatives as Potential EGFR-WT and EGFR790M Inhibitors: Microwave-Assisted Synthesis, Anticancer Evaluation, and Molecular Docking Study. *ACS Omega*, 7 (8), 7155–7171. <https://doi.org/10.1021/acsomega.1c06836>
2. Emami, L., Sadeghian, S., Mojaddami, A., Khahnadideh, S., Sakhteman, A., Sadeghpour, H. et al. (2022). Design, synthesis and evaluation of novel 1,2,4-triazole derivatives as promising anticancer agents. *BMC Chemistry*, 16 (1). <https://doi.org/10.1186/s13065-022-00887-x>
3. Dai, J., Tian, S., Yang, X., Liu, Z. (2022). Synthesis methods of 1,2,3-/1,2,4-triazoles: A review. *Frontiers in Chemistry*, 10. <https://doi.org/10.3389/fchem.2022.891484>
4. Soldi, L. R., Oliveira, A. P. de L., Silva, M. J. B. (2026). Emerging Applications of Triazole Antifungal Drugs. *International Journal of Molecular Sciences*, 27 (2), 817. <https://doi.org/10.3390/ijms27020817>
5. Demchenko, N., Suvorova, Z., Fedchenkova, Y., Shpychak, T., Shpychak, O., Bobkova, L., Demchenko, S. (2021). Synthesis and antibacterial activity of 3-arylaminomethyl-1-(2-oxo-2-arylethyl)-6,7,8,9-tetrahydro-5H-[1,2,4]triazolo[4,3-a] azepin-1-ium bromides and aryl-(4-R1-phenyl)-5,6,7,8-tetrahydro-2,2a,8a-triazacyclopenta[cd]azulen-1-yl-methyl-amines. *ScienceRise: Pharmaceutical Science*, 6 (34), 51–57. <https://doi.org/10.15587/2519-4852.2021.249480>
6. Beyzaei, H., Ghanbari Kudeyani, M., Samareh Delarami, H., Aryan, R. (2020). Synthesis, antimicrobial and antioxidant evaluation, and molecular docking study of 4,5-disubstituted 1,2,4-triazole-3-thiones. *Journal of Molecular Structure*, 1215, 128273. <https://doi.org/10.1016/j.molstruc.2020.128273>
7. Mahadev, J. K., Nandkumar, C. A., Vishveswar, K. A., Salve, P. L., Pise, V. J. (2024). 1,3,4- Thiadiazole and Its Derivatives- A Review on Synthetic Account and Recent Progress on its Pharmacological Activities. *Asian Journal of Pharmaceutical Research and Development*, 12 (3), 129–143. <https://doi.org/10.22270/ajprd.v11i3.1406>
8. Tariq, S., Alam, O., Mohd, A. (2018). Synthesis, anti-inflammatory, p38 α MAP kinase inhibitory activities and molecular docking studies of quinoxaline derivatives containing triazole moiety. *Bioorganic Chemistry*, 76, 343–358. <https://doi.org/10.1016/j.bioorg.2017.12.003>
9. Ladgaonkar, Y. A., Waskar, P. (2025). QSAR Study of 1, 2, 4-Triazole for their Anticancer Activity. *Asian Journal of Research in Chemistry*, 18 (3), 117–122. <https://doi.org/10.52711/0974-4150.2025.00019>
10. Taieb Brahimi, F., Belkhadem, F., Trari, B., Othman, A. A. (2020). Diazole and triazole derivatives of castor oil extract: synthesis, hypoglycemic effect, antioxidant potential and antimicrobial activity. *Grasas y Aceites*, 71 (4), e378. <https://doi.org/10.3989/gya.0342191>
11. Yildirim, N. (2020). Synthesis of Novel 3-(4-tert-Butylphenyl)-5-Cyclopropyl-4H-1,2,4-Triazole Derivatives with Antioxidative and Antimicrobial Activities. *Letters in Drug Design & Discovery*, 17 (8), 954–964. <https://doi.org/10.2174/1570180817999200424073524>
12. Khokhar, D., Jadoun, S., Arif, R., Jabin, S., Budhiraja, V. (2021). Copolymerization of o-phenylenediamine and 3-Amino-5-methylthio-1H-1,2,4-triazole for tuned optoelectronic properties and its antioxidant studies. *Journal of Molecular Structure*, 1228, 129738. <https://doi.org/10.1016/j.molstruc.2020.129738>
13. Geetha, B. M., Brinda, K. N., Achar, G., Malecki, J. G., Alwarsamy, M., Betageri, V. S., Budagumpi, S. (2020). Coumarin incorporated 1,2,4-triazole derived silver(I) N-heterocyclic carbene complexes as efficient antioxidant and antihaemolytic agents. *Journal of Molecular Liquids*, 301, 112352. <https://doi.org/10.1016/j.molliq.2019.112352>
14. Koval, A., Lozynskyi, A., Shtrygol', S., Lesyk, R. (2022). An overview on 1,2,4-triazole and 1,3,4-thiadiazole derivatives as potential anesthetic and anti-inflammatory agents. *ScienceRise: Pharmaceutical Science*, 2 (36), 10–17. <https://doi.org/10.15587/2519-4852.2022.255276>
15. Eya'ane Meva, F., Prior, T. J., Evans, D. J., Shah, S., Tamngwa, C. F., Belengue, H. G. L. et al. (2021). Anti-inflammation and antimalarial profile of 5-pyridin-2-yl-1H-[1,2,4]triazole-3-carboxylic acid ethyl ester as a low molecular intermediate for hybrid drug synthesis. *Research on Chemical Intermediates*, 48 (2), 885–898. <https://doi.org/10.1007/s11164-021-04607-3>

16. Shcherbyna, R. (2020). An investigation of the pharmacokinetics and potential metabolites of potassium 2-((4-amino-5-(morfolinometyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)thio)acetate on rats. *Journal of Faculty of Pharmacy of Ankara University*, 44 (2), 233–241. <https://doi.org/10.33483/jfpau.681611>
17. Sirakanyan, S. N., Spinelli, D., Geronikaki, A., Hakobyan, E. K., Petrou, A., Kartsev, V. G. et al (2024). New triazole-based hybrids as neurotropic agents. *RSC Advances*, 14 (45), 32922–32943. <https://doi.org/10.1039/d4ra06121g>
18. Frolova, Y., Kaplaushenko, A., Sameliuk, Y., Romanina, D., Morozova, L. (2022). Investigation of the antimicrobial and antifungal activities of some 1,2,4-triazole derivatives. *Česká a Slovenská Farmacie*, 71 (4), 149–158. <https://doi.org/10.5817/csf2022-4-149>
19. Slivka, M., Fizer, M., Mariychuk, R., Ostafin, M., Moyzesh, O., Koval, G. et al. (2022). Synthesis and Antimicrobial Activity of Functional Derivatives of thiazolo[2,3-c][1,2,4]triazoles. *Letters in Drug Design & Discovery*, 19 (9), 791–799. <https://doi.org/10.2174/1570180819666220110145659>
20. Abulkhair, H. S. (2025). α -Glucosidase-targeting 1,2,4-triazole antidiabetic candidates: comparative analysis and future perspectives. *Future Medicinal Chemistry*, 17 (24), 3025–3040. <https://doi.org/10.1080/17568919.2025.2587561>
21. Sargsyan, S., Sargsyan, A., Khizantsyan, K., Aghajanyan, I., Sargsyan, T., Margaryan, K., Pompella, A. (2023). Electrosynthesis of silver metallonanocomposites in the 1-vinyl-1,2,4-triazole copolymer matrix with methacrylic acid. *Polymers and Polymer Composites*, 31. <https://doi.org/10.1177/09673911231166640>
22. Meduri, B., Pavan, S. R., Prabhu, A., Shankaranarayana, A. H., Sethu, A. K., Singh, M. et al. (2024). New LPA1 receptor modulators: Design, synthesis, in-silico, and anticancer studies of triazole and oxadiazole analogs. *Journal of Molecular Structure*, 1295, 136672. <https://doi.org/10.1016/j.molstruc.2023.136672>
23. Crider, A. M., Hospital, A., Sandoval, K. E., Neumann, W. L., Kukielski, S., Garic, L. et al. (2025). 3-Thio-3,4,5-trisubstituted-1,2,4-triazoles: high affinity somatostatin receptor-4 agonist synthesis and structure–activity relationships. *RSC Medicinal Chemistry*, 16 (2), 945–960. <https://doi.org/10.1039/d4md00597j>
24. Węglińska, L., Bekier, A., Trotsko, N., Kaproń, B., Plech, T., Dzitko, K., & Paneth, A. (2022). Inhibition of *Toxoplasma gondii* by 1,2,4-triazole-based compounds: marked improvement in selectivity relative to the standard therapy pyrimethamine and sulfadiazine. *Journal of Enzyme Inhibition and Medicinal Chemistry*, 37 (1), 2621–2634. <https://doi.org/10.1080/14756366.2022.2112576>
25. Bağlan, M., Gören, K., Yildiko, Ü. (2023). DFT Computations and Molecular Docking Studies of 3-(6-(3-aminophenyl)thiazolo[1,2,4]triazol-2-yl)-2H-chromen-2-one(ATTC) Molecule. *Hittite Journal of Science and Engineering*, 10 (1), 11–19. <https://doi.org/10.17350/hjse19030000286>
26. Favre, H. A., Powell, W. H. (Eds.) (2014). *Nomenclature of Organic Chemistry: IUPAC Recommendations and Preferred IUPAC Names 2013*. Royal Society of Chemistry. Available at: <https://iupac.qmul.ac.uk/BlueBook/contents.html>
27. Leigh, J. (Ed.) (2011). *Principles of Chemical Nomenclature: A Guide to IUPAC Recommendations*. RSC Publishing. Available at: <https://iupac.org/what-we-do/books/principles/>
28. Kaiser, J., Hibbert, D. B., Stohner, J. (2022). Preparation, formatting and review of IUPAC Technical Reports and Recommendations, IUPAC-sponsored books, or other items carrying the IUPAC label. *Pure and Applied Chemistry*, 94 (11-12), 1257–1267. <https://doi.org/10.1515/pac-2022-1106>
29. IUPAC Color Books: authoritative resource for chemical nomenclature and terminology. IUPAC.org. Available at: <https://iupac.org/what-we-do/books/color-books/>
30. Trofimova, T. S., Hotsulia, A. S. (2023). Alkyl derivatives of 7'-((3-mercapto-4-methyl-1,2,4-triazol-5-yl)methyl)-3-methylxanthine: synthesis and properties. *Farmatsevychnyi Zhurnal*, 5, 45–52. <https://doi.org/10.32352/0367-3057.5.23.05>
31. Dovbnia, D. V., Kaplaushenko, A. G., Korzhova, A. S. (2021). Synthesis and alkylation of 5-aryl-1,2-dihydro-3H-1,2,4-triazole-3-thiones. *Journal of Organic and Pharmaceutical Chemistry*, 19 (2 (74)), 53–59. <https://doi.org/10.24959/ophcj.21.188135>
32. Bakumovska, Kh. D., Hotsulia, A. S. (2023). Synthesis and properties of 7-((6-aryl-[1,2,4]triazolo[3,4-b][1,3,4]thiadiazol-3-yl)methyl)theophyllines. *Farmatsevychnyi Zhurnal*, 1, 58–65. <https://doi.org/10.32352/0367-3057.1.23.06>
33. Hotsulia, A. S., Fedotov, S. O. (2020). Synthesis and properties of 5-(((5-amino-1,3,4-thiadiazole-2-yl)thio)methyl)-4-phenyl-1,2,4-triazole-3-thione and its some S-derivatives. *Current Issues in Pharmacy and Medicine: Science and Practice*, 33 (2), 182–186. <https://doi.org/10.14739/2409-2932.2020.2.207062>
34. Sameliuk, Y., Isaycheva, K., Kaplaushenko, A. (2024). 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*, 5 (51), 63–70. <https://doi.org/10.15587/2519-4852.2024.313832>
35. Dovbnia, D. V., Kaplaushenko, A. H. (2023). Methods of synthesis of 1,2,4-triazole derivatives with methoxyphenyl and study the spectrum of their pharmacological activity. *Current Issues in Pharmacy and Medicine: Science and Practice*, 16 (1), 66–73. <https://doi.org/10.14739/2409-2932.2023.1.267174>
36. Oderinlo, O. O., Jordaan, A., Seldon, R., Isaacs, M., Hoppe, H. C., Warner, D. F. et al. (2023). Hydrazone-Tethered 5-(Pyridin-4-yl)-4H-1,2,4-triazole-3-thiol Hybrids: Synthesis, Characterisation, in silico ADME Studies, and in vitro Antimicrobial Evaluation and Cytotoxicity. *ChemMedChem*, 18 (6), 143–172. <https://doi.org/10.1002/cmdc.202200572>
37. Dovbnia, D. V., Kaplaushenko, A. H., Frolova, Yu. S. (2021). Synthesis and transformation in the series of 2-(((2,4- and 3,4-dimethoxyphenyl)-3H-1,2,4-triazole-3-yl)thio)acetic acids. *Current Issues in Pharmacy and Medicine: Science and Practice*, 14 (1), 12–16. <https://doi.org/10.14739/2409-2932.2021.1.226741>
38. Pachuta-Stec, A. (2022). Antioxidant Activity of 1,2,4-Triazole and its Derivatives: A Mini-Review. *Mini-Reviews in Medicinal Chemistry*, 22 (7), 1081–1094. <https://doi.org/10.2174/1389557521666210401091802>
39. Abdelrehim, E. M. (2021). Synthesis and Screening of New [1,3,4]Oxadiazole, [1,2,4]Triazole, and [1,2,4]Triazolo[4,3-b][1,2,4]triazole Derivatives as Potential Antitumor Agents on the Colon Carcinoma Cell Line (HCT-116). *ACS Omega*, 6 (2), 1687–1696. <https://doi.org/10.1021/acsomega.0c05718>
40. Paprocka, R., Kołodziej, P., Wiese-Szadkowska, M., Helmin-Basa, A., Bogucka-Kocka, A. (2022). Evaluation of Anthelmintic and Anti-Inflammatory Activity of 1,2,4-Triazole Derivatives. *Molecules*, 27 (14), 4488. <https://doi.org/10.3390/molecules27144488>
41. Fedotov, S. O., Hotsulia, A. S. (2021). Synthesis and properties of S-derivatives of 4-amino-5-(5-methylpyrazol-3-yl)-1,2,4-triazole-3-thiol. *Current Issues in Pharmacy and*

Medicine: Science and Practice, 14 (3), 268–274. <https://doi.org/10.14739/2409-2932.2021.3.243176>

42. Dovbnia, D. V., Kaplaushenko, A. H., Salionov, V. O. (2025). Study of modern synthesis methods of 1,2,4-triazole derivatives, their reactivity, and pharmacological efficacy (Literature review). *Farmatsevychnyi Zhurnal*, 4, 28–48. <https://doi.org/10.32352/0367-3057.4.25.03>

43. Gotsulya, A. (2020). Synthesis and antiradical activity of alkyl derivatives of 5-(5-methyl-1H-pyrazol-3-yl)-4-phenyl-4H-1,2,4-triazole-3-thiol. *Ankara Universitesi Eczacilik Fakultesi Dergisi*, 44 (2), 211–219. <https://doi.org/10.33483/jfpau.616116>

44. Gotsulya, A., Fedotov, S., Zynych, O., Trofimo-va, T., Brytanova, T. (2023). Synthesis and properties of S-alkyl 4-(4-chlorophenyl)-5-(pyrrole-2-yl)-1,2,4-triazole-3-thiol derivatives. *Ankara Universitesi Eczacilik Fakultesi Dergisi*, 47 (3). <https://doi.org/10.33483/jfpau.1280492>

45. Zvenihorodska, T., Hotsulia, A., Kravchenko, S., Fe- dotov, S., Kyrychko, B. (2021). Synthesis and Antimicrobial Action of 1,2,4-Triazole Derivatives Containing Theophylline and 1,3,4-Thiadiazole Fragments In their Structure. *African Journal of Biomedical Research*, 24 (1), 159–163. <https://doi.org/10.4314/>

46. Safonov, A., Nevmyvaka, A., Panasenko, O., Knysch, Y. (2021). Microwave synthesis of 3- and 4-substituted-5-((3-phenylpropyl)thio)-4H-1,2,4-triazoles. *Ankara Universitesi Eczacilik Fakultesi Dergisi*, 45 (3), 457–466. <https://doi.org/10.33483/jfpau.902274>

47. Safonov, A. (2020). Microwave synthesis of new 3-(alkylthio)-5-(thiophen-2-ylmethyl)-1,2,4-triazol-4-amines. *Journal of Faculty of Pharmacy of Ankara University*, 44 (1), 89–98. <https://doi.org/10.33483/jfpau.620599>

48. Safonov, A., Demianenko, D., Vashchuk, Ye., Lari- anovska, Yu., Lytkin, D., Shcherbyna, R. et al. (2022). Histo- logical study of a corrective influence of sodium 2-((4-amino-5-(thiophen-2-ylmethyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)thio)acetate on the state of rats liver under conditions of acute immobilization stress. *Ankara Universitesi Eczacilik Fakultesi Dergisi*, 46 (2), 330–341. <https://doi.org/10.33483/jfpau.1012893>

49. Usenko, D., Kaplaushenko, A. (2024). Study of stress degradation and determination of the stability of the substance and injection solution of sodium 2-((4-amino-5-thiophen-2-ylmethyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)thio)acetate. *The Odessa Medical Journal*, 2, 85–92. <https://doi.org/10.32782/2226-2008-2024-2-15>

50. Safonov, A., Gotsulya, A., Shcherbyna, R., Panasen- ko, O. (2025). Analysis of the effect of sodium 2-((4-amino-5-(thiophen-2-ylmethyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)thio)acetate high doses on brain tissue. *The Odessa Medical Journal*, 1, 80–83. <https://doi.org/10.32782/2226-2008-2025-1-15>

51. Shcherbyna, R., Panasenko, O., Polonets, O., Nedorezaniuk, N., Duchenko, M. (2021). Synthesis, anti- microbial and antifungal activity of ylidenhydrazides of 2-((4-R-5-R1-4H-1,2,4-triazol-3-yl)thio)acetaldehydes. *Ankara Universitesi Eczacilik Fakultesi Dergisi*, 45 (3), 504–514. <https://doi.org/10.33483/jfpau.939418>

52. Kalchenko, V., Shcherbyna, R., Panasenko, O., Salionov, V., Morozova, L. (2024). 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*, 5, 89–94. <https://doi.org/10.32782/2226-2008-2024-5-15>

53. Shcherbyna, R., Kalchenko, V., Kulish, S., Salio- nov, V., Morozova, L., Nedorezaniuk, N., Mazur, O. (2023).

Synthesis, characterization, molecular docking studies of new alkyl derivatives of 5-(2-bromo-4-fluorophenyl)-4-ethyl-4H-1,2,4-triazole-3-thiol. *Česká a Slovenská Farmacie*, 72 (4), 190–200. <https://doi.org/10.36290/csf.2023.004>

54. Shcherbyna, R., Pruhlo, Y., Duchenko, M., Kulagi- na, M., Kudria, V. (2022). Evaluation of antioxidant activity of 1,2,4-triazole derivatives with morpholine moiety. *Hacettepe University Journal of the Faculty of Pharmacy*, 42 (2), 44–58. <https://doi.org/10.52794/hujpharm.1033112>

55. Dovbnia, D., Frolova, Y., Kaplaushenko, A. (2023). A study of hypoglycemic activity of acids and salts containing 1,2,4-triazole. *Česká a Slovenská Farmacie*, 72 (3), 113–124. <https://doi.org/10.5817/csf2023-3-113>

56. Dovbnia, D. V., Kaplaushenko, A. H., Frolova, Y. S., Pruglo, E. S. (2022). Synthesis and antioxidant properties of new (2,4- and 3,4-dimethoxyphenyl)-1,2,4-triazoles. *Pharmacia*, 69 (1), 135–142. <https://doi.org/10.3897/pharmacia.69.e74107>

57. Mahmoud, E., Abdelhamid, D., Youssif, B. G. M., Gomaa, H. A. M., Hayallah, A. M., Abdel-Aziz, M. (2024). Design, synthesis, and antiproliferative activity of new in- dole/1,2,4-triazole/chalcone hybrids as EGFR and/or c-MET in- hibitors. *Archiv Der Pharmazie*, 357 (9). <https://doi.org/10.1002/ ardp.202300562>

58. Shahzadi, I., Zahoor, A. F., Rasul, A., Mansha, A., Ah- mad, S., Raza, Z. (2021). Synthesis, Hemolytic Studies, and In Sil- ico Modeling of Novel Acefylline–1,2,4-Triazole Hybrids as Po- tential Anti-cancer Agents against MCF-7 and A549. *ACS Omega*, 6 (18), 11943–11953. <https://doi.org/10.1021/acsomega.1c00424>

59. Akhter, N., Batool, S., Khan, S. G., Rasool, N., An- jum, F., Rasul, A. et al. (2023). Bio-Oriented Synthesis and Mo- lecular Docking Studies of 1,2,4-Triazole Based Derivatives as Potential Anti-Cancer Agents against HepG2 Cell Line. *Pharma- ceuticals*, 16 (2), 211. <https://doi.org/10.3390/ph16020211>

60. Abdullah Asif, H. M., Kamal, S., Rehman, A., Ra- sool, S., Hamid Akash, M. S. (2022). Synthesis, Characteriza- tion, and Enzyme Inhibition Properties of 1,2,4-Triazole Bearing Azinane Analogues. *ACS Omega*, 7 (36), 32360–32368. <https:// doi.org/10.1021/acsomega.2c03779>

61. Saeed, S., Shahzadi, I., Zahoor, A. F., Al-Mutai- ri, A. A., Kamal, S., Faisal, S. et al. (2024). Exploring theophyl- line-1,2,4-triazole tethered N-phenylacetamide derivatives as anti- microbial agents: unraveling mechanisms via structure-activity relationship, in vitro validation, and in silico insights. *Frontiers in Chemistry*, 12. <https://doi.org/10.3389/fchem.2024.1372378>

62. Karpun, Y., Fedotov, S., Khilkovets, A., Karpen- ko, Y., Parchenko, V., Klochkova, Y. et al. (2023). An in silico investigation of 1,2,4-triazole derivatives as potential antioxi- dant agents using molecular docking, MD simulations, MM-PB- SA free energy calculations and ADME predictions. *Pharmacia*, 70 (1), 139–153. <https://doi.org/10.3897/pharmacia.70.e90783>

63. Gotsulya, A., Brytanova, T. (2022). Synthesis, prop- erties and biological potential some condensed derivatives 1,2,4-triazole. *Ankara Universitesi Eczacilik Fakultesi Dergisi*, 46 (2), 308–321. <https://doi.org/10.33483/jfpau.971602>

64. Ihnatova, T., Kaplaushenko, A., Frolova, Y., Pryh- lo, E. (2021). Synthesis and antioxidant properties of some new 5-phenethyl-3-thio-1,2,4-triazoles. *Pharmacia*, 68 (1), 129–133. <https://doi.org/10.3897/pharmacia.68.e53320>

65. Gitto, R., Vittorio, S., Bucolo, F., Peña-Díaz, S., Sir- acusa, R., Cuzzocrea, S. et al. (2022). Discovery of Neuropro-

- protective Agents Based on a 5-(4-Pyridinyl)-1,2,4-triazole Scaffold. *ACS Chemical Neuroscience*, 13 (5), 581–586. <https://doi.org/10.1021/acschemneuro.1c00849>
66. Saeed, S., Saif, M. J., Zahoor, A. F., Tabassum, H., Kamal, S., Faisal, S. et al. (2024). Discovery of novel 1,2,4-triazole tethered β -hydroxy sulfides as bacterial tyrosinase inhibitors: synthesis and biophysical evaluation through in vitro and in silico approaches. *RSC Advances*, 14 (22), 15419–15430. <https://doi.org/10.1039/d4ra01252f>
67. Xu, X., Ding, M., Liu, K., Lv, F., Miao, Y., Liu, Y. et al. (2023). The synthesis and highly effective anti-bacterial properties of Cu-3, 5-dimethyl-1, 2, 4-triazole metal organic frameworks. *Frontiers in Chemistry*, 11. <https://doi.org/10.3389/fchem.2023.1124303>
68. Khan, I., Rehman, W., Rahim, F., Hussain, R., Khan, S., Rasheed, L. et al. (2023). Synthesis and In Vitro α -Amylase and α -Glucosidase Dual Inhibitory Activities of 1,2,4-Triazole-Bearing-bis-Hydrazone Derivatives and Their Molecular Docking Study. *ACS Omega*, 8 (25), 22508–22522. <https://doi.org/10.1021/acsomega.3c00702>
69. Šermukšnytė, A., Kantminienė, K., Jonuškienė, I., Tumosienė, I., Petrikaitė, V. (2022). The Effect of 1,2,4-Triazole-3-thiol Derivatives Bearing Hydrazone Moiety on Cancer Cell Migration and Growth of Melanoma, Breast, and Pancreatic Cancer Spheroids. *Pharmaceuticals*, 15 (8), 1026. <https://doi.org/10.3390/ph15081026>
70. Alam, M. M. (2024). New 1,2,4-triazole based eugenol derivatives as antiCOX-2 and anticancer agents. *Journal of Umm Al-Qura University for Applied Sciences*, 10 (3), 555–566. <https://doi.org/10.1007/s43994-024-00127-z>
71. Gotsulya, A., Zazharskyi, V., Davydenko, P., Kulishenko, O., Parchenko, V., Brytanova, T. (2022). N'-(2-(5-((Theophylline-7-yl)methyl)-4-ethyl-1,2,4-triazole-3-ylthio)acetyl)isonicotinohydrazide As Antitubercular Agents. *Hacettepe University Journal of the Faculty of Pharmacy*, 42 (3), 149–155. <https://doi.org/10.52794/hujpharm.1011368>
72. Mchichia, L., Belhassana, A., Aouidate, A., Ghaleb, A., Lakhliouf, T., Bouachrine, M. (2020). QSAR study of new compounds based on 1,2,4-triazole as potential anticancer agents. *Physical chemistry research*, 8 (1), 125–137. <https://doi.org/10.22036/pcr.2019.204753.1685>
73. Fedotov, S., Goculya, A., Zaika, Y., Brytanova, T. (2023). Synthesis and properties of a series of 3-alkylthio derivatives 9-methylpyrazolo[1,5-d][1,2,4]triazolo[3,4-f][1,2,4]triazine. *Ankara Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Dergisi*, 47 (2), 336–348. <https://doi.org/10.33483/jfpau.1180794>
74. Fedotov, S. O., Hotsulia, A. S. (2023). Synthesis and properties of 6-(2,6-dichlorophenyl)-3-(3-methyl-1H-pyrazol-5-yl)-6,7-dihydro-5H-[1,2,4]triazolo[3,4-b][1,3,4]thiadiazine-7-carboxylic acid and its salts. *Current Issues in Pharmacy and Medicine: Science and Practice*, 16 (2), 121–129. <https://doi.org/10.14739/2409-2932.2023.2.279460>
75. Kumari, M., Tahlan, S., Narasimhan, B., Ramasamy, K., Lim, S. M., Shah, S. A. A. et al. (2021). Synthesis and biological evaluation of heterocyclic 1,2,4-triazole scaffolds as promising pharmacological agents. *BMC Chemistry*, 15 (1). <https://doi.org/10.1186/s13065-020-00717-y>
76. Nashaan, F. A., Al-rawi, M. S. S. (2023). Design, synthesis, and biological activity of new thiazolidine-4-one derived from symmetrical 4-amino-1,2,4-triazole. *Chemical Methodologies*, 7, 187–196. <https://doi.org/10.22034/chemm.2023.362512.1610>
77. Alsaad, H., Kubba, A., Tahtamouni, L. H., Hamzah, A. H. (2022). Synthesis, docking study, and structure activity relationship of novel anti-tumor 1, 2, 4 triazole derivatives incorporating 2-(2, 3-dimethyl aminobenzoic acid) moiety. *Pharmacia*, 69 (2), 415–428. <https://doi.org/10.3897/pharmacia.69.e83158>
78. Azim, T., Wasim, M., Akhtar, M. S., Akram, I. (2021). An in vivo evaluation of anti-inflammatory, analgesic and anti-pyretic activities of newly synthesized 1, 2, 4 Triazole derivatives. *BMC Complementary Medicine and Therapies*, 21 (1). <https://doi.org/10.1186/s12906-021-03485-x>
79. Abdulghani, S. M., Al-Rawi, M. S., Tomma, J. H. (2022). Synthesis of new 1,2,4-triazole derivatives with expected biological activities. *Chemical Methodologies*, 6, 59–66. <https://doi.org/10.22034/chemm.2022.1.6>
80. Mikhina, E. A., Stepanycheva, D. V., Maksimova, V. P., Sineva, O. N., Markelova, N. N., Grebenkina, L. E. et al. (2024). Synthesis of Alkyl/Aryloxymethyl Derivatives of 1,2,4-Triazole-3-Carboxamides and Their Biological Activities. *Molecules*, 29 (20), 4808. <https://doi.org/10.3390/molecules29204808>
81. Xia, M.-Y., Cai, Y.-X., Chen, J.-X., Zhao, X., Dong, H.-M., Yang, Z.-C. (2023). Synthesis, antimycobacterial evaluation, and molecular docking study of 1,2,4-triazole derivatives. *Journal of Enzyme Inhibition and Medicinal Chemistry*, 38 (1). <https://doi.org/10.1080/14756366.2023.2229070>
82. Liu, X., Luo, J., Chen, J., Huang, P., He, G., Ye, X., Su, R., Lao, Y., Wang, Y., He, X., Zhang, J. (2024). The Neuroprotection of 1,2,4-Triazole Derivative by Inhibiting Inflammation and Protecting BBB Integrity in Acute Ischemic Stroke. *CNS Neuroscience & Therapeutics*, 30 (11). <https://doi.org/10.1111/cns.70113>
83. Radha, V. P., Prabakaran, M. (2022). Novel thiadiazole-derived Schiff base ligand and its transition metal complexes: Thermal behaviour, theoretical study, chemo-sensor, antimicrobial, antidiabetic and anticancer activity. *Applied Organometallic Chemistry*, 36 (11). <https://doi.org/10.1002/aoc.6872>
84. Patil, S. K., Vibhute, B. T. (2021). Synthesis, characterization, anticancer and DNA photocleavage study of novel quinoline Schiff base and its metal complexes. *Arabian Journal of Chemistry*, 14 (8), 103285. <https://doi.org/10.1016/j.arabj.2021.103285>
85. Nafie, M. S., Boraei, A. T. A. (2022). Exploration of novel VEGFR2 tyrosine kinase inhibitors via design and synthesis of new alkylated indolyl-triazole Schiff bases for targeting breast cancer. *Bioorganic Chemistry*, 122, 105708. <https://doi.org/10.1016/j.bioorg.2022.105708>
86. Bai, X., Ye, C., Liu, Z., Zhou, Z., Zhang, T. (2024). Synthesis and Biological Evaluation of Isoaurone Derivatives as Anti-inflammatory Agents. *Chemistry & Biodiversity*, 22 (3). <https://doi.org/10.1002/cbdv.202402073>
87. Abo-Elmagd, M. I., Hassan, R. M., Aboutabl, M. E., Amin, K. M., El-Azzouny, A. A., Aboul-Enain, M. N. (2024). Design, synthesis and anti-inflammatory assessment of certain substituted 1,2,4-triazoles bearing tetrahydroisoquinoline scaffold as COX 1/2-inhibitors. *Bioorganic Chemistry*, 150, 107577. <https://doi.org/10.1016/j.bioorg.2024.107577>
88. Paprocka, R., Wiese-Szadkowska, M., Kołodziej, P., Kutkowska, J., Balcerowska, S., Bogucka-Kocka, A. (2023).

Evaluation of Biological Activity of New 1,2,4-Triazole Derivatives Containing Propionic Acid Moiety. *Molecules*, 28 (9), 3808. <https://doi.org/10.3390/molecules28093808>

89. Karnaš, M., Rastija, V., Vrandečić, K., Čosić, J., Kanižai Šarić, G., Agić, D. et al. (2024). Synthesis, antifungal, antibacterial activity, and computational evaluations of some novel coumarin-1,2,4-triazole hybrid compounds. *Journal of Taibah University for Science*, 18 (1). <https://doi.org/10.1080/16583655.2024.2331456>

90. Hoffer, M. A. (2024). Exploring the reactivity of metal-ligand cooperative complexes with dioxazolones, terminal alkynes and 2-ethynylbenzyl alcohol. [Doctoral dissertation; The University of Western Ontario]. Available at: <https://ir.lib.uwo.ca/etd/9913/>

91. Alshaye, N. A., Ibrahim, M. A. (2024). First approaches for the novel pyrido[1",2":2',3'] [1,2,4]triazolo[5',1':2,3][1,3]thiazolo[4,5-b]pyridines: synthesis, characterization and antimicrobial efficiency. *Polycyclic Aromatic Compounds*, 44 (9), 5899–5913. <https://doi.org/10.1080/10406638.2023.2270555>

92. Mohamed, S. K., Anouar, E. H., Ahmad, S., Ab-bady, M. S., Abdel-Wadood, F. K., Qahtan, M. Q. M. et al. (2023). Synthesis, X-ray crystal structure, Hirshfeld surface analysis and computational investigation into the potential inhibitory action of novel 6-(p-tolyl)-2-((p-tolyl)thio)methyl-7H-[1,2,4]triazolo[5,1-b][1,3,4]thiadiazine inhibits the main protease of COVID-19. *Journal of Biomolecular Structure and Dynamics*, 41 (23), 14275–14284. <https://doi.org/10.1080/07391102.2023.2180432>

93. Tati, A., Tabatabaee, M., Ardakani, A. A., Neumuller, B. (2023). In vitro evaluation, molecular docking, and Lipinski's rule analysis of a new triazinone-based Schiff base for potential pharmacological applications. *Progress in Ion Beam and Materials*, 12 (3). <https://doi.org/10.57647/pibm.2023.122316>

94. Mozharovskaia, P. N., Ivoilova, A. V., Malakhova, N. A., Drokin, R. A., Balin, I. A., Kozitsina, A. N. et al. (2024). Voltammetric Determination of a Potential Antiviral Drug Sodium Salt of 3-Nitro-4-Hydroxy-7-Methylthio-4H-[1,2,4]Triazolo[5,1-c][1,2,4]Triazinide Monohydrate. *Journal of Analytical Chemistry*, 79 (6), 733–739. <https://doi.org/10.1134/s1061934824700114>

95. Salem, M. E., Mahrous, E. M., Ragab, E. A., Nafie, M. S., Dawood, K. M. (2023). Synthesis and Anti-Breast Cancer Potency of Mono- and Bis-(pyrazolyl)[1,2,4]triazolo[3,4-b][1,3,4]thiadiazine) Derivatives as EGFR/CDK-2 Target Inhibitors. *ACS Omega*, 8 (38), 35359–35369. <https://doi.org/10.1021/acsomega.3c05309>

96. Labunska, O.-L. I., Hunchak, V. M., Gutj, B. V., Soltys, M. P. (2024). Study of acute and subacute toxicity of an immunostimulating drug based on the S-derivative of 1,2,4-triazole. *Scientific Messenger of LNU of Veterinary Medicine and Biotechnologies*, 26 (115), 145–152. <https://doi.org/10.32718/nvlvet11521>

97. Kumar, S., Singh, P., Katiyar, R., Datusalia, A. K., Khatik, G. L. (2026). Chiral pool approach in design, synthesis, characterization, and evaluation of novel levorotatory- 1, 2, 4-triazole peptide-like AChE inhibitors. *Journal of Molecular Structure*, 1353, 144767. <https://doi.org/10.1016/j.molstruc.2025.144767>

98. El Addali, A., El-Kiri, Z., El Boukili, A., Saufi, H., Boudad, L. (2024). Study of the protonation of 1, 2, 4-triazole.

DFT Calculations. *Journal of Chemistry and Technologies*, 32 (4), 678–684. <https://doi.org/10.15421/jchemtech.v32i4.300540>

99. Basha, N. J. (2023). Small Molecules as Anti-inflammatory Agents: Molecular Mechanisms and Heterocycles as Inhibitors of Signaling Pathways. *ChemistrySelect*, 8 (9). <https://doi.org/10.1002/slct.202204723>

100. Mehra, A., Mittal, A., Sangwan, R. (2025). Innovative Nitrogen-Based Heterocycles: Pioneering Advances in Anti-cancer Therapeutics. *Current Chemical Biology*, 19 (2), 92–140. <https://doi.org/10.2174/0122127968335169250107180240>

101. Türker, L. (2023). Tautomers of 2,4-dihydro-3H-1,2,4-triazol-3-one and their Composites with NTO – A DFT Treatment. *Earthline Journal of Chemical Sciences*, 11 (1), 121–140. <https://doi.org/10.34198/ejcs.11124.121140>

102. Biswas, S. (2022). Synthesis of some novel heterocyclic compounds composed of thiadiazole, azo and phenolic moieties and study of their antimicrobial property [Master's thesis; Bangladesh University of Engineering and Technology]. Available at: <http://lib.buet.ac.bd:8080/xmlui/handle/123456789/6515>

DOI: 10.15587/2519-4852.2026.358977

STUDY OF THE EFFECT OF THE MICROSTRUCTURE OF COMBINED AGGREGATES OF NONIONIC SURFACTANT AND CETOSTEARYL ALCOHOL ON THE RHEOLOGICAL PROPERTIES OF HYDROPHILIC CREAM BASES AND THE RELEASE OF ACTIVE SUBSTANCES IN EXPERIMENTS *IN VITRO*

p. 45–59

Nikolay Lyapunov, Doctor of Pharmaceutical Sciences, Professor, Leading Researcher, Department of Technology and Analysis of Medicinal Products, Institute of Functional Materials Chemistry, State Scientific Institution «Institute for Single Crystals» of National Academy of Sciences of Ukraine, Nauky ave., 60, Kharkiv, Ukraine, 61072

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5036-8255>

Olena Bezugla*, PhD, Senior Researcher, Head of Department, Department of Technology and Analysis of Medicinal Products, Institute of Functional Materials Chemistry, State Scientific Institution «Institute for Single Crystals» of National Academy of Sciences of Ukraine, Nauky ave., 60, Kharkiv, Ukraine, 61072

E-mail: bezugla.op@gmail.com

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3629-7059>

Oleksii Liapunov, PhD, Researcher, Department of Technology and Analysis of Medicinal Products, Institute of Functional Materials Chemistry, State Scientific Institution «Institute for Single Crystals» of National Academy of Sciences of Ukraine, Nauky ave., 60, Kharkiv, Ukraine, 61072

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6103-7489>

Anna Liapunova, PhD, Senior Researcher, Deputy Head of Department, Department of Technology and Analysis of Medicinal Products, Institute of Functional Materials Chemistry, State Scientific Institution «Institute for Single Crystals» of National Academy of Sciences of Ukraine, Nauky ave., 60, Kharkiv, Ukraine, 61072

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7997-3929>

Igor Zinchenko, PhD, Senior Researcher, Department of Technology and Analysis of Medicinal Products, Institute of Functional Materials Chemistry, State Scientific Institution «Institute for Single Crystals» of National Academy of Sciences of Ukraine, Nauky ave., 60, Kharkiv, Ukraine, 61072

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0562-689X>

Yurij Stolper, PhD, Senior Researcher, Department of Technology and Analysis of Medicinal Products, Institute of Functional Materials Chemistry, State Scientific Institution «Institute for Single Crystals» of National Academy of Sciences of Ukraine, Nauky ave., 60, Kharkiv, Ukraine, 61072

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7652-7624>

The aim. To study the effect of the microstructure of mixed aggregates and adsorption layers of non-ionic surfactant and cetostearyl alcohol (CSA) on the rheological characteristics of hydrophilic cream bases and the release of certain active substances in experiments *in vitro*.

Materials and methods. Cream bases with a dispersion medium of water and propylene glycol (9:1) were studied. The ratio of surfactant to CSA was varied within the base formulations. The rheological properties of the bases were analysed using rotational viscometry, and the microstructure of the aggregates was examined by the spin probe method employing four probes based on fatty acids. The release of active substances from the bases and solutions was tested *in vitro*; the content of active substances in the dialysate was determined by liquid chromatography.

Results. The apparent viscosity of the bases was observed to reach its maximum at certain ratios of surfactant to CSA, when coagulation structures were formed. The structural arrangement of mixed aggregates of surfactant and CSA was dependent on their ratio. It was demonstrated that a higher specific fraction of CSA in aggregates/adsorption layers contributed to lateral phase separation at the interface with the dispersion medium. This process led to the formation of solid CSA domains and liquid surfactant domains. The mixed aggregates of surfactant and CSA possessed a non-spherical configuration. The hydration of aggregates was ensured by non-ionic surfactant domains. These factors contributed to the formation of coagulation structures at certain concentrations of surfactant and CSA. An increase in the specific fraction of surfactant led to a tendency towards a homogeneous distribution of surfactant and CSA in their aggregates. This was accompanied by a decrease in the apparent viscosity of dispersed systems and a transition from creams to liquids. A decrease in the surfactant fraction resulted in a decline in the hydration of aggregates/adsorption layers, consequently leading to a decrease in the apparent viscosity of the bases. The release of ofloxacin or dexpanthenol was significantly retarded from the bases where coagulation structures were formed.

Conclusions. The rheological characteristics of hydrophilic cream bases are contingent on the microstructure of mixed aggregates or adsorption layers formed by nonionic surfactant and CSA. These properties can be modified by adjusting the mass ratios between these emulsifiers. In the case of cream bases, where a coagulation structure has formed, the release of active ingredients is found to be significantly retarded.

Keywords: cream base, apparent viscosity, aggregate, adsorption layer, surfactant, cetostearyl alcohol, spin probe, EPR spectrum, release

References

1. The European Pharmacopoeia (2022). European Directorate for the Quality of Medicines & HealthCare of the Council of Europe. Strasbourg: Council of Europe, 6106. Available at: <http://pheur.edqm.eu/subhome/11-8>
2. Derzhavna Farmakopeia Ukrainy. Vol. 2 (2024). Kharkiv: Derzhavne pidpriemstvo «Ukrainskyi naukovyi farmakopeinyi tsentr yakosti likarskykh zasobiv», 424.
3. Costa, C., Medronho, B., Filipe, A., Mira, I., Lindman, B., Edlund, H., Norgren, M. (2019). Emulsion Formation and Stabilization by Biomolecules: The Leading Role of Cellulose. *Polymers*, 11 (10), 1570. <https://doi.org/10.3390/polym11101570>
4. Langevin, D. (2023). Recent Advances on Emulsion and Foam Stability. *Langmuir*, 39 (11), 3821–3828. <https://doi.org/10.1021/acs.langmuir.2c03423>
5. Lyapunova, A. M., Bezugla, O. P., Lyapunov, O. M. (2017). The study of o/w emulsions using the rotating viscometer method and the method of spin probes. *News of Pharmacy*, 4 (92), 29–34. <https://doi.org/10.24959/nphj.17.2190>
6. Dekker, R. I., Velandia, S. F., Kibbelaar, H. V. M., Morcy, A., Sadtler, V., Roques-Carnes, T. et al. (2023). Is there a difference between surfactant-stabilised and Pickering emulsions? *Soft Matter*, 19 (10), 1941–1951. <https://doi.org/10.1039/d2sm01375d>
7. Karishma, S., Rajvanshi, K., Kumar, H., Basavaraj, M. G., Mani, E. (2023). Oil-in-Water Emulsions Stabilized by Hydrophilic Homopolymers. *Langmuir*, 39 (38), 13430–13440. <https://doi.org/10.1021/acs.langmuir.3c00798>
8. Ataiean, P., Aroyan, L., Parwez, W., Tam, K. C. (2022). Emulsions undergoing phase transition: Effect of emulsifier type and concentration. *Journal of Colloid and Interface Science*, 617, 214–223. <https://doi.org/10.1016/j.jcis.2022.02.140>
9. Zheng, R., Tian, J., Binks, B. P., Cui, Z., Xia, W., Jiang, J. (2022). Oil-in-Water emulsions stabilized by alumina nanoparticles with organic electrolytes: Fate of particles. *Journal of Colloid and Interface Science*, 627, 749–760. <https://doi.org/10.1016/j.jcis.2022.07.085>
10. Badruddoza, A. Z. M., Yeoh, T., Shah, J. C., Walsh, T. (2023). Assessing and Predicting Physical Stability of Emulsion-Based Topical Semisolid Products: A Review. *Journal of Pharmaceutical Sciences*, 112 (7), 1772–1793. <https://doi.org/10.1016/j.xphs.2023.03.014>
11. Binks, B. P. (Ed.) (1998). *Modern aspects of Emulsion Science*. Royal Society of Chemistry, 442. <https://doi.org/10.1039/9781847551474>
12. Myers, D. (2006). *Surfactant Science and Technology*. John Wiley & Sons, Inc. <https://doi.org/10.1002/047174607X>
13. Farn, R. J. (Ed.) (2006). *Chemistry and Technology of Surfactants*. Blackwell Publishing Ltd, 315. <https://doi.org/10.1002/9780470988596>
14. Cai, Z., Wei, Y., Shi, A., Zhong, J., Rao, P., Wang, Q., Zhang, H. (2023). Correlation between interfacial layer properties and physical stability of food emulsions: current trends, challenges, strategies, and further perspectives. *Advances in Colloid and Interface Science*, 313, 102863. <https://doi.org/10.1016/j.cis.2023.102863>
15. Li, P., Huang, H., Fang, Y., Wang, Y., No, D. S., Bhatnagar, R. S., Abbaspourrad, A. (2023). Interfacial engineering of clear emulsions: Surfactant hydrophobicity and the hidden role of chain structure. *Colloids and Surfaces A: Physicochemical*

and Engineering Aspects, 676, 132242. <https://doi.org/10.1016/j.colsurfa.2023.132242>

16. Botti, T. C., Hutin, A., Quintella, E., Carvalho, M. S. (2022). Effect of interfacial rheology on drop coalescence in water–oil emulsion. *Soft Matter*, 18(7), 1423–1434. <https://doi.org/10.1039/d1sm01382c>

17. Leister, N., Götz, V., Jan Bachmann, S., Nachtigall, S., Hosseinpour, S., Peukert, W., Karbstein, H. (2023). A comprehensive methodology to study double emulsion stability. *Journal of Colloid and Interface Science*, 630, 534–548. <https://doi.org/10.1016/j.jcis.2022.10.119>

18. Han, D., Mao, J., Zhao, J., Zhang, H., Wang, D., Cao, H. et al. (2022). Dissipative particle dynamics simulation and experimental analysis of effects of Gemini surfactants with different spacer lengths on stability of emulsion systems. *Colloids and Surfaces A: Physicochemical and Engineering Aspects*, 655, 130205. <https://doi.org/10.1016/j.colsurfa.2022.130205>

19. McClements, D. J., Jafari, S. M. (2018). Improving emulsion formation, stability and performance using mixed emulsifiers: A review. *Advances in Colloid and Interface Science*, 251, 55–79. <https://doi.org/10.1016/j.cis.2017.12.001>

20. Hong, I. K., Kim, S. I., Lee, S. B. (2018). Effects of HLB value on oil-in-water emulsions: Droplet size, rheological behavior, zeta-potential, and creaming index. *Journal of Industrial and Engineering Chemistry*, 67, 123–131. <https://doi.org/10.1016/j.jiec.2018.06.022>

21. Alam, S., Algahtani, M. S., Ahmad, M. Z., Ahmad, J. (2020). Investigation Utilizing the HLB Concept for the Development of Moisturizing Cream and Lotion: In-Vitro Characterization and Stability Evaluation. *Cosmetics*, 7 (2), 43. <https://doi.org/10.3390/cosmetics7020043>

22. Wang, Q., Zhang, H., Han, Y., Cui, Y., Han, X. (2023). Study on the relationships between the oil HLB value and emulsion stabilization. *RSC Advances*, 13 (35), 24692–24698. <https://doi.org/10.1039/d3ra04592g>

23. Colafemmina, G., Palazzo, G., Mateos, H., Amin, S., Fameau, A.-L., Olsson, U., Gentile, L. (2020). The cooling process effect on the bilayer phase state of the CTAC/cetearyl alcohol/water surfactant gel. *Colloids and Surfaces A: Physicochemical and Engineering Aspects*, 597, 124821. <https://doi.org/10.1016/j.colsurfa.2020.124821>

24. Tran, H. H., Nguyen, T. H., Tran, T. T., Vu, H. D., Nguyen, H. M. T. (2021). Structures, Electronic Properties, and Interactions of Cetyl Alcohol with Cetomacrogol and Water: Insights from Quantum Chemical Calculations and Experimental Investigations. *ACS Omega*, 6 (32), 20975–20983. <https://doi.org/10.1021/acsomega.1c02439>

25. Berliner, L. J., Reuben, J. (Ed.) (1989). *Spin Labeling: Theory and Applications*. New York: Plenum Press, 670. <https://doi.org/10.1007/978-1-4613-0743-3>

26. Bezuglaya, E., Lyapunov, N., Chebanov, V., Liapunov, O. (2022). Study of the formation of micelles and their structure by the spin probe method. *ScienceRise: Pharmaceutical Science*, 4 (38), 4–18. <https://doi.org/10.15587/2519-4852.2022.263054>

27. Liapunov, M. O., Ivanov, L. V., Bezugla, O. P., Zhdanov, R. I., Tsymbal, L. V. (1992). Doslidzhennia ahreativ poverkhnevo-aktyvnykh rehovyn (PAR) metodom spinovykh zondiv. *Farmatsevychnyi zhurnal*, 5-6, 40–45.

28. Buckingham, R. (Ed.) (2020). *Martindale: The Complete Drug Reference*, 40th Ed. London: Pharmaceutical Press, 4852.

29. Derzhavnyi reistr likarskykh zasobiv Ukrainy. Available at: <http://www.drlz.kiev.ua/>

30. Sheskey, P. J., Hancock, B. C., Moss, G. P., Goldfarb, D. J. (Eds.) (2020). *Handbook of Pharmaceutical Excipients*. London: Pharm. Press, 1296.

31. Liapunova, A. M., Krasnopovorova, A. P., Bezugla, O. P., Liapunov, O. M., Yukhno, G. D., Pukhova, T. M. (2024). Polythermal studies of the water – propylene glycol systems by densitometry, viscometry and spin probes method. *Functional Materials*, 31 (4), 609–618. <https://doi.org/10.15407/fm31.04.609>

32. Ilić, T., Pantelić, I., Savić, S. (2021). The Implications of Regulatory Framework for Topical Semisolid Drug Products: From Critical Quality and Performance Attributes towards Establishing Bioequivalence. *Pharmaceutics*, 13 (5), 710. <https://doi.org/10.3390/pharmaceutics13050710>

33. Tiffner, K. I., Kanfer, I., Augustin, T., Raml, R., Raney, S. G., Sinner, F. (2018). A comprehensive approach to qualify and validate the essential parameters of an in vitro release test (IVRT) method for acyclovir cream, 5%. *International Journal of Pharmaceutics*, 535 (1-2), 217–227. <https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2017.09.049>

34. Lyapunov, N., Bezugla, O., Liapunova, A., Zinchenko, I., Liapunov, O., Lysokobylka, O., Dzhoraieva, S. (2025). Study of some properties of hydrophilic ointment bases depending on their composition. *ScienceRise: Pharmaceutical Science*, 5 (57), 4–19. <https://doi.org/10.15587/2519-4852.2025.339597>

35. Bezuglaya, E., Liapunova, A., Zinchenko, I., Lyapunov, N. (2023). Study of factors affecting the in vitro release of dexamphenol from solutions and topical semi-solid preparations. *ScienceRise: Pharmaceutical Science*, 3 (43), 4–15. <https://doi.org/10.15587/2519-4852.2023.279283>

DOI: 10.15587/2519-4852.2026.358839

COMPARATIVE ANALYSIS OF BIOLOGICALLY ACTIVE COMPOUNDS IN *TAGETES PATULA* L. AND *TAGETES ERECTA* L.

p. 60–70

Charos Toshtemirova, Senior Teacher, Department of Pharmaceutical Chemistry, Tashkent Pharmaceutical Institute, Oybek str.,45, Tashkent, Uzbekistan, 100015

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2785-0817>

Guzaloy Ismoilova, DSc in Pharmaceutical Sciences, Professor, Tashkent Pharmaceutical Institute, Oybek str.,45, Tashkent, Uzbekistan, 100015

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1933-5295>

Zulfiya Zuparova, DSc in Pharmaceutical Sciences, Tashkent Medical Academy, Farobiy 2, Tashkent, Uzbekistan,100109

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3118-962X>

Dildora Pulatova, Associate Professor, Department of Pharmacognosy, Tashkent Pharmaceutical Institute, Oybek str.,45, Tashkent, Uzbekistan, 100015

ORCID: <https://orcid.org/0009-0006-5891-5862>

Gulrano Akhmadova, PhD in Pharmaceutical Sciences, Department of Pharmaceutical Chemistry, Tashkent Pharmaceutical In-

stitute, Doctoral candidate (DSc), Uzbek chemical-Pharmaceutical Research Institute, Oybek str., 45, Tashkent, Uzbekistan, 100015

E-mail: bmg919218@gmail.com

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1757-1139>

Utkirbek Mamaraimovich Jalilov, Doctor of Philosophy of Pharmaceutical Sciences (PhD), Associate Professor, Teacher, Department of Drug Technology, Tashkent Pharmaceutical Institute, Oybek str., 45, Tashkent, Uzbekistan, 100015

ORCID: <https://orcid.org/0009-0001-5386-190X>

Nazira Abdugaffarovna Madatova, PhD, Associate Professor, Department of Pharmacy and Chemistry, Alfraganus University, Yukori Karakamish str., 2a, Tashkent, Uzbekistan, 100190

ORCID: <https://orcid.org/0009-0003-4314-6376>

The aim. The aim of this study was to conduct a comparative analysis of biologically active compounds accumulated in two species – *Tagetes patula* L. and *Tagetes erecta* L. – in order to identify the most promising plant material for pharmaceutical development. The research focused on evaluating the qualitative and quantitative composition of free amino acids, water-soluble vitamins, flavonoids, and polysaccharides, as well as assessing their structural characteristics using titrimetric and phytochemical methods.

Methods. Plant raw materials consisting of inflorescences (flowers) of *Tagetes patula* L. and *Tagetes erecta* L., collected during the flowering period, were used for analysis. Free amino acids were identified and quantified using chromatographic methods. Water-soluble vitamins were determined spectrophotometrically. The flavonoid profile was established through chromatographic identification of dihydroquercetin, luteolin, rutin, rosavin, quercetin, salidroside, and cynaroside. Polysaccharides, pectic substances, and hemicelluloses were isolated, and their monosaccharide composition was assessed. Titrimetric analysis was used to determine free and methoxylated carboxyl groups and to calculate the degree of esterification of pectic substances. Comparative evaluation between the two species was carried out for all analyzed parameters.

Results. A total of 20 free amino acids were identified in both species, including eight essential amino acids. The total amino acid content was significantly higher in *T. patula* (57.053 mg/g) compared with *T. erecta* (38.020 mg/g). Both species contained equivalent qualitative sets of water-soluble vitamins—thiamine, riboflavin, pyridoxine, folic, nicotinic, and ascorbic acids—while *T. patula* demonstrated considerably higher quantitative levels. The flavonoid composition of both species was identical qualitative-ly; however, the total flavonoid content was markedly higher in *T. patula*. Polysaccharide analysis showed that pectic substances and hemicelluloses predominated in both species, with lower levels of water-soluble polysaccharides. The degree of esterification indicated highly esterified pectins, with *T. patula* containing higher levels of both free and methoxylated carboxyl groups.

Discussion. The results indicate that *Tagetes patula* L. contains substantially higher quantities of key biologically active substances—including amino acids, vitamins, flavonoids, and structurally active polysaccharides—compared to *Tagetes erecta* L. The richer phytochemical profile of *T. patula* supports its greater pharmacological potential, including anti-inflammatory, antioxidant, antimicrobial, gastroprotective, and anthelmintic properties traditionally attributed to *Tagetes* species. Structural analysis of polysaccharides further demonstrates their suitability

for use as bioactive excipients in dosage forms.

Conclusions. Comparative phytochemical evaluation of *Tagetes patula* L. and *Tagetes erecta* L. demonstrated that *T. patula* accumulates significantly higher levels of biologically active compounds. Based on the obtained data, *Tagetes patula* L. can be considered the optimal species for use as medicinal plant raw material in the development of modern phytopharmaceuticals with pronounced therapeutic activity

Keywords: *Tagetes patula* L., *Tagetes erecta* L., biologically active compounds, amino acids, flavonoids, water-soluble vitamins, polysaccharides, pectins, phytochemical analysis, medicinal plant raw materials

References

- Berdei, T. S. (2015). Pharmacognostic study of plants of the genus *Tagetes*. Kharkiv National University of Pharmacy.
- Berdei, T., Stoyko, L. (2013). The content of flavonoids and hydroxycinnamic acids in plants of the genus *Tagetes* L. Plant – the Source of Research Material. Lublin, 77.
- Kushwaha, D., Verma, Y. (2017). Evaluation of Antioxidant and Free Radical Scavenging Activity of *Tagetes patula*. Annual Research & Review in Biology, 13 (6), 1–8. <https://doi.org/10.9734/arrb/2017/34349>
- Babu, K. G. D., Kaul, V. K. (2007). Variations in quantitative and qualitative characteristics of wild marigold (*Tagetes minuta* L.) oils distilled under vacuum and at NTP. Industrial Crops and Products, 26 (3), 241–251. <https://doi.org/10.1016/j.indcrop.2007.03.013>
- Vasudevan, P., Kashyap, S., Sharma, S. (1997). *Tagetes*: A multipurpose plant. Bioresource Technology, 62 (1-2), 29–35. [https://doi.org/10.1016/s0960-8524\(97\)00101-6](https://doi.org/10.1016/s0960-8524(97)00101-6)
- Kashif, M., Bano, S., Naqvi, S., Faizi, S., Lubna, Ahmed Mesaik, M. et al. (2014). Cytotoxic and antioxidant properties of phenolic compounds from *Tagetes patula* flower. Pharmaceutical Biology, 53 (5), 672–681. <https://doi.org/10.3109/13880209.2014.936471>
- Padalia, H., Chanda, S. (2015). Antimicrobial Efficacy of Different Solvent Extracts of *Tagetes erecta* L. Flower, Alone and in Combination with Antibiotics. Applied Microbiology: Open Access, 1 (1). <https://doi.org/10.4172/2471-9315.1000106>
- Politi, F. A. S., Nascimento, J. D., da Silva, A. A., Moro, I. J., Garcia, M. L., Guido, R. V. C. et al. (2016). Insecticidal activity of an essential oil of *Tagetes patula* L. (*Asteraceae*) on common bed bug *Cimex lectularius* L. and molecular docking of major compounds at the catalytic site of ClAChE1. Parasitology Research, 116 (1), 415–424. <https://doi.org/10.1007/s00436-016-5305-x>
- Xu, L., Chen, J., Qi, H., Shi, Y. (2012). Phytochemicals and their biological activities of plants in *Tagetes* L. Chinese Herbal Medicines, 4, 103–117. <https://doi.org/10.3969/j.issn.1674-6384.2012.02.004>
- Wang, Y.-M., Ran, X.-K., Riaz, M., Yu, M., Cai, Q., Dou, D.-Q. et al. (2019). Chemical Constituents of Stems and Leaves of *Tagetes patula* L. and Its Fingerprint. Molecules, 24 (21), 3911. <https://doi.org/10.3390/molecules24213911>
- Yasukawa, K., Kasahara, Y. (2013). Effects of Flavonoids from French Marigold (Florets of *Tagetes patula* L.) on Acute Inflammation Model. International Journal of Inflammation, 2013, 1–5. <https://doi.org/10.1155/2013/309493>
- Quackenbush, F. W., Miller, S. L. (1972). Composition and Analysis of the Carotenoids in Marigold Petals. Journal

of AOAC INTERNATIONAL, 55 (3), 617–621. <https://doi.org/10.1093/jaoac/55.3.617>

13. Quackenbush, F. W. (1973). Use of Heat to Saponify Xanthophyll Esters and Speed Analysis for Carotenoids in Feed Materials: Collaborative Study. *Journal of AOAC INTERNATIONAL*, 56 (3), 748–753. <https://doi.org/10.1093/jaoac/56.3.748>

14. Bhardwaj, D. K., Bisht, M. S., Uain, S. C., Mehra, C. K., Sharma, G. C. (1980). Quercetagenin 5-methyl ether from the petals of *Tagetes patula*. *Phytochemistry*, 19 (4), 713–714. [https://doi.org/10.1016/0031-9422\(80\)87053-1](https://doi.org/10.1016/0031-9422(80)87053-1)

15. Garg, S. N., Charles, R., Kumar, S. (1999). A new acyclic monoterpene glucoside from the capitula of *Tagetes patula*. *Fitoterapia*, 70 (5), 472–474. [https://doi.org/10.1016/s0367-326x\(99\)00044-1](https://doi.org/10.1016/s0367-326x(99)00044-1)

16. Zhao, C.-C., Shao, J.-H., Li, X., Kang, X.-D., Zhang, Y.-W., Meng, D.-L., Li, N. (2008). Flavonoids from *Galium verum* L. *Journal of Asian Natural Products Research*, 10 (7), 611–615. <https://doi.org/10.1080/10286020802133217>

17. Bakhtiyor kizi, S. I., Shakhsaidovich, S. S., Ravshan kizi, K. A., Gulrano, A., Khalimovna, R. N., Bakhtiyarova, T. D. (2025). Morphological and size characterization of zinc oxide nanoparticles and evaluation of their cytotoxicity on the MCF-7 cell line. *ScienceRise: Pharmaceutical Science*, 4 (56), 88–96. <https://doi.org/10.15587/2519-4852.2025.338297>

18. Akhmadova, G., Mirrakhimova, T., Ismoilova, G. (2024). High-quality analysis of dry extract of prickly artichoke raw material (*Cynara Scolymus* L.) cultivated in Uzbekistan. *ScienceRise: Pharmaceutical Science*, 4 (50), 60–66. <https://doi.org/10.15587/2519-4852.2024.310826>

19. Olimov, K., Mirrakhimova, T., Akhmadova, G. (2025). Polysaccharide profile, acute toxicity and bile secretion effects of the choleric herb preparation “Safroart herbal tea.” *ScienceRise: Pharmaceutical Science*, 2 (54), 59–68. <https://doi.org/10.15587/2519-4852.2025.327605>

20. Rizaeva, N., Akhmadova, G., Akhmedova, M., Bakhridinova, D., Aripova, N., Sharipova, I. et al. (2025). Pharmaceutical cream with *Carthamus tinctorius* L. extract: formulation and evaluation. *ScienceRise: Pharmaceutical Science*, 5 (57), 102–111. <https://doi.org/10.15587/2519-4852.2025.342475>

21. Ibrahim, A., Khalifa, S. I., Khafagi, I., Youssef, D. T., Khan, S., Mesbah, M., Khan, I. (2008). Microbial Metabolism of Biologically Active Secondary Metabolites from *Nerium oleander* L. *Chemical and Pharmaceutical Bulletin*, 56 (9), 1253–1258. <https://doi.org/10.1248/cpb.56.1253>

22. Nair, V. D., Niznik, H. B., Mishra, R. K. (1996). Interaction of NMDA and Dopamine D2L Receptors in Human Neuroblastoma SH-SY5Y Cells. *Journal of Neurochemistry*, 66 (6), 2390–2393. <https://doi.org/10.1046/j.1471-4159.1996.66062390.x>

DOI: 10.15587/2519-4852.2026.359138

RESEARCH ON THE USE OF MEDICINAL PLANT MATERIALS AND HERBAL-BASED MEDICINES IN THE TREATMENT OF CHILDREN, PREGNANT AND BREASTFEEDING WOMEN

p. 71–81

Ain Raal, PhD, Professor, Institute of Pharmacy, University of Tartu, Nooruse str., 1, Tartu, Estonia, 50411

E-mail: ain.raal@ut.ee

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8731-7366>

Elen Nikker, Master Student of the Pharmacy, Institute of Pharmacy, University of Tartu, Nooruse str., 1, Tartu, Estonia, 50411

Tetiana Ilina, Doctor of Pharmaceutical Sciences, Professor, Department of Pharmaceutical Management, Drug Technology and Pharmacognosy, Ivano-Frankivsk National Medical University, Halytska str., 2, Ivano-Frankivsk, Ukraine, 76018

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3728-9752>

Alla Kovalyova, Doctor of Pharmaceutical Sciences, Professor, Department of Pharmacognosy, National University of Pharmacy, Hryhorii Skovorody str., 53, Kharkiv, Ukraine, 61002

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1758-1222>

Oleh Koshovyi, Doctor of Pharmaceutical Sciences, Professor, Institute of Pharmacy, University of Tartu, Nooruse str., 1, Tartu, Estonia, 50411, Professor, Department of Clinical Pharmacy, Pharmacotherapy, Pharmacognosy and Pharmaceutical Chemistry, Zaporizhia State Medical and Pharmaceutical University, Marii Prymachenko blvd., 26, Zaporizhzhia, Ukraine, 69035

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9545-8548>

Plants have been the primary therapeutic agents for humanity for millennia. Parents are increasingly seeking alternative treatments that appear safer to improve their children's health, utilizing Herbal Medicine Substances (HMS).

The aim of the study was to provide evidence-based information for physicians and the public on the most commonly used medicinal plant materials and herbal remedies for treating children, pregnant women, and breastfeeding mothers, and to assess potential risks.

Materials and Methods. Data were collected about 713 children under the age of 12, represented by 678 respondents, and 383 of them about pregnancy and 385 women about breastfeeding. The study analyzed information on the herbal remedies used, their frequency of application, indications for use, treatment efficacy, and potential side effects of herbal preparations. The study examined seven specific objects: linden flowers (*Tiliae flos*), garlic bulbs (*Allii sativi bulbus*), chamomile flowers (*Matricariae flos*), calendula flowers (*Calendulae flos*), aloe leaves (*Aloe folium*), mint leaves (*Menthae piperitae folium*), and blueberry fruits (*Myrtilli fructus*). The analysis of the current state of HMS research was conducted based on data from PubMed, Embase, Best Evidence, EMA, and the British Medical Journal.

Results. Within the studied continuum, 81% of children used medicinal plant materials or herb-based preparations. The predominant indications for use were respiratory infections (colds) and digestive disorders. It was established that the use of herbal remedies only partially complied with the recommendations of the European Medicines Agency (EMA). For instance, 54% of children used aloe leaves to treat skin inflammation, which the EMA does not recommend for this age group. The study also revealed the use of medicinal plant materials not recommended by the EMA, specifically coltsfoot leaves, St. John's wort herb, and ginkgo biloba leaves. Side effects were recorded in 2.6% of children, most frequently associated with the use of garlic bulbs and mint leaves. Furthermore, the use of raw materials not recommended during pregnancy and lactation, such as motherwort herb, was identified. The systematized data served as the basis for recommendations for physicians and the public regarding the core criteria of phytotherapy in pediatrics, and for pregnant and breastfeeding women.

Conclusions. *Since medicinal plant materials and herb-based preparations play a significant role in pediatric treatment, as well as during pregnancy and lactation, and study results indicate the use of products not recommended by the EMA, there is an urgent need to inform physicians and the general public about the correct application of herbal remedies and the potential risks associated with their use*

Keywords: *medicinal plants, herbal treatment, childhood, pregnant women, breastfeeding women, potential risks*

References

- Lie, Y. (2024). The Rise of Herbal Medicines: A Global Perspective. *Journal of Basic and Clinical Pharmacy*, 15 (5), 386.
- Bareetseng, S. (2022). The Worldwide Herbal Market: Trends and Opportunities. *Journal of Biomedical Research & Environmental Sciences*, 3 (5), 575–584. <https://doi.org/10.37871/jbres1482>
- Herbal Nutraceuticals Market Size and Share Forecast Outlook 2025 to 2035.. *Global Market Analysis Report – 2035. Herbal Nutraceuticals Market*. Available at: <https://www.futuremarketinsights.com/reports/herbal-nutraceuticals-market>
- Leach, M. J., Veziari, Y., Flanagan, C., Schloss, J. (2024). Prevalence of Complementary Medicine Use in Children and Adolescents: A Systematic Review. *Journal of Pediatric Health Care*, 38 (4), 505–519. <https://doi.org/10.1016/j.pedhc.2023.12.010>
- Rigillo, G., Blom, J. M. C., Cocchi, A., Martinucci, V., Favaro, F., Bains, G. et al. (2025). Medicinal Plants for Child Mental Health: Clinical Insights, Active Compounds, and Perspectives for Rational Use. *Children*, 12 (9), 1142. <https://doi.org/10.3390/children12091142>
- Raal, A., Volmer, D., Sõukand, R., Hratkevits, S., Kalle, R. (2013). Complementary Treatment of the Common Cold and Flu with Medicinal Plants – Results from Two Samples of Pharmacy Customers in Estonia. *PLoS ONE*, 8 (3), e58642. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0058642>
- Sepp, J., Shepeleva, O., Kask, A., Nelis, G., Hutunen, A.-P., Kogermann, K. et al. (2024). Production, marketing and consumption of herbal drugs in Estonia. *Journal of Applied Research on Medicinal and Aromatic Plants*, 40, 100544. <https://doi.org/10.1016/j.jarmap.2024.100544>
- Villako, P., Volmer, D., Raal, A. (2012). Factors influencing purchase of and counselling about prescription and OTC medicines at community pharmacies in Tallinn, Estonia. *Acta Poloniae Pharmaceutica*, 69 (2), 335–340.
- Volmer, D., Raal, A., Kalle, R., Sõukand, R. (2016). The use of Panax ginseng and its analogues among pharmacy customers in estonia: a cross-sectional study. *Acta Poloniae Pharmaceutica*, 73 (3), 795–802.
- WHO global report on traditional, complementary and integrative medicine 2024 (2025). WHO. Available at: <https://www.who.int/publications/i/item/9789240111387>
- Hensel, A., Bauer, R., Heinrich, M., Hempel, G., Kelter, O., Kraft, K. et al. (2024). Rationalising Optimal Dosing of Phytotherapeutics For Use In Children: Current Status – Potential Solutions – Actions Needed. *Planta Medica*, 90 (6), 416–425. <https://doi.org/10.1055/a-2294-5259>
- Polat, S., Gürol, A.; Akram, M. (Ed.) (2021). Safety of Herbal Medicines in Children. *Alternative Medicine – Update*. IntechOpen. <https://doi.org/10.5772/intechopen.94545>
- Du, Y., Wolf, I.-K., Zhuang, W., Bodemann, S., Knöss, W., Knopf, H. (2014). Use of herbal medicinal products among children and adolescents in Germany. *BMC Complementary and Alternative Medicine*, 14 (1). <https://doi.org/10.1186/1472-6882-14-218>
- Stierman, B., Mishra, S., Gahche, J. J., Potischman, N., Hales, C. M. (2020). Dietary Supplement Use in Children and Adolescents Aged ≤19 Years — United States, 2017–2018. *MMWR. Morbidity and Mortality Weekly Report*, 69 (43), 1557–1562. <https://doi.org/10.15585/mmwr.mm6943a1>
- Petran, M., Dragoş, D., Stoian, I., Vlad, A., Gilca, M. (2024). Current use of medicinal plants for children’s diseases among mothers in Southern Romania. *Frontiers in Pharmacology*, 15. <https://doi.org/10.3389/fphar.2024.1377341>
- Mancak Karakuş, M., Tapisiz, A., Mutlu Karakaş, N., Deniz, M., Koca Çalışkan, U. (2023). Use of Herbal Tea/Herbal Preparations for Children with Symptoms of Viral Upper Respiratory Infections. *Turkish Journal of Pharmaceutical Sciences*, 20 (1), 8–15. <https://doi.org/10.4274/tjps.galenos.2022.65475>
- Popova, A., Mihaylova, D., Spasov, A. (2021). Plant-based Remedies with Reference to Respiratory Diseases – A Review. *The Open Biotechnology Journal*, 15 (1), 46–58. <https://doi.org/10.2174/1874434602015010046>
- Tervisestatistika ja terviseuringute andmebaas. Available at: <https://statistika.tai.ee/pxweb/et/Andmebaas/>
- Common Cold in Children. *Stanford Medicine Children’s Health*. Available at: <https://www.stanfordchildrens.org/en/topic/default%3Fid%3Dcommon-cold-in-children-90-P02966>
- Long, S. S., Prober, C. G., Fischer, M. (2018). Principles and Practice of Pediatric Infectious Diseases. Elsevier. <https://doi.org/10.1016/C2013-0-19020-4>
- Illamola, S. M., Amaeze, O. U., Krepkova, L. V., Birnbaum, A. K., Karanam, A., Job, K. M. et al. (2020). Use of Herbal Medicine by Pregnant Women: What Physicians Need to Know. *Frontiers in Pharmacology*, 10. <https://doi.org/10.3389/fphar.2019.01483>
- Devi, P., Kumar, P.; Izah, S. C., Ogwu, M. C., Akram, M. (Eds.) (2023). Herbal Medicine and Pregnancy. *Herbal Medicine Phytochemistry*. Cham: Springer International Publishing, 1–31. https://doi.org/10.1007/978-3-031-21973-3_25-1
- Im, H. B., Hwang, J. H., Choi, D., Choi, S. J., Han, D. (2024). Patient–physician communication on herbal medicine use during pregnancy: a systematic review and meta-analysis. *BMJ Global Health*, 9 (3), e013412. <https://doi.org/10.1136/bmjgh-2023-013412>
- Regulatory Situation of Herbal Medicines. A worldwide Review (1998). WHO. Available at: <https://www.who.int/publications/i/item/WHO-TRM-98.1>
- Sethi, S. S., Bhardwaj, T., Sethi, S. K., Kaur, S., Rimpi, Baldi, A. (2025). Advancing herbal medicine safety: the need for a global pharmacovigilance approach. *Naunyn-Schmiedeberg’s Archives of Pharmacology*, 398 (10), 13499–13514. <https://doi.org/10.1007/s00210-025-04066-2>
- Sujithra, M., Puthiyedath, R., Pillai, Z. S. (2025). Drug–herb interactions: a challenge and clinical concern in primary healthcare. *Frontiers in Pharmacology*, 12. <https://doi.org/10.3389/fmed.2025.1657005>
- Gupta, A., Kumari, K., Hasan, F., Kumar, V., Kumar, P. (2024). Herb-Drug Interactions: A Critical Exploration in Modern Healthcare Practices. *Journal of Medicinal Natural Products*. <https://doi.org/10.53941/jmnp.2025.100014>
- Jovanović, M., Vučićević, K. (2022). Pediatric pharmacokinetic considerations and implications for drug dosing.

Arhiv Za Farmaciju, 72 (3), 340–352. <https://doi.org/10.5937/arhifarm72-37605>

29. Ekor, M. (2014). The growing use of herbal medicines: issues relating to adverse reactions and challenges in monitoring safety. *Frontiers in Pharmacology*, 4. <https://doi.org/10.3389/fphar.2013.00177>

30. Başaran, N., Pashı, D., Başaran, A. A. (2022). Unpredictable adverse effects of herbal products. *Food and Chemical Toxicology*, 159, 112762. <https://doi.org/10.1016/j.fct.2021.112762>

31. Sartori, D., Aronson, J. K., Brand, J. S., Gauffin, O., Hedfors Vidlin, S., Norén, G. N., Onakpoya, I. J. (2025). Signals of Adverse Reactions to Herbal Medicines: Evidence and Document Analysis Based on a Scoping Review. *Drug Safety*, 48 (12), 1339–1352. <https://doi.org/10.1007/s40264-025-01580-3>

32. Di Lorenzo, C., Ceschi, A., Kupferschmidt, H., Lüde, S., De Souza Nascimento, E., Dos Santos, A. et al. (2015). Adverse effects of plant food supplements and botanical preparations: a systematic review with critical evaluation of causality. *British Journal of Clinical Pharmacology*, 79 (4), 578–592. <https://doi.org/10.1111/bcp.12519>

33. Lombardi, N., Crescioli, G., Bettioli, A., Menniti-Ippolito, F., Maggini, V., Gallo, E. et al. (2019). Safety of complementary and alternative medicine in children: A 16-years retrospective analysis of the Italian Phytovigilance system database. *Phytomedicine*, 61, 152856. <https://doi.org/10.1016/j.phymed.2019.152856>

34. Committee on Herbal Medicinal Products. European Union herbal monographs: Overview of recommendations for the uses of herbal medicinal products in the paediatric population (2023). EMA. Paediatric uses of herbal medicines. Available at: https://www.ema.europa.eu/en/documents/other/european-union-herbal-monographs-overview-recommendations-uses-herbal-medicinal-products-paediatric-population_en.pdf

35. Lowance, M., Franco, J., Wang, E., Milanaik, R. (2025). Navigating nature's remedies: herbal and botanically derived complementary alternative medicine for children. *Current Opinion in Pediatrics*, 37 (5), 495–507. <https://doi.org/10.1097/mop.0000000000001493>

36. Barnes, L. A. J., Barclay, L., McCaffery, K., Aslani, P. (2019). Women's health literacy and the complex decision-making process to use complementary medicine products in pregnancy and lactation. *Health Expectations*, 22 (5), 1013–1027. <https://doi.org/10.1111/hex.12910>

37. Italia, S., Wolfenstetter, S. B., Teuner, C. M. (2014). Patterns of Complementary and Alternative Medicine (CAM) use in children: a systematic review. *European Journal of Pediatrics*, 173 (11), 1413–1428. <https://doi.org/10.1007/s00431-014-2300-z>

38. Chiru, T., Fursenco, C., Ciobanu, N., Dinu, M., Popescu, E., Ancuceanu, R. et al. (2020). Use of medicinal plants in complementary treatment of the common cold and influenza – Perception of pharmacy customers in Moldova and Romania. *Journal of Herbal Medicine*, 21, 100346. <https://doi.org/10.1016/j.hermed.2020.100346>

39. European Union herbal monograph on *Vaccinium myrtillus* L., fructus siccus (2015). European Medicines Agency. Available at: https://www.ema.europa.eu/en/documents/herbal-monograph/draft-european-union-herbal-monograph-vaccinium-myrtillus-l-fructus-siccus_en.pdf

40. European Union herbal monograph on *Vaccinium myrtillus* L., fructus recens (2015). European Medicines Agency. Available at: <https://www.ema.europa.eu/en/documents/herb>

[al-monograph/final-european-union-herbal-monograph-vaccinium-myrtillus-l-fructus-recens_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/herbal-monograph/final-european-union-herbal-monograph-vaccinium-myrtillus-l-fructus-recens_en.pdf)

41. Ansary, J., Forbes-Hernández, T. Y., Gil, E., Cianciosi, D., Zhang, J., Elexpuru-Zabaleta, M. et al. (2020). Potential Health Benefit of Garlic Based on Human Intervention Studies: A Brief Overview. *Antioxidants*, 9 (7), 619. <https://doi.org/10.3390/antiox9070619>

42. European Union herbal monograph on *Allium sativum* L., bulb (2016). European Medicines Agency. Available at: https://www.ema.europa.eu/en/documents/herbal-monograph/draft-european-union-herbal-monograph-allium-sativum-l-bulbus_en.pdf

43. Sahidur, M. R., Islam, S., Jahurul, M. H. A. (2023). Garlic (*Allium sativum*) as a natural antidote or a protective agent against diseases and toxicities: A critical review. *Food Chemistry Advances*, 3, 100353. <https://doi.org/10.1016/j.focha.2023.100353>

44. European Union herbal monograph on *Aloe barbadensis* Mill. and on *Aloe* (various species, mainly *Aloe ferox* Mill. and its hybrids), folii succus siccatus (2016). European Medicines Agency. Available at: https://www.ema.europa.eu/en/documents/herbal-monograph/final-european-union-herbal-monograph-aloe-barbadensis-mill-and-aloe-various-species-mainly-aloe-ferox-mill-and-its-hybrids-folii-succus-siccatus_en.pdf

45. Hekmatpou, D., Mehrabi, F., Rahzani, K., Aminyan, A. (2019). The Effect of Aloe Vera Clinical Trials on Prevention and Healing of Skin Wound: A Systematic Review. *Iranian Journal of Medical Sciences*, 44 (1), 1–9.

46. Kennedy, D. A., Lupattelli, A., Koren, G., Nordeng, H. (2016). Safety classification of herbal medicines used in pregnancy in a multinational study. *BMC Complementary and Alternative Medicine*, 16 (1). <https://doi.org/10.1186/s12906-016-1079-z>

47. Im, H. B., Ghelman, R., Portella, C. F. S., Hwang, J. H., Choi, D., Kunwor, S. K. et al. (2023). Assessing the safety and use of medicinal herbs during pregnancy: a cross-sectional study in São Paulo, Brazil. *Frontiers in Pharmacology*, 14. <https://doi.org/10.3389/fphar.2023.1268185>

48. Zheng, T., Yao, D., Chen, W., Hu, H., Ung, C. O. L., Harnett, J. E. (2019). Healthcare providers' role regarding the safe and appropriate use of herbal products by breastfeeding mothers: A systematic literature review. *Complementary Therapies in Clinical Practice*, 35, 131–147. <https://doi.org/10.1016/j.ctcp.2019.01.011>

DOI: 10.15587/2519-4852.2026.359158

THE FRIGOPROTECTIVE EFFECTS OF ETORICOXIB AND DICLOFENAC SODIUM IN A MODEL OF ACUTE GENERAL COOLING IN RATS: THE ROLE OF LEUKOTRIENES, INTERLEUKINS, AND NITRIC OXIDE SYNTHASE

p. 82–88

Sergii Shtrygol, Doctor of Medical Sciences, Professor, Department of Pharmacology and Clinical Pharmacy, National University of Pharmacy, H. Skovorody str., 53, Kharkiv, Ukraine, 61002

E-mail: shtrygol@ukr.net

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7257-9048>

Olesia Kudina, Ph.D. in Pharmaceutical Sciences, Postdoc, Institute of Pharmacology and Toxicology, Jena University Hospital, Drackendorfer str., 1, Jena, Germany, 07747

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8080-2286>

Dmytro Lytkin, PhD, Educational and Scientific Institute of Applied Pharmacy, National University of Pharmacy, H. Skovorody str., 53, Kharkiv, Ukraine, 61002

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4173-3046>

Andrii Taran, PhD, Associate Professor, Department of Pharmacology and Clinical Pharmacy, National University of Pharmacy, H. Skovorody str., 53, Kharkiv, Ukraine, 61002

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2034-4743>

Tetiana Yudkevych, Deputy Director for Research, Educational and Scientific Institute of Applied Pharmacy, National University of Pharmacy, H. Skovorody str., 53, Kharkiv, Ukraine, 61002

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6173-2780>

The aim: The aim of the study was to evaluate the role of leukotrienes, interleukins, and nitric oxide synthase in frigoprotective effect of etoricoxib and diclofenac sodium in a model of acute general cooling in rats.

Material and methods: Acute general cooling was induced by exposing rats to -18°C for 2 hours without animal mobility restriction. 30 min before cold exposure animals were treated with etoricoxib (5 mg/kg) or diclofenac sodium (7 mg/kg). Body temperature was measured before and after acute general cooling modeling. In rat liver the following parameters were determined: 5-lipoxygenase (5-LOX), leukotriene B4 (LTB4), total leukotrienes (LTs), interleukins (IL-1 β , IL-4, IL-6, IL-10), tumor necrosis factor- α (TNF- α), and nitric oxide synthase (NOS).

Results: activation of the lipoxygenase pathway of arachidonic acid metabolism was characterized by a significant increase in leukotriene levels (total and leukotriene B4) without substantial changes in proinflammatory cytokines (IL-1 β , IL-6, TNF- α) but with a significant decrease in anti-inflammatory cytokines (IL-4, IL-10) in the liver. Etoricoxib and diclofenac sodium similarly reduced the severity of hypothermia, prevented the increase in leukotriene levels without affecting 5-LOX content. Etoricoxib and particularly diclofenac sodium significantly reduced IL-1 β levels without substantial changes in the other cytokines. Both studied medicines restored NOS levels to those observed in the intact control group.

Conclusions: obtained results experimentally substantiate the possibility of diclofenac sodium and etoricoxib to decrease the severity of acute general cooling, while also demonstrating certain differences in the mechanisms underlying their frigoprotective effects

Keywords: frigoprotectors, acute general cooling, leukotrienes, interleukins, nitric oxide synthase, etoricoxib, diclofenac sodium

References

- Oh, M., Song, G., An, D., Ahn, Y. (2025). Results of the 2024–2025 winter cold injury surveillance. *Public Health Weekly Report* 2025, 18 (43), 1671–1687. <https://doi.org/10.56786/PHWR.2025.18.43.3>
- Heil, K., Thomas, R., Robertson, G., Porter, A., Milner, R., Wood, A. (2016). Freezing and non-freezing cold weather injuries: a systematic review. *British Medical Bulletin*, 117 (1), 79–93. <https://doi.org/10.1093/bmb/ldw001>
- Tomassini, L., Lancia, M., Gambelunghe, C., Ricchezze, G., Fedeli, P., Cingolani, M. et al. (2025). Immunohistochemical insights into hypothermia-related deaths: a systematic review. *Forensic Science, Medicine and Pathology*, 21 (3), 1358–1369. <https://doi.org/10.1007/s12024-024-00934-0>
- Xie, Z., Huang, Z., Luo, W., Du, W. (2025). Burden of environmental heat and cold exposure and its attributable risk factors in 204 countries and territories (1990–2021). *European Journal of Medical Research*, 30 (1). <https://doi.org/10.1186/s40001-025-03263-2>
- QuickStats: Percentage Distribution of Deaths Attributed to Excessive Cold or Hypothermia,* by Month – United States, 2023 (2025). *MMWR. Morbidity and Mortality Weekly Report*, 74 (6), 107. <https://doi.org/10.15585/mmwr.mm7406a6>
- Duong, H., Patel, G., Holt, C. A. (2024). *Hypothermia (Nursing)*. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing.
- Liu, M., Patel, V. R., Wadhwa, R. K. (2025). Cold-Related Deaths in the US. *Jama*, 333 (5), 427–429. <https://doi.org/10.1001/jama.2024.25194>
- Paal, P., Pasquier, M., Darocha, T., Lechner, R., Kosinski, S., Wallner, B. et al. (2022). Accidental Hypothermia: 2021 Update. *International Journal of Environmental Research and Public Health*, 19 (1), 501. <https://doi.org/10.3390/ijerph19010501>
- Frasch, J. J., König, H.-H., Konnopka, C. (2025). Effects of extreme temperature on morbidity, mortality, and case severity in German emergency care. *Environmental Research*, 270, 121021. <https://doi.org/10.1016/j.envres.2025.121021>
- Petersen, K. (2025). Accidental hypothermia in the elderly. *Ugeskrift for Læger*, 187 (24). <https://doi.org/10.61409/v10240734>
- Fourth winter of full-scale war leaves Ukrainians without doctors, medicines or warmth, new IRC data reveals. Kyiv: International Rescue Committee. Available at: <https://www.rescue.org/press-release/fourth-winter-full-scale-war-leaves-ukrainians-without-doctors-medicines-or-warmth>
- Jin, H.-X., Teng, Y., Dai, J., Zhao, X.-D. (2021). Expert consensus on the prevention, diagnosis and treatment of cold injury in China, 2020. *Military Medical Research*, 8 (1). <https://doi.org/10.1186/s40779-020-00295-z>
- Zhang, Y., Fu, M., Zhou, C., Wang, X., Jiang, Z., Jiang, C. et al. (2025). Cold exposure promotes the progression of osteoarthritis through downregulating APOE in cartilage. *EMBO Molecular Medicine*, 17 (8), 2137–2162. <https://doi.org/10.1038/s44321-025-00268-6>
- Sachs, C., Lehnhardt, M., Daigeler, A., Goertz, O. (2015). The Triaging and Treatment of Cold-Induced Injuries. *Deutsches Ärzteblatt International*, 112 (44), 741–747. <https://doi.org/10.3238/arztebl.2015.0741>
- Kapelka, I. G., Shtrygol, S. Y. (2019). The comparative research of frigoprotective properties of nonsteroidal anti-inflammatory drugs on the model of acute general cooling. *Pharmacology and Drug Toxicology*, 13 (5), 338–343.
- Kapelka, I. G., Shtrygol, S. Y., Lesyk, R. B., Lozynskyi, A. V., Khomyak, S. V., Novikov, V. P. (2020). The comparative research of arachidonic acid cascade inhibitors for frigoprotective activity. *Pharmacology and Drug Toxicology*, 14 (2), 122–128. <https://doi.org/10.33250/14.02.122>
- Shtrygol, S., Koירו, O., Kudina, O., Tovchiga, O., Yudkevych, T., Oklei, D. (2022). The influence of non-steroidal anti-inflammatory drugs with different mechanisms of action on the course of stress reaction, the functional state of kidneys,

liver, and heart on the model of acute general cooling. *ScienceRise: Pharmaceutical Science*, 2 (36), 46–55. <https://doi.org/10.15587/2519-4852.2022.255797>

18. Shtrygol', S., Taran, A., Yudkevych, T., Lytkin, D., Lebedynets, I., Chuykova, P., Koירו, O. (2023). Effects of non-steroidal anti-inflammatory agents on systemic hemostasis during the most acute period of cold injury in rats. *ScienceRise: Pharmaceutical Science*, 6 (46), 25–30. <https://doi.org/10.15587/2519-4852.2023.294311>

19. Shtrygol', S., Tovchiga, O., Kudina, O., Koירו, O., Yudkevich, T., Gorbach, T. (2022). The effect of non-steroidal anti-inflammatory drugs with different mechanisms of action on the body temperature and cyclooxygenase pathway of the arachidonic acid cascade on the model of acute general cooling (air hypothermia) in rats. *Česká a Slovenská Farmacie*, 71 (5), 214–223. <https://doi.org/10.5817/csf2022-5-214>

20. Kapelka, I. G., Shtrygol, S. Y., Koירו, O. O., Merzlikin, S. I., Kudina, O. V., Yudkevich, T. K. (2021). Effect of arachidonic acid cascade inhibitors on body temperature and cognitive functions in rats in the Morris water maze after acute cold injury. *Die Pharmazie*, 76 (7), 313–316. <https://doi.org/10.1691/ph.2021.1571>

21. Voloshchuk, N. I., Yuhymchuk, A. V. (2023). Sex peculiarities of survival of animals with acute cold injury and correction with glucosamine hydrochloride. *Pharmacology and Drug Toxicology*, 17 (4), 248–254. <https://doi.org/10.33250/17.04.248>

22. Bondariev, Y. V., Shtrygol', S. Y., Drogovoz, S. M., Shchokina, K. G. (2018). Cold injury: preclinical study of drugs with frigoprotective properties. *Kharkiv*, 35.

23. Yuhimchuk, A. V., Voloshchuk, N. I., Shtrygol, S. Yu., Nefodov, O. O., Piliponova, V. V., Oliinyk, Yu. M. et al. (2023). Vascular mechanisms in the formation of gender differences in the protective effect of glucosamine in experimental cold injury. *World of Medicine and Biology*, 19 (86), 243–247. <https://doi.org/10.26724/2079-8334-2023-4-86-243-247>

24. Koval, A. Y., Strygol, S. Y., Lesyk, R. B., Lytkin, D. V., Lebedynets, I. O., Yudkevich, T. K. (2024). Frigoprotective properties of 5,7-diacyl-3-h(alkyl)-6-aryl-5h-[1,2,4] triazol[3,4-b][1,3,4]thiadiazine derivatives in the experiment. *Medical and Clinical Chemistry*, 3, 22–32. <https://doi.org/10.11603/mcch.2410-681X.2024.i3.14912>

25. Eimonte, M., Eimantas, N., Daniuseviciute, L., Paulauskas, H., Vitkauskienė, A., Dauksaite, G. et al. (2021). Recovering body temperature from acute cold stress is associated with delayed proinflammatory cytokine production in vivo. *Cytokine*, 143, 155510. <https://doi.org/10.1016/j.cyto.2021.155510>

26. Vasek, D., Holicek, P., Galatik, F., Kratochvilova, A., Porubská, B., Somova, V. et al. (2024). Immune response to cold exposure: Role of $\gamma\delta$ T cells and TLR2-mediated inflammation. *European Journal of Immunology*. <https://doi.org/10.1002/eji.202350897>

27. Russwurm, S., Stonāns, I., Schwerter, K., Stonāne, E., Meissner, W., Reinhart, K. (2002). Direct Influence of Mild Hypothermia on Cytokine Expression and Release in Cultures of Human Peripheral Blood Mononuclear Cells. *Journal of Interferon & Cytokine Research*, 22 (2), 215–221. <https://doi.org/10.1089/107999002753536185>

28. Yuhimchuk, A. V., Voloshchuk, N. I. (2023). Influence of glucosamine on coagulation end aggregative hemostasis in male and female rats with acute cold injury. *Prospects and*

innovations of science, 16 (34), 1024–1035. [https://doi.org/10.52058/2786-4952-2023-16\(34\)-1024-1035](https://doi.org/10.52058/2786-4952-2023-16(34)-1024-1035)

29. Voloshchuk, N. I., Yuhimchuk, A. V. (2023). Gender dimorphism of changes in the skin microcirculation of rats on the background of acute cold trauma. *Experimental and Clinical Physiology and Biochemistry*, 68 (4), 21–27. <https://doi.org/10.25040/ecpb2023.04.021>

DOI: 10.15587/2519-4852.2026.359500

ASSESSMENT OF THE IMPLEMENTATION STATUS OF MEDICAL INFORMATION SYSTEMS IN PHARMACY INSTITUTIONS OF UKRAINE BASED ON THE RESULTS OF A QUESTIONNAIRE SURVEY

p. 89–102

Alla Kotvitska, Doctor of Pharmaceutical Sciences, Professor, Department of Social Pharmacy, National University of Pharmacy, Hryhoriia Skovorody str., 53, Kharkiv, Ukraine, 61002

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6650-1583>

Iuliia Korzh, PhD, Associate Professor, Ukraine

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0828-9772>

Serhii Smerechuk, PhD Student, Department of Social Pharmacy, National University of Pharmacy, Hryhoriia Skovorody str., 53, Kharkiv, Ukraine, 61002

E-mail: ssdxlist@gmail.com

ORCID: <https://orcid.org/0009-0002-2111-0199>

Alina Volkova, Doctor of Pharmaceutical Sciences, Associate Professor, Department of Social Pharmacy, National University of Pharmacy, Hryhoriia Skovorody str., 53, Kharkiv, Ukraine, 61002

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2718-5407>

Liubov Tereshchenko, PhD, Associate Professor, Department of Social Pharmacy, National University of Pharmacy, Hryhoriia Skovorody str., 53, Kharkiv, Ukraine, 61002

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1674-6486>

Digital transformation of the healthcare system is one of the key areas of reforming the sector in Ukraine and involves the active implementation of an electronic healthcare system and medical information systems in the activities of pharmacy institutions. However, along with the regulatory technical requirements for the functioning of medical information systems, the issue of their practical effectiveness from the perspective of direct users – pharmaceutical workers – remains insufficiently researched.

The aim of the work. *To assess the status of the implementation and functioning of MIS in pharmacy institutions in Ukraine based on the results of a questionnaire survey of specialists involved in their use in practical activities.*

Methods. *A descriptive cross-sectional questionnaire survey was applied with a combination of normative and user-oriented approaches. The survey was conducted among 76 pharmacy specialists. The results were processed using descriptive statistics, comparative analysis, and qualitative interpretation.*

Results. *It was established that the implementation of medical information systems in pharmacies in Ukraine is at the stage of formed basic integration with the electronic health care system*

and ensures the implementation of key digital processes, in particular work with electronic prescriptions. The uneven implementation of individual functional modules, the fragmentation of administrative and accounting functionality, as well as the heterogeneity of the level of technical support were revealed. Most respondents supported the need for further expansion of the functionality of medical information systems and the implementation of a comprehensive multi-criteria approach to assessing their effectiveness. **Conclusions.** The results obtained justify the feasibility of further unification and standardization of the functionality of medical information systems, as well as the development of a single methodology for assessing their effectiveness for pharmacies in Ukraine, considering technical, organizational, information and communication, social and economic criteria

Keywords: electronic health care system, medical information systems, pharmacy, electronic prescription, medicinal product, pharmaceutical care, reimbursement, technical requirements, questionnaire survey, assessment of the effectiveness of systems

References

- World Health Organization. Global strategy on digital health 2020–2025 (2021). Geneva: WHO. Available at: <https://www.who.int/publications/i/item/9789240020924>
- Almeman, A. (2024). The digital transformation in pharmacy: embracing online platforms and the cosmeceutical paradigm shift. *Journal of Health, Population and Nutrition*, 43 (1). <https://doi.org/10.1186/s41043-024-00550-2>
- eHealth Україна. Elektronna systema okhorony zdorovia. Available at: <https://ehealth.gov.ua>
- Vejdani, M., Varmaghani, M., Meraji, M., Jamali, J., Hooshmand, E., Vafae-Najar, A. (2022). Electronic prescription system requirements: a scoping review. *BMC Medical Informatics and Decision Making*, 22 (1). <https://doi.org/10.1186/s12911-022-01948-w>
- Aptechnym zakladam eHealth Ukraina. Available at: <https://ehealth.gov.ua/aptechnym-zakladam/>
- Yak otrymaty e-retsept dystantsiino, v yakii aptetsi prydbaty liky i shcho robyty, koly nemaie SMS. eHealth Ukraina. Available at: <https://ehealth.gov.ua/2023/07/04/yak-otrymaty-e-retsept-dystantsiino-v-yakij-aptetsi-prydbaty-liky-i-shho-robyty-koly-nemaye-sms/>
- Goundrey-Smith, S. (2018). The Connected Community Pharmacy: Benefits for Healthcare and Implications for Health Policy. *Frontiers in Pharmacology*, 9. <https://doi.org/10.3389/fphar.2018.01352>
- Barata, J., Maia, F., Mascarenhas, A. (2021). Digital transformation of the mobile connected pharmacy: a first step toward community pharmacy 5.0. *Informatics for Health and Social Care*, 47 (4), 347–360. <https://doi.org/10.1080/17538157.2021.2005603>
- Fynn, J., Lamptey, M., Coote, G., Twigg, M. J., Newman, J., Lingard, S. et al. (2025). A mixed methods evaluation of a shared electronic health record between general practice and community pharmacy. *International Journal of Clinical Pharmacy*, 48 (1), 148–159. <https://doi.org/10.1007/s11096-025-01972-6>
- Hareem, A., Stupans, I., Park, J. Soo., Stevens, J. E., Wang, K. (2024). Electronic health records and e-prescribing in Australia: An exploration of technological utilisation in Australian community pharmacies. *International Journal of Medical Informatics*, 187, 105472. <https://doi.org/10.1016/j.ijmedinf.2024.105472>
- Hareem, A., Lee, J., Stupans, I., Park, J. S., Wang, K. (2023). Benefits and barriers associated with e-prescribing in community pharmacy – A systematic review. *Exploratory Research in Clinical and Social Pharmacy*, 12, 100375. <https://doi.org/10.1016/j.rcsop.2023.100375>
- Farghali, A. A., Borycki, E. M. (2024). A Preliminary Scoping Review of the Impact of e-Prescribing on Pharmacists in Community Pharmacies. *Healthcare*, 12 (13), 1280. <https://doi.org/10.3390/healthcare12131280>
- Tkachenko, N. O., Mysiura, S. S. (2025). Research of the information security environment of pharmaceutical organizations in the context of the transformation of pharmaceutical practice. *Current Issues in Pharmacy and Medicine: Science and Practice*, 18 (2), 174–185. <https://doi.org/10.14739/2409-2932.2025.2.328340>
- Hubar, M., Sholoiko, N. (2025). Pharmaceutical provision as a complex work of pharmacy stakeholders. *The Ukrainian Scientific Medical Youth Journal*, 154 (2), 173–182. [https://doi.org/10.32345/usmyj.2\(154\).2025.173-182](https://doi.org/10.32345/usmyj.2(154).2025.173-182)
- Shaikh, R. P., Barnard-Ashton, P., Bayever, D. N., du Toit, L. C. (2025). Script Shift: South African pharmacists' knowledge and perspectives of e-prescribing. *Health Policy and Planning*, 40 (10), 1069–1089. <https://doi.org/10.1093/heapol/czaf062>
- Ait Gacem, S., Huri, H. Z., Wahab, I. A., Abdelkarem, A. R. (2025). Investigating digital determinants shaping pharmacists' preparedness for interoperability and health informatics practice evolution: a systematic review. *International Journal of Clinical Pharmacy*, 47 (4), 921–931. <https://doi.org/10.1007/s11096-024-01851-6>
- Operatoram medychnykh informatsiynykh system: aktualnyi status tekhnichnykh vymoh do MIS. eHealth Ukraina. Available at: https://ehealth.gov.ua/technichni_vymogy/
- Hincapie, A. L., Alamer, A., Sears, J., Warholak, T. L., Goins, S., Weinstein, S. D. (2019). A Quantitative and Qualitative Analysis of Electronic Prescribing Incidents Reported by Community Pharmacists. *Applied Clinical Informatics*, 10 (3), 387–394. <https://doi.org/10.1055/s-0039-1691840>
- ePrescription and eDispensation of Authorised Medicinal Products guidelines (2024). eHealth Network. Available at: https://health.ec.europa.eu/document/download/b744f30b-a05e-4b9c-9630-ad96ebd0b2f0_en
- Ogundipe, A., Sim, T. F., Emmerton, L. (2024). What is the landscape of community pharmacy technology? Critiquing contemporary digital innovation in the Australian context. *Pharmacy Practice*, 22 (4), 1–16. <https://doi.org/10.18549/pharmpract.2024.4.3038>
- Karimi, S., Jahani, Y., Ahmadian, L. (2025). The effect of electronic prescription systems on pharmacy performance through evaluation of existing infrastructure in Kerman Iran. *Scientific Reports*, 15 (1). <https://doi.org/10.1038/s41598-025-12629-9>
- Ogundipe, A., Sim, T. F., Emmerton, L. (2025). Technology-enabled community pharmacies: qualitative evaluation of a framework for assessing technology solutions. *International Journal of Pharmacy Practice*, 33 (3), 279–291. <https://doi.org/10.1093/ijpp/riaf026>

DOI: 10.15587/2519-4852.2026.359582

PHARMACOLOGICAL ACTION OF THICK EXTRACT OF COMMON TANSY (*Tanacetum vulgare* L.) FLOWERS IN AN EXPERIMENTAL MODEL OF ESTROGEN-INDUCED CHOLESTASIS

p. 103–110

Oksana Mishchenko, Doctor of Pharmaceutical Sciences, Professor, Department of Clinical Pharmacology, Institute for Advanced Training of Pharmacy Specialists, National University of Pharmacy, H. Skovorody str., 53, Kharkiv, Ukraine, 61002

E-mail: oksanamishch2021@gmail.com

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5862-4543>

Yaroslava Butko, Doctor of Pharmaceutical Sciences, Professor, Department of Clinical Pharmacology, Institute for Advanced Training of Pharmacy Specialists, National University of Pharmacy, H. Skovorody str., 53, Kharkiv, Ukraine, 61002

ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-6019-6330>

Oksana Tkachova, Doctor of Pharmaceutical Sciences, Professor, Department of Clinical Pharmacology, Institute for Advanced Training of Pharmacy Specialists, National University of Pharmacy, H. Skovorody str., 53, Kharkiv, Ukraine, 61002

ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-4646-0400>

Olena Khalieieva, PhD, Associate Professor, Department of Clinical Pharmacology, Institute for Advanced Training of Pharmacy Specialists, National University of Pharmacy, H. Skovorody str., 53, Kharkiv, Ukraine, 61002

ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-9733-8459>

Andrii Berezniakov, PhD, Associate Professor, Department of Clinical Pharmacology, Institute for Advanced Training of Pharmacy Specialists, National University of Pharmacy, H. Skovorody str., 53, Kharkiv, Ukraine, 61002

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0898-7298>

Oleksii Andriianenkov, PhD, Assistant, Department of Clinical Pharmacology, Institute for Advanced Training of Pharmacy Specialists, National University of Pharmacy, H. Skovorody str., 53, Kharkiv, Ukraine, 61002

ORCID: <https://orcid.org/0009-0006-4209-756X>

The aim. To study the protective effect of thick extract of *Tanacetum vulgare* L. flowers (TETVF) in an experimental model of estrogen-induced cholestasis (EIC).

Materials and methods. EIC was reproduced by subcutaneous administration of 7 α -ethinylestradiol (E) (5 mg/kg) to rats. TETVF and the reference preparation (RP) cholelesan (ChL) were administered to animals intragastrically once a day for 3 days before and 5 days of the modeling period. One day after the last E administration, the animals were anesthetized (thiopental sodium, 50 mg/kg, intraperitoneally), the volume of bile secreted in 60 min was determined, and the bile secretion rate (BSR) was calculated. The activity of alanine aminotransferase (ALT), alkaline phosphatase (ALP), gamma-glutamyl transpeptidase (GTT), the content of TBA-active products (TBA-AP) and reduced glutathione (RG) was determined in the blood serum. For histological examination, prepared liver sections were stained with hematox-

ylin, eosin and sudan IV to identify lipids. A semi-quantitative assessment of EIC signs was performed.

Results of the study. In animals with EIC TETVF contributed to the normalization of bile volume and BSR to the level of intact control (IC), a significant ($p < 0.05$) decrease in the studied parameters: ALT, LF and GTT, a decrease in lipid peroxidation (LPO) processes and an increase in liver antioxidant defense, as evidenced by a significant decrease in the level of TBA-AP ($30.98 \pm 0.90 \mu\text{mol/g}$ vs. 44.87 ± 4.26 , $p < 0.05$) and a 1.9-fold increase in RG ($4.11 \pm 0.36 \mu\text{mol/g}$ vs. 2.19 ± 0.16 , $p < 0.05$) compared to the control pathology (CP). In general, TETVF showed a normalizing effect like RP, but was inferior to it in terms of its effect on BER and on ALT activity and TBA-AP level. After the introduction of TETVF the severity of ductal proliferation significantly decreased by 1.6 times ($p < 0.05$), periductal inflammation by 3.8 times ($p < 0.05$), and fatty degeneration of hepatocytes of the periductal zones by 2.3 times ($p < 0.05$) compared to CP.

Conclusion. The ability of TETVF to improve impaired liver function under conditions of EEIS and reduce pathological manifestations was established

Keywords: estrogen-induced cholestasis (EIC), rats, thick extract of *Tanacetum vulgare* L. flowers (TETVF), antioxidant properties, protective effect

References

1. Yu, L., Liu, Y., Wang, S., Zhang, Q., Zhao, J., Zhang, H. et al. (2023). Cholestasis: exploring the triangular relationship of gut microbiota-bile acid-cholestasis and the potential probiotic strategies. *Gut Microbes*, 15 (1). <https://doi.org/10.1080/19490976.2023.2181930>
2. Kolarić, T. O., Ninčević, V., Smolić, R., Smolić, M., Wu, G. Y. (2019). Mechanisms of Hepatic Cholestatic Drug Injury. *Journal of Clinical and Translational Hepatology*, 7 (1), 86–92. <https://doi.org/10.14218/jcth.2018.00042>
3. Onofrio, F. Q., Hirschfield, G. M. (2020). The Pathophysiology of Cholestasis and Its Relevance to Clinical Practice. *Clinical Liver Disease*, 15 (3), 110–114. <https://doi.org/10.1002/cld.894>
4. Yu, L., Liu, X., Li, X., Yuan, Z., Yang, H., Zhang, L., Jiang, Z. (2016). Protective effects of SRT1720 via the HNF1 α /FXR signalling pathway and anti-inflammatory mechanisms in mice with estrogen-induced cholestatic liver injury. *Toxicology Letters*, 264, 1–11. <https://doi.org/10.1016/j.toxlet.2016.10.016>
5. Chen, C., Gong, X., Yang, X., Shang, X., Du, Q., Liao, Q. et al. (2019). The roles of estrogen and estrogen receptors in gastrointestinal disease (Review). *Oncology Letters*, 18 (6), 5673–5680. <https://doi.org/10.3892/ol.2019.10983>
6. Smith, D. D., Rood, K. M. (2020). Intrahepatic Cholestasis of Pregnancy. *Clinical Obstetrics & Gynecology*, 63 (1), 134–151. <https://doi.org/10.1097/grf.0000000000000495>
7. Mutlu, M. F., Aslan, K., Guler, I., Mutlu, I., Erdem, M., Bozkurt, N., Erdem, A. (2017). Two cases of first onset intrahepatic cholestasis of pregnancy associated with moderate ovarian hyperstimulation syndrome after IVF treatment and review of the literature. *Journal of Obstetrics and Gynaecology*, 37 (5), 547–549. <https://doi.org/10.1080/01443615.2017.1286302>
8. Mor, M., Shmueli, A., Krispin, E., Bardin, R., Sneh-Arbib, O., Braun, M. et al. (2020). Intrahepatic cholestasis of pregnancy as a risk factor for preeclampsia. *Archives of Gynecol-*

ogy and Obstetrics, 301 (3), 655–664. <https://doi.org/10.1007/s00404-020-05456-y>

9. Ma, X., Jiang, Y., Zhang, W., Wang, J., Wang, R., Wang, L. et al. (2020). Natural products for the prevention and treatment of cholestasis: A review. *Phytotherapy Research*, 34 (6), 1291–1309. <https://doi.org/10.1002/ptr.6621>

10. Wang, R., Cheng, N., Peng, R., Yu, Z., Nan, M., Cao, H. (2020). Oral herbal medicine for women with intrahepatic cholestasis in pregnancy: a systematic review of randomized controlled trials. *BMC Complementary Medicine and Therapies*, 20 (1). <https://doi.org/10.1186/s12906-020-03097-x>

11. Mishchenko, O. Ya., Hontova, T. M., Yurchenko, K. Yu., Zolotaikina, M. Yu., Herbina, N. A., Ruban, O. A., Kalko, K. O. (2020). Pat. 139684 UA. Analhetychnyi Zasib. MKP (2006) A61K 36/00, A61K 9/02 (2006.01) A61R 29/00. No. u201907609; declared: 08.07.2019; published: 10.01.2020, Bul. No. 1/2020.

12. Herbina, N. A., Ruban, O. A., Gontova, T. M., Yaremenko, M. S., Yurchenko, C. Yu. (2021). The study of the qualitative and quantitative content of the amount of flavonoids and hydroxycinnamic acids in a dense extract of common tansy flowers. *News of Pharmacy*, 2 (102), 8–13. <https://doi.org/10.24959/nphj.21.55>

13. Yurchenko, C., Mishchenko, O., Herbina, N., Kapustynskiy, I. (2021). Screening study of the choleric and cholekinetic effects of the the common tansy (*Tanacetum vulgare* L.) flowers thick extract. *Pharmacology and Drug Toxicology*, 15 (3), 197–203. <https://doi.org/10.33250/15.03.197>

14. Xu, Y.-J., Yu, Z.-Q., Zhang, C.-L., Li, X.-P., Feng, C.-Y., Lei, K. et al. (2025). CORRIGENDUM: Protective Effects of Ginsenosides on 17 α -Ethinylstradiol-Induced Intrahepatic Cholestasis via Anti-Oxidative and Anti-Inflammatory Mechanisms in Rats. *The American Journal of Chinese Medicine*, 53 (8), 2603–2604. <https://doi.org/10.1142/s0192415x2592003x>

15. Kholelesan® kapsuly blister No. 30. Compendium. Available at: <https://compendium.com.ua/dec/338632/446070/>

16. Drohovo, S. M., Hubsykyi, Yu. I., Skakun, M. P., Kovalenko, V. M., Derymedvid, L. V. (2001). Eksperymentalne vyvchennia zhovchohinnoi, kholespazmolitychnoi, kholelitiaznoi ta hepatoprotekturnoi aktyvnosti novykh likarskykh zasobiv. *Doklinichne doslidzhennia likarskykh zasobiv*. Kyiv, 334–351.

17. European convention for the protection of vertebrate animals used for the experimental and other scientific purposes: European Treaty Series No. 123: Text amended according to the provisions of the Protocol (ETS No. 170), as of its entry into force, on 2 December 2005 (1986). Strasbourg, 48.

18. Beutler, E., Duron, O., Kelly, B. M. (1963). Improved method for the determination of blood glutathione. *Journal of Laboratory and Clinical Medicine*, 61, 882–888.

19. Golovanova, I. A., Belikova, I. V., Lyakhova, N. O. (2017). *Osnovy medychnoi statystyky*. Poltava, 113.

20. Crocenzi, F. A., Sánchez Pozzi, E. J., Pellegrino, J. M., Favre, C. O., Rodríguez Garay, E. A., Mottino, A. D. et al. (2001). Beneficial Effects of Silymarin on Estrogen-Induced Cholestasis in the Rat: A Study In Vivo And in Isolated Hepatocyte Couplets. *Hepatology*, 34 (2), 329–339. <https://doi.org/10.1053/jhep.2001.26520>

21. Zu, Y., Yang, J., Zhang, C., Liu, D. (2021). The Pathological Mechanisms of Estrogen-Induced Cholestasis: Current Perspectives. *Frontiers in Pharmacology*, 12. <https://doi.org/10.3389/fphar.2021.761255>

22. Kawamura, K., Kobayashi, Y., Kageyama, F., Kawasaki, T., Nagasawa, M., Toyokuni, S. et al. (2000). Enhanced Hepatic Lipid Peroxidation in Patients With Primary Biliary Cirrhosis. *American Journal of Gastroenterology*, 95 (12), 3596–3601. <https://doi.org/10.1111/j.1572-0241.2000.03300.x>

23. Hussein, M. A. (2013). Prophylactic Effect of Resveratrol Against Ethinylestradiol-Induced Liver Cholestasis. *Journal of Medicinal Food*, 16 (3), 246–254. <https://doi.org/10.1089/jmf.2012.0183>

24. Mureşana, M., Benedeca, D., Vlasea, L., Opreana, R., Toiu, A., Onigaa, I. (2015). Screening of polyphenolic compounds, antioxidant and antimicrobial properties of *Tanacetum vulgare* from Transylvania. *Studia Universitatis Babeş-Bolyai Chemia*, 60 (1), 127–138.

25. Mishchenko, O., Kyrychenko, I., Gontova, T., Kalko, K., Hordiei, K. (2022). Research on the phenolic profile, antiradical and anti-inflammatory activity of a thick hydroalcoholic feverfew (*Tanacetum parthenium* L.) herb extract. *ScienceRise: Pharmaceutical Science*, 5 (39), 91–99. <https://doi.org/10.15587/2519-4852.2022.266400>

DOI: 10.15587/2519-4852.2026.359581

FORMULATION AND CHARACTERIZATION OF EZETIMIBE NANOPARTICLES FOR HYPERLIPIDEMIA TREATMENT

p. 111–117

Asmaa Abdelaziz Mohamed, Ph.D of Pharmaceutics, Lecturer, College of Pharmacy, Al-Zahraa University for Women, Karbala – Baghdad Road (opposite pole 70), Karbala, Iraq

E-mail: asmaa.abdelaziz@alzahraa.edu.iq

ORCID: <https://orcid.org/0009-0002-5122-8382>

Olla Maan, Master's in Pharmaceutics, Assistant Lecturer, Department of Pharmacy, Al-Mansour University College, Al-Andalus Square, Baghdad, Iraq

ORCID: <https://orcid.org/0009-0000-6343-1623>

Firas Aziz Rahi, Professor Doctor in Pharmaceutics, Head of Department, Department of Pharmacy, Al-Mansour University College, Al-Andalus Square, Baghdad, Iraq

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3788-9774>

Doaa Zakaria Elkashif, Master's in Medical Laboratory Sciences, Medical Laboratory Scientist, Queensway Carleton Hospital, 3045 Baseline Road, Ottawa, Ontario, Canada

ORCID: <https://orcid.org/0009-0009-9991-784X>

The aim of the work. Ezetimibe (EZ) is categorized as a *Biopharmaceutics Classification System class II (BCS II)* agent that possesses poor solubility and is highly permeable. This work aimed to incorporate EZ into nanoparticles (NPs) to accelerate release and to enhance its bioavailability.

Materials and Methods. A stability-indicating method for the computation of EZ was developed to compute EZ in NPs in fresh and stored samples. Nine formulations of EZ-NPs were developed by solvent evaporation using HPMC 6 cps, sodium alginate, and Tween 80 in various proportions. A HPLC method was

designed to estimate EZ in NPs. EZ-NPs were tested chemically and characterized.

Results. The developed method was fully validated, and EZ NPs comprising HPMC and tween 80 had zeta potential (ZP) ranging from -21.6 mV to -30.1 mV, higher than other formulae, and their release was enhanced. The formulation (HP4) had an elevated ZP (-30.1 mV) and released about 91% of EZ within 20 min. HP4 was chosen for stability assessment and proved to be stable.

Conclusion. The formulation (HP4), including 0.1:0.5:0.4 ratios of the EZ: HPMC: sodium alginate, was the optimized EZ-NPs formulation. Microencapsulation of EZ with HPMC: sodium alginate in a 0.1:0.5:0.4 ratio could enhance the release and achieve stability

Keywords: Ezetimibe, HPLC, sodium alginate, nanoparticles

References

1. Nițu, E.-T., Jianu, N., Merlan, C., Foica, D., Sbârcea, L., Buda, V. et al. (2025). A Comprehensive Review of the Latest Approaches to Managing Hypercholesterolemia: A Comparative Analysis of Conventional and Novel Treatments: Part I. *Life*, 15 (8), 1185. <https://doi.org/10.3390/life15081185>
2. Kumari, L., Rani, D. (2025). A Concise overview of diverse analytical techniques for ezetimibe estimation. *Microchemical Journal*, 209, 112561. <https://doi.org/10.1016/j.microc.2024.112561>
3. Torrado-Salmerón, C., Guarnizo-Herrero, V., Gallego-Arranz, T., del Val-Sabugo, Y., Torrado, G., Morales, J., Torrado-Santiago, S. (2020). Improvement in the Oral Bioavailability and Efficacy of New Ezetimibe Formulations – Comparative Study of a Solid Dispersion and Different Micellar Systems. *Pharmaceutics*, 12 (7), 617. <https://doi.org/10.3390/pharmaceutics12070617>
4. Lipinski, C. A. (2000). Drug-like properties and the causes of poor solubility and poor permeability. *Journal of Pharmacological and Toxicological Methods*, 44 (1), 235–249. [https://doi.org/10.1016/s1056-8719\(00\)00107-6](https://doi.org/10.1016/s1056-8719(00)00107-6)
5. Zhuo, Y., Zhao, Y.-G., Zhang, Y. (2024). Enhancing Drug Solubility, Bioavailability, and Targeted Therapeutic Applications through Magnetic Nanoparticles. *Molecules*, 29 (20), 4854. <https://doi.org/10.3390/molecules29204854>
6. A. Ali, Y., N. Abd-Alhammid, S. (2017). Formulation and Evaluation of Ezetimibe Nanoparticles. *Iraqi Journal of Pharmaceutical Sciences*, 24 (2), 11–21. <https://doi.org/10.31351/vol24iss2pp11-21>
7. Q 2 (R1) Validation of Analytical Procedures: Text and Methodology (1995). European Medicines Agency. Available at: https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/ich-guideline-q2r1-validation-analytical-procedures-text-methodology-step-5-first-version_en.pdf
8. The Pharmacopoeia of United States of America (2020). National Formulary 38, Mack publishing Co. Easton, vol. 2. Available at: <http://182.160.97.198:8080/xmlui/handle/123456789/1493>
9. Singh, R., Popli, H., Suryawanshi, M. (2025). Development and validation of an HPLC analytical method for the simultaneous estimation of vitamin B12 and folic acid. *Essential Chem*, 2 (1), 1–9. <https://doi.org/10.1080/28378083.2025.2462931>
10. Rostami, E. (2021). Recent achievements in sodium alginate-based nanoparticles for targeted drug delivery. *Polymer Bulletin*, 79 (9), 6885–6904. <https://doi.org/10.1007/s00289-021-03781-z>
11. Filimon, A., Onofrei, M. D., Barga, A., Stoica, I., Dunca, S. (2023). Bioactive Materials Based on Hydroxypropyl Methylcellulose and Silver Nanoparticles: Structural-Morphological Characterization and Antimicrobial Testing. *Polymers*, 15 (7), 1625. <https://doi.org/10.3390/polym15071625>
12. Li, H.-J., Zhang, A.-Q., Hu, Y., Sui, L., Qian, D.-J., Chen, M. (2012). Large-scale synthesis and self-organization of silver nanoparticles with Tween 80 as a reductant and stabilizer. *Nanoscale Research Letters*, 7 (1). <https://doi.org/10.1186/1556-276x-7-612>
13. Elhassan, E., Omolo, C. A., Gafar, M. A., Ismail, E. A., Ibrahim, U. H., Khan, R. et al. (2025). Multifunctional hyaluronic acid-based biomimetic/pH-responsive hybrid nanostructured lipid carriers for treating bacterial sepsis. *Journal of Biomedical Science*, 32 (1). <https://doi.org/10.1186/s12929-024-01114-6>
14. Jafar, M., Sajjad Ahmad Khan, M., Salahuddin, M., Zahoor, S., MohammedHesham Slais, H., Ibrahim Alalwan, L., Radhi Alshaban, H. (2023). Development of apigenin loaded gastroretentive microsphere for the targeting of Helicobacter pylori. *Saudi Pharmaceutical Journal*, 31 (5), 659–668. <https://doi.org/10.1016/j.jsps.2023.03.006>
15. Castro, S. R., Ribeiro, L. N. M., Breikreitz, M. C., Guilherme, V. A., Rodrigues da Silva, G. H., Mitsutake, H. et al. (2021). A pre-formulation study of tetracaine loaded in optimized nanostructured lipid carriers. *Scientific Reports*, 11 (1). <https://doi.org/10.1038/s41598-021-99743-6>
16. Dissolution Methods. FDA. Available at: https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/dissolution/dsp_SearchResults.cfm
17. Rahi, F. A., Mohammed Ameen, M. S., Fayyadh, M. S. (2021). Linagliptin and gliclazide di-loaded extended-release nanoparticles: formulation and evaluation. *Wiadomości Lekarskie*, 74 (9), 2315–2322. <https://doi.org/10.36740/wlek202109212>
18. Rahi, F. A., Ameen, M. S. M., Jawad, K. K. M. (2022). Preparation and evaluation of lipid matrix microencapsulation for drug delivery of azilsartan kamedoxomil. *Science-Rise: Pharmaceutical Science*, 6 (40), 21–28. <https://doi.org/10.15587/2519-4852.2022.270306>
19. Singh, N., Akhtar, M. J., Anchliya, A. (2021). Development and Validation of HPLC Method for Simultaneous Estimation of Reduced and Oxidized Glutathione in Bulk Pharmaceutical Formulation. *Austin Journal of Analytical and Pharmaceutical Chemistry*, 8 (1). <https://doi.org/10.26420/austinintermed.2021.1129>
20. Sudha, T., Sumithra, M., Ajith, U. (2024). A review of analytical method development and validation of labetalol hydrochloride. *Annals of Phytomedicine an International Journal*, 13 (1). <https://doi.org/10.54085/ap.2024.13.1.38>
21. Mahapatra, A., Sreedhar, C. (2018). HPLC and analytical method validation: a review. *Indian Research Journal of Pharmacy and Science*, 5 (1), 1399–1414. <https://doi.org/10.21276/irjps.2018.5.1.18>
22. Nakatuka, Y., Yoshida, H., Fukui, K., Matuzawa, M. (2015). The effect of particle size distribution on effective zeta-potential by use of the sedimentation method. *Advanced Powder Technology*, 26 (2), 650–656. <https://doi.org/10.1016/j.apt.2015.01.017>
23. Elkhatat, D., Abdelmalak, N. S., Amer, R., Awad, H. H. (2025). Ezetimibe Loaded Nanostructured Lipid Carriers Tablets:

Response Surface Methodology, In-vitro Characterization, and Pharmacokinetics Study in Rats. *Journal of Pharmaceutical Innovation*, 20 (1). <https://doi.org/10.1007/s12247-024-09911-0>

24. Tulain, U. R., Mahmood, A., Aslam, S., Erum, A., Shamshad Malik, N., Rashid, A. et al. (2021). Formulation and Evaluation of Linum usitatissimum Mucilage-Based Nanoparticles for Effective Delivery of Ezetimibe. *International Journal of Nanomedicine*, 16, 4579–4596. <https://doi.org/10.2147/ijn.s308790>

DOI: 10.15587/2519-4852.2026.342943

TiO₂-CATALYZED SYNTHESIS OF A PRIMARY AMINE NONOATE

p. 118–132

Nonil Mart S. Aque, Master of Science in Chemistry, Department of Chemistry, Mindanao State University-Iligan Institute of Technology, Andres Bonifacio ave., Barangay Tibanga, Iligan City, Philippines, 9200

ORCID: <https://orcid.org/0009-0009-5850-9516>

Maria Distressa G. Billacura, Doctor of Philosophy in Chemistry, Department of Chemistry, Mindanao State University-Iligan Institute of Technology, Andres Bonifacio ave., Barangay Tibanga, Iligan City, Philippines, 9200

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9804-6343>

Merell P. Billacura, Doctor of Philosophy in Chemistry, Department of Chemistry, Mindanao State University-Main Campus, Marawi, MSU-Main Campus, Marawi City, Lanao del Sur, Philippines, 9700

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4398-8130>

Joel H. Jorolan, Doctor of Philosophy in Chemistry, Department of Chemistry, Mindanao State University-Iligan Institute of Technology, Andres Bonifacio ave., Barangay Tibanga, Iligan City, Philippines, 9200

E-mail: joel.jorolan@g.msuiit.edu.ph

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5042-4950>

HNO induces vascular and myocardial activities, exhibits anticancer and antioxidant activities and inhibits platelet aggregation. However, the mechanism by which it functions is still poorly understood. Primary amine NONOates are HNO donors that can be used to study and understand the chemical properties and physiological effects of HNO. However, its synthesis involves very high pressure and low temperature conditions and requires specialized glassware and equipment.

The aim. In this study, a method for the synthesis of an HNO donor, a primary amine NONOate based on cyclohexylamine, that does not involve specialized glassware and high pressure is developed.

Materials and methods. The synthesis of primary amine NONOate was performed through the reaction of cyclohexylamine and NO gas, in the presence of sodium methoxide and TiO₂, for 24 h. The resulting product was isolated and characterized spectrophotometrically to determine its identity, decomposition kinetics, and HNO release profile at physiological pH. The synthesis method was further optimized based on reaction time, solvent, catalyst loading, and temperature.

Results. The TiO₂-catalyzed method yielded the desired product which was characterized spectrophotometrically. The product shows typical electronic spectrum of a NONOate ($\lambda_{max} = 250$ nm), followed first-order decomposition kinetics, and released both HNO and NO at physiological pH, which are characteristics of primary amine NONOate. The method yielded 5.98 mg cyclohexylamine NONOate which is equivalent to a percent yield of 0.0550%. The yield of the method was low but comparable to the yield from conventional method (1–20%) which requires –78 °C and 50 psi NO. Furthermore, the yield of this method is sufficient for chemical and biological assays.

Conclusion. This study proposed a possible alternative method for synthesizing cyclohexylamine NONOate using TiO₂ catalysis at ambient conditions. Although the yield is lower than that of conventional method, the result is quite sufficient for chemical and biological assays. This approach eliminates the requirement of using specialized high-pressure and low-temperature equipment, making the study of HNO donors more feasible

Keywords: HNO donor; TiO₂ catalyst; NONOate

References

- Sun, H.-J., Wu, Z.-Y., Cao, L., Zhu, M.-Y., Nie, X.-W., Huang, D.-J. et al. (2020). Role of nitroxyl (HNO) in cardiovascular system: From biochemistry to pharmacology. *Pharmacological Research*, 159, 104961. <https://doi.org/10.1016/j.phrs.2020.104961>
- Switzer, C. H., Flores-Santana, W., Mancardi, D., Donzelli, S., Basudhar, D., Ridnour, L. A. et al. (2009). The emergence of nitroxyl (HNO) as a pharmacological agent. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA) – Bioenergetics*, 1787 (7), 835–840. <https://doi.org/10.1016/j.bbabi.2009.04.015>
- Smulik-Izydorczyk, R., Pięta, J., Michalski, R., Rola, M., Kramkowski, K., Artelska, A. et al. (2024). The chemistry of HNO-releasing compounds. *Redox Biochemistry and Chemistry*, 8, 100031. <https://doi.org/10.1016/j.rbc.2024.100031>
- Sun, H.-J., Lee, W.-T., Leng, B., Wu, Z.-Y., Yang, Y., Bian, J.-S. (2020). Nitroxyl as a Potential Theranostic in the Cancer Arena. *Antioxidants & Redox Signaling*, 32 (5), 331–349. <https://doi.org/10.1089/ars.2019.7904>
- Guo, Y., Xu, J., Deng, Y., Wu, L., Wang, J., An, J. (2020). In vivo effects of nitrosyl hydrogen on cardiac function and sarcoplasmic reticulum calcium pump (SERCA2a) in rats with heart failure after myocardial infarction. *Cardiovascular Diagnosis and Therapy*, 10(6), 1795–1804. <https://doi.org/10.21037/cdt-20-201>
- Paolucci, N., Saavedra, W. F., Miranda, K. M., Margnani, C., Isoda, T., Hare, J. M. et al. (2001). Nitroxyl anion exerts redox-sensitive positive cardiac inotropy in vivo by calcitonin gene-related peptide signaling. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 98 (18), 10463–10468. <https://doi.org/10.1073/pnas.181191198>
- Li, L., Wang, Z., Lyu, Y., Guo, Y. (2025). Nitroxyl protects H9C2 cells from H/R-induced damage and inhibits autophagy via PI3K/Akt/mTOR pathway. *Plos One*, 20 (1), e0314500. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0314500>
- Pagliaro, P., Mancardi, D., Rastaldo, R., Penna, C., Gattullo, D., Miranda, K. M. et al. (2003). Nitroxyl affords thiol-sensitive myocardial protective effects akin to early preconditioning. *Free Radical Biology and Medicine*, 34 (1), 33–43. [https://doi.org/10.1016/s0891-5849\(02\)01179-6](https://doi.org/10.1016/s0891-5849(02)01179-6)

9. Nagasawa, H. T., DeMaster, E. G., Redfern, B., Shirota, F. N., Goon, D. J. W. (1990). Evidence for nitroxyl in the catalase-mediated bioactivation of the alcohol deterrent agent cyanamide. *Journal of Medicinal Chemistry*, 33 (12), 3120–3122. <https://doi.org/10.1021/jm00174a001>
10. Lee, M. J. C., Nagasawa, H. T., Elberling, J. A., DeMaster, E. G. (1992). Prodrugs of nitroxyl as inhibitors of aldehyde dehydrogenase. *Journal of Medicinal Chemistry*, 35 (20), 3648–3652. <https://doi.org/10.1021/jm00098a008>
11. DeMaster, E. G., Redfern, B., Nagasawa, H. T. (1998). Mechanisms of Inhibition of Aldehyde Dehydrogenase by Nitroxyl, the Active Metabolite of the Alcohol Deterrent Agent Cyanamide. *Biochemical Pharmacology*, 55 (12), 2007–2015. [https://doi.org/10.1016/s0006-2952\(98\)00080-x](https://doi.org/10.1016/s0006-2952(98)00080-x)
12. Paolucci, N., Katori, T., Champion, H. C., St. John, M. E., Miranda, K. M., Fukuto, J. M. et al. (2003). Positive inotropic and lusitropic effects of HNO/NO—in failing hearts: Independence from β -adrenergic signaling. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 100 (9), 5537–5542. <https://doi.org/10.1073/pnas.0937302100>
13. DuMond, J. F., King, S. B. (2011). The Chemistry of Nitroxyl-Releasing Compounds. *Antioxidants & Redox Signaling*, 14 (9), 1637–1648. <https://doi.org/10.1089/ars.2010.3838>
14. Miranda, K., Nagasawa, H., Toscano, J. (2005). Donors of HNO. *Current Topics in Medicinal Chemistry*, 5 (7), 649–664. <https://doi.org/10.2174/1568026054679290>
15. Lv, X., Chen, K., Shi, G., Lin, W., Bai, H., Li, H. et al. (2020). Design and tuning of ionic liquid-based HNO donor through intramolecular hydrogen bond for efficient inhibition of tumor growth. *Science Advances*, 6 (45). <https://doi.org/10.1126/sciadv.abb7788>
16. Nakagawa, H. (2013). Controlled release of HNO from chemical donors for biological applications. *Journal of Inorganic Biochemistry*, 118, 187–190. <https://doi.org/10.1016/j.jinorgbio.2012.10.004>
17. Keefer, L. (2005). Nitric Oxide (NO)- and Nitroxyl (HNO)-Generating Diazeniumdiolates (NONOates): Emerging Commercial Opportunities. *Current Topics in Medicinal Chemistry*, 5 (7), 625–636. <https://doi.org/10.2174/1568026054679380>
18. Andrei, D., Salmon, D. J., Donzelli, S., Wahab, A., Klose, J. R., Citro, M. L. et al. (2010). Dual Mechanisms of HNO Generation by a Nitroxyl Prodrug of the Diazeniumdiolate (NONOate) Class. *Journal of the American Chemical Society*, 132 (46), 16526–16532. <https://doi.org/10.1021/ja106552p>
19. Drago, R. S., Karstetter, B. R. (1961). The Reaction of Nitrogen(II) Oxide with Various Primary and Secondary Amines. *Journal of the American Chemical Society*, 83 (8), 1819–1822. <https://doi.org/10.1021/ja01469a012>
20. Miranda, K. M., Katori, T., Torres de Holding, C. L., Thomas, L., Ridnour, L. A., McLendon, W. J. et al. (2005). Comparison of the NO and HNO Donating Properties of Diazeniumdiolates: Primary Amine Adducts Release HNO in Vivo. *Journal of Medicinal Chemistry*, 48 (26), 8220–8228. <https://doi.org/10.1021/jm050151i>
21. Hrabie, J. A., Keefer, L. K. (2002). Chemistry of the Nitric Oxide-Releasing Diazeniumdiolate (“Nitrosohydroxylamine”) Functional Group and Its Oxygen-Substituted Derivatives. *Chemical Reviews*, 102 (4), 1135–1154. <https://doi.org/10.1021/cr000028t>
22. Huang, Z., Zhang, Y., Fang, L., Zhang, Z., Lai, Y., Ding, Y. et al. (2009). Nanometre-sized titanium dioxide-catalyzed reactions of nitric oxide with aliphatic cyclic and aromatic amines. *Chemical Communications*, (13), 1763–1765. <https://doi.org/10.1039/b820535c>
23. Oi, L. E., Choo, M.-Y., Lee, H. V., Ong, H. C., Hamid, S. B. A., Juan, J. C. (2016). Recent advances of titanium dioxide (TiO₂) for green organic synthesis. *RSC Advances*, 6 (110), 108741–108754. <https://doi.org/10.1039/c6ra22894a>
24. Wei, B., Calatayud, M. (2022). Hydrogen activation on Anatase TiO₂: Effect of surface termination. *Catalysis Today*, 397–399, 113–120. <https://doi.org/10.1016/j.cattod.2021.11.020>
25. Aga, R. G., Hughes, M. N.; Poole, R. K. (Ed.) (2008). *The Preparation and Purification of NO Gas and the Use of NO Releasers: The Application of NO Donors and Other Agents of Nitrosative Stress in Biological Systems. Globins and Other Nitric Oxide-Reactive Proteins, Part A.* Academic Press, 35–48. [https://doi.org/10.1016/s0076-6879\(08\)36003-0](https://doi.org/10.1016/s0076-6879(08)36003-0)
26. Salmon, D. J. (2011). *Nitric Oxide- and Nitroxyl-Releasing Diazeniumdiolates in Pharmaceutical and Biomedical Research Applications.* The University of Arizona. Available at: <https://repository.arizona.edu/handle/10150/145389>
27. Antonini, E., Brunori, M. (1971). *Hemoglobin and myoglobin in their reactions with ligands.* Frontiers of biology. Vol. 21. New York: American Elsevier.
28. Nitric Oxide. NIST Chemistry WebBook. SRD 69. Available at: <https://webbook.nist.gov/cgi/cbook.cgi?Source=1966BRO%2FRAD6&Units=SI&Mask=2205>
29. Nitrogen dioxide – dinitrogen tetroxide (mixture). NIST Chemistry WebBook. SRD 69. Available at: [https://webbook.nist.gov/cgi/inchi/InChI%3D1S/N2O4.HNO2/c3-1\(4\)2\(5\)6%3B2-1-3/h%3B1H](https://webbook.nist.gov/cgi/inchi/InChI%3D1S/N2O4.HNO2/c3-1(4)2(5)6%3B2-1-3/h%3B1H)
30. Shaw, A. W., Vosper, A. J. (1977). Solubility of nitric oxide in aqueous and nonaqueous solvents. *Journal of the Chemical Society, Faraday Transactions 1: Physical Chemistry in Condensed Phases*, 73, 1239. <https://doi.org/10.1039/f19777301239>
31. Churro, R., Mendes, F., Araújo, P., Ribeiro, F., Peres, J., Madeira, L. M. (2021). Statistical modelling of the amination reaction of cyclohexanol to produce cyclohexylamine over a commercial Ni-based catalyst. *Chemical Engineering Research and Design*, 170, 189–200. <https://doi.org/10.1016/j.cherd.2021.03.029>
32. Thompson, M. (2012). Precision in chemical analysis: a critical survey of uses and abuses. *Analytical Methods*, 4 (6), 1598–1611. <https://doi.org/10.1039/c2ay25083g>
33. Konter, J., Abuo-Rahma, G. E.-D. A. A., El-Emam, A., Lehmann, J. (2007). Synthesis of Diazenium-1,2-diolates Monitored by the “NOTizer” Apparatus: Relationship between Formation Rates, Molecular Structure and the Release of Nitric Oxide. *European Journal of Organic Chemistry*, 2007 (4), 616–624. Portico. <https://doi.org/10.1002/ejoc.200600662>
34. Bharadwaj, G., Benini, P. G. Z., Basudhar, D., Ramos-Colon, C. N., Johnson, G. M., Larriva, M. M. et al. (2014). Analysis of the HNO and NO donating properties of alicyclic amine diazeniumdiolates. *Nitric Oxide*, 42, 70–78. <https://doi.org/10.1016/j.niox.2014.08.013>
35. Miranda, K. M. (2005). The chemistry of nitroxyl (HNO) and implications in biology. *Coordination Chem-*

istry Reviews, 249 (3-4), 433–455. <https://doi.org/10.1016/j.ccr.2004.08.010>

36. Salmon, D. J., Torres de Holding, C. L., Thomas, L., Peterson, K. V., Goodman, G. P., Saavedra, J. E. et al. (2011). HNO and NO Release from a Primary Amine-Based Diazeniumdiolate as a Function of pH. *Inorganic Chemistry*, 50 (8), 3262–3270. <https://doi.org/10.1021/ic101736e>

37. Miranda, K. M., Paolucci, N., Katori, T., Thomas, D. D., Ford, E., Bartberger, M. D. et al. (2003). A biochemical rationale for the discrete behavior of nitroxyl and nitric oxide in the cardiovascular system. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 100 (16), 9196–9201. <https://doi.org/10.1073/pnas.1430507100>

38. Laverman, L. E., Wanat, A., Oszejka, J., Stochel, G., Ford, P. C., van Eldik, R. (2000). Mechanistic Studies on the Reversible Binding of Nitric Oxide to Metmyoglobin. *Journal of the American Chemical Society*, 123 (2), 285–293. <https://doi.org/10.1021/ja001696z>

39. Reichenbach, G., Sabatini, S., Palombari, R., Palmerini, C. A. (2001). Reaction Mechanism between Nitric Oxide and Glutathione Mediated by Fe(III) Myoglobin. *Nitric Oxide*, 5 (4), 395–401. <https://doi.org/10.1006/niox.2001.0365>

40. Kashfi, K. (2023). Fifty Years of Diazeniumdiolate Research: A Tribute to Dr. Larry K. Keefer. *Critical Reviews in Oncogenesis*, 28 (1), 47–55. <https://doi.org/10.1615/critrev-oncog.2023048491>

41. Keefer, L. K., Nims, R. W., Davies, K. M., Wink, D. A. (1996). “NONOates” (1-substituted diazen-1-ium-1,2-diols) as nitric oxide donors: Convenient nitric oxide dosage forms. *Methods in Enzymology*. Academic Press, 281–293. [https://doi.org/10.1016/s0076-6879\(96\)68030-6](https://doi.org/10.1016/s0076-6879(96)68030-6)

42. Gonçalves, R. H., Schreiner, W. H., Leite, E. R. (2010). Synthesis of TiO₂ Nanocrystals with a High Affinity for Amine Organic Compounds. *Langmuir*, 26 (14), 11657–11662. <https://doi.org/10.1021/la1007473>

АНОТАЦІЇ

DOI: 10.15587/2519-4852.2026.350197

ОПТИМІЗАЦІЯ МЕТОДИКИ РІДИННОЇ ХРОМАТОГРАФІЇ ДЛЯ КОНТРОЛЮ ДОМІШОК ПРОПРАНОЛОЛУ ГІДРОХЛОРИДУ У РІДКОМУ ЛІКАРСЬКОМУ ЗАСОБІ ДЛЯ ПЕРОРАЛЬНОГО ЗАСТОСУВАННЯ В ПЕДІАТРІЇ (с. 4-13)

О. В. Бевз, А. В. Слотіна, О. В. Криванич, Д. П. Солдатов, Н. Ю. Бевз, О. О. Шмалько, В. А. Георгіянц

Пропранололу гідрохлорид в Україні затверджено одним із засобів для лікування інфантильних гемангіом в педіатрії, однак лікарські засоби промислового виробництва відсутні, що зумовлює необхідність розробки та малосерійного виробництва. Для забезпечення їх належної якості актуальним є впровадження високоточних аналітичних методик контролю, зокрема для визначення супровідних домішок, які можуть впливати на безпечність та ефективність терапії у дітей.

Мета. Оптимізувати методику рідинної хроматографії для визначення домішок активного фармацевтичного інгредієнта в складі лікарського засобу «Пропранололу гідрохлорид, 4,28 мг/мл, розчин для перорального застосування», виготовленого аптекою № 2 ХЕМОТЕКА Фармацевтичного департаменту ПП «Інфузія», призначеного для застосування в педіатрії.

Матеріали та методи. Дослідження здійснювалось в рамках розробки лікарського засобу «Пропранололу гідрохлорид, 4,28 мг/мл, розчин для перорального застосування» (аптека № 2 ХЕМОТЕКА, ПП «Інфузія»). Контроль домішок проводили методом рідинної хроматографії за фармакопейною методикою США «Пропранололу гідрохлорид для ін'єкцій». Верифікацію методики здійснювали з урахуванням вимог міжнародних стандартів та ДФУ.

Результати. Запропонована методика визначення вмісту супровідних домішок характеризується високою специфічністю, лінійністю у діапазоні 0,5–1,6 мг/мл, точністю, прецизійністю, підтвердженою відтворюваністю та межею звітування на рівні не більше 0,1%. Додатково встановлено стабільність розчинів протягом 24 годин, що забезпечує зручність її використання у рутинному фармацевтичному аналізі.

Висновки. Оптимізована методика рідинної хроматографії забезпечує надійне визначення супровідних домішок у лікарського засобу «Пропранололу гідрохлорид, 4,28 мг/мл, розчин для перорального застосування», відповідає міжнародним вимогам до валідації та може застосовуватись у рутинному контролі якості. Отримані результати підтверджують доцільність її використання для підвищення безпечності та ефективності терапії досліджуванним засобом

Ключові слова: верифікація, рідинна хроматографія, супровідні домішки, пропранололу гідрохлорид, малосерійне виробництво, інфантильна гемангіома

DOI: 10.15587/2519-4852.2026.356807

СТРУКТУРНА МОДИФІКАЦІЯ 1,2,4-ТРИАЗОЛЬНОГО ЯДРА ЯК СТРАТЕГІЯ СТВОРЕННЯ БІОЛОГІЧНО АКТИВНИХ СПОЛУК (Огляд літератури) (с. 14–44)

Д. В. Довбня, А. Г. Каплаушенко, О. І. Панасенко, М. О. Панасенко, В. О. Саліонов, Т. В. Ігнатова, Kaloyan Georgiev, Pliya Slavov

Мета. Метою оглядової статті є систематизація та узагальнення сучасних літературних даних щодо методів хімічної модифікації похідних 1,2,4-тріазолу, а також аналіз впливу структурних перетворень на їх біологічну активність і фармакологічний потенціал.

Матеріали і методи. Об'єктом аналізу слугували наукові публікації вітчизняних та зарубіжних авторів, присвячені синтезу, функціоналізації та біологічному дослідженню похідних 1,2,4-тріазолу. Узагальнення даних здійснювали з використанням методів системного аналізу, порівняльної оцінки синтетичних підходів, а також аналізу результатів *in silico*, *in vitro* та *in vivo* досліджень (молекулярний докінг, ADME-аналіз, SAR-оцінка).

Результати. Показано, що похідні 1,2,4-тріазолу характеризуються високою хімічною лабільністю та здатністю до модифікації за атомом сірки, аміногрупою і атомами азоту гетероциклічного ядра. Реакції алкілування, ацилювання, утворення солей, гібридизації з іншими фармакофорними фрагментами, а також застосування мікрохвильового синтезу дозволяють отримувати сполуки з широким спектром біологічної дії. Серед досліджених похідних виявлено речовини з антиоксидантною, антимікробною, протипухлинною, протизапальною, нейропротекторною та цукрознижуючою активністю. Встановлено кореляцію між хімічною будовою сполук, характером замісників та їх фармакологічними властивостями.

Висновки. Похідні 1,2,4-тріазолу є перспективною фармакофорною платформою для створення нових біологічно активних сполук. Подальше цілеспрямоване вивчення напрямів їх хімічної модифікації та залежності структура-активність відкриває широкі можливості для розробки потенційних лікарських засобів

Ключові слова: 1,2,4-тріазол, хімічна модифікація, біологічна активність, синтез, фармакофор, алкілування, гібридні сполуки, молекулярний докінг, ADME-аналіз, SAR

DOI: 10.15587/2519-4852.2026.358977

ДОСЛІДЖЕННЯ ВПЛИВУ МІКРОСТРУКТУРИ СУМІСНИХ АГРЕГАТИВ НЕІОННОЇ ПАР І ЦЕТОСТЕАРИЛОВОГО СПИРТУ НА РЕОЛОГІЧНІ ВЛАСТИВОСТІ ГІДРОФІЛЬНИХ КРЕМОВИХ ОСНОВ ТА ВИВІЛЬНЕННЯ ДІЮЧИХ РЕЧОВИН В ДОСЛІДАХ *IN VITRO* (с. 45–59)

М. О. Ляпунов, О. П. Безугла, О. М. Ляпунов, А. М. Ляпунова, І. О. Зінченко, Ю. М. Столпер

Мета. Дослідити вплив мікроструктури сумісних агрегатів та адсорбційних шарів неіонної поверхнево-активної речовини (ПАР) і цетостеарилового спирту (CSA) на реологічні властивості гідрофільних кремових основ та вивільнення деяких діючих речовин в дослідях *in vitro*.

Матеріали та методи. Досліджували кремові основи з дисперсійним середовищем вода – пропіленгліколь (9 : 1). У складі основ варіювали масове співвідношення між ПАР і CSA. Реологічні властивості основ досліджували методом ротаційної в'язкозиметрії, а мікроструктуру агрегатів методом спінових зондів з застосуванням 4-х зондів на основі жирних кислот. Визначали вивільнення діючих речовин з основ і розчинів в дослідях *in vitro*; вміст діючих речовин в діалізаті визначали методом рідинної хроматографії.

Результати. Уявна в'язкість основ є максимальною при певних співвідношеннях ПАР і CSA, при яких утворюються коагуляційні структури. Структура сумісних агрегатів ПАР і CSA залежить від їх співвідношення. При більшій питомій частці CSA в агрегатах/адсорбційних шарах відбувається латеральне розділення фаз на межі з дисперсійним середовищем; утворюються тверді домени CSA та рідкі домени ПАР. Сумісні агрегати ПАР і CSA мають несферичну форму. Домени неіонної ПАР забезпечують гідратацію агрегатів. Ці фактори сприяють утворенню коагуляційних структур при певному вмісті ПАР і CSA. При збільшенні питомої частки ПАР виникає тенденція до однорідного розподілу ПАР і CSA в агрегатах, що супроводжується зменшенням уявної в'язкості дисперсних систем і переходом від кремів до рідин. При зменшенні питомої частки ПАР зменшується гідратація агрегатів/адсорбційних шарів, що також призводить до зменшення уявної в'язкості основ. З основи, де утворилася коагуляційна структура, суттєво уповільнюється вивільнення офлоксацину або декспантенолу.

Висновки. Реологічні властивості гідрофільних кремових основ залежать від мікроструктури сумісних агрегатів або адсорбційних шарів, утворених неіонною ПАР і CSA, і їх можна регулювати за рахунок зміни масових співвідношень між цими емульгаторами. З кремових основ, де утворилася коагуляційна структура, суттєво уповільнюється вивільнення діючих речовин

Ключові слова: кремова основа, уявна в'язкість, агрегат, адсорбційний шар, поверхнево-активна речовина, цетостеариловий спирт, спіновий зонд, спектр ЕПР, вивільнення

DOI: 10.15587/2519-4852.2026.358839

ПОРІВНЯЛЬНИЙ АНАЛІЗ БІОЛОГІЧНО АКТИВНИХ СПОЛУК У ЧОРНОБРИВЦЯХ РОЗЛОГИХ (*TAGETES PATULA L.*) ТА ЧОРНОБРИВЦЯХ ПРЯМОСТІЙНИХ (*TAGETES ERECTA L.*). (с. 60–70)

Toshtemirova Charos, Zuparova Zulfiya, Ismoilova Guzaloy, Pulatova Dildora Kahramonovna, Akhmadova Gulrano, Jalilov Utkirbek Mamaraimovich, Madatova Nazira Abdugaffarovna

Мета. Метою цього дослідження було проведення порівняльного аналізу біологічно активних сполук, накопичених у двох видах – *Tagetes patula L.* та *Tagetes erecta L.* – з метою визначення найперспективнішого рослинного матеріалу для розробки фармацевтичних препаратів. Дослідження зосереджено на оцінці якісного та кількісного складу вільних амінокислот, водорозчинних вітамінів, флавоноїдів та полісахаридів, а також на оцінці їх структурних характеристик за допомогою титриметричних та фітохімічних методів.

Методи. Для аналізу використовували рослинну сировину, що складається із суцвіть (квітів) *Tagetes patula L.* та *Tagetes erecta L.*, зібраних у період цвітіння. Вільні амінокислоти ідентифікували та кількісно визначали за допомогою хроматографічних методів. Водорозчинні вітаміни визначали спектрофотометрично. Флавоноїдний профіль встановлювали шляхом хроматографічної ідентифікації дигідрокверцетину, лютеоліну, рутину, розавіну, кверцетину, салідрозиду та цинарозиду. Виділяли полісахариди, пектинові речовини та геміцелюлози, а також оцінювали їх моносахаридний склад. Титриметричний аналіз використовували для визначення вільних та метоксильованих карбоксильних груп і розрахунку ступеня естерифікації пектинових речовин. Порівняльну оцінку між двома видами проводили за всіма аналізованими параметрами.

Результати. В обох видах було виявлено загалом 20 вільних амінокислот, включаючи вісім незамінних амінокислот. Загальний вміст амінокислот був значно вищим у *T. patula* (57,053 мг/г) порівняно з *T. erecta* (38,020 мг/г). Обидва види містили еквівалентні якісні набори водорозчинних вітамінів – тіамін, рибофлавін, піридоксин, фолієву, нікотинову та аскорбінову кислоти – тоді як *T. patula* продемонструвала значно вищі кількісні рівні. Склад флавоноїдів обох видів був якісно однаковим; однак загальний вміст флавоноїдів був значно вищим у *T. patula*. Аналіз полісахаридів показав, що в обох видах переважали пектинові речовини та геміцелюлози, з нижчим рівнем водорозчинних полісахаридів. Ступінь естерифікації вказував на високо естерифіковані пектини, причому *T. patula* містила вищий рівень як вільних, так і метоксильованих карбоксильних груп.

Обговорення. Результати показують, що *Tagetes patula L.* містить значно більшу кількість ключових біологічно активних речовин, включаючи амінокислоти, вітаміни, флавоноїди та структурно активні полісахариди, порівняно з *Tagetes erecta L.*

Багатий фітохімічний профіль *T. patula* підтверджує його більший фармакологічний потенціал, включаючи протизапальні, антиоксидантні, антимікробні, гастропротекторні та антигельмінтні властивості, які традиційно приписуються видам *Tagetes*. Структурний аналіз полісахаридів додатково демонструє їх придатність для використання як біоактивних допоміжних речовин у лікарських формах.

Висновки. Порівняльна фітохімічна оцінка *Tagetes patula* L. та *Tagetes erecta* L. показала, що *T. patula* накопичує значно вищі рівні біологічно активних сполук. На основі отриманих даних *Tagetes patula* L. можна вважати оптимальним видом для використання як лікарської рослинної сировини при розробці сучасних фітофармацевтичних препаратів з вираженою терапевтичною активністю

Ключові слова: *Tagetes patula* L., *Tagetes erecta* L., біологічно активні сполуки, амінокислоти, флавоноїди, водорозчинні вітаміни, полісахариди, пектини, фітохімічний аналіз, лікарська рослинна сировина

DOI: 10.15587/2519-4852.2026.359138

ДОСЛІДЖЕННЯ ВИКОРИСТАННЯ ЛІКАРСЬКОЇ РОСЛИННОЇ СИРОВИНИ ТА ПРЕПАРАТІВ НА ЇЇ ОСНОВІ ПРИ ЛІКУВАННІ ДІТЕЙ, ВАГІТНИХ ТА ГОДУЮЧИХ ЖІНОК (с. 71–81)

Ain Raal, Elen Nikker, T. В. Ільїна, А. М Ковальова, О. М. Кошовий

Рослини протягом тисячоліть були основними засобами лікування для людства. Батьки все частіше шукають альтернативні методи лікування, що здаються більш безпечними, для покращення здоров'я своїх дітей, використовуючи засоби на основі рослинної сировини.

Метою дослідження стало отримання обґрунтованої наукової інформації для лікарів та населення про найбільш часто застосовувану лікарську рослинну сировину та фітозасоби для лікування дітей, вагітних жінок та під час годування груддю новонароджених, оцінка можливих ризиків.

Матеріали і методи. Було зібрано дані щодо 713 дітей віком до 12 років, яких представляли 678 респондентів та 383 (385) жінок. Під час дослідження аналізувалися відомості про використовувані фітозасоби, частоту їх застосування, показання до використання, ефективність лікування, а також можливі побічні ефекти рослинних препаратів. У дослідженні розглядалось використання 7 об'єктів: квіток липи, цибулин часнику, квіток ромашки, квіток календули, листя алое, листя м'яти та плодів чорниці. Аналіз стану вивчення проблеми щодо застосування HMS проведено на основі даних баз PubMed, Embase, Best Evidence, EМА, British Medical Journal.

Результати дослідження. Серед досліджуваного континууму 81% дітей використовували ЛРС або препарати на її основі. Переважними показаннями до застосування були застудні захворювання та розлади травлення. Встановлено, що застосування фітозасобів лише частково відповідало рекомендаціям Європейського агентства з лікарських засобів (ЕМА). Так, 54% дітей застосовували листя алое для лікування шкірних запалень, що не рекомендовано ЕМА. Дослідження також виявило використання ЛРС, не рекомендованої ЕМА, зокрема листя мати-й-мачухи, трави звіробою звичайного та листя гінкго білоба. Побічні ефекти були зафіксовані у 2,6% дітей, найчастіше при використанні цибулин часнику та листя м'яти. Було виявлено використання сировини, яка не рекомендована під час вагітності та лактації, зокрема трави пустирника. Систематизовані дані лягли в основу рекомендацій для лікарів та населення щодо основних критеріїв фітотерапії в педіатрії, вагітних і годуючих жінок.

Висновки. Оскільки ЛРС та препарати на їх основі відіграють важливу роль у лікуванні дітей, а також застосовуються під час вагітності та лактації, і результати дослідження свідчать про використання засобів, не рекомендованих ЕМА, існує нагальна потреба в інформуванні лікарів та населення щодо правильного застосування фітозасобів та можливих ризиків, пов'язаних із їх використанням

Ключові слова: лікарські рослини, лікування рослинними засобами, дитячий вік, вагітні, годуючі жінки, потенційні ризики

DOI: 10.15587/2519-4852.2026.359158

ФРИГОПРОТЕКТОРНІ ЕФЕКТИ ЕТОРИКОКСИБУ ТА ДИКЛОФЕНАКУ НАТРІЮ НА МОДЕЛІ ГОСТРОГО ЗАГАЛЬНОГО ОХОЛОДЖЕННЯ В ЩУРІВ: РОЛЬ ЛЕЙКОТРИЄНІВ, ІНТЕРЛЕЙКІНІВ ТА СИНТАЗИ ОКСИДУ АЗОТУ (с. 82–88)

С. Ю. Штриголь, О. В. Кудіна, Д. В. Литкін, А. В. Таран, Т. К. Юдкевич

Мета: Метою дослідження було дослідити роль лейкотрієнів, інтерлейкінів та синтази оксиду азоту у механізмах фригопротекторної дії еторикоксибу та диклофенаку натрію на моделі гострого загального охолодження у щурів.

Матеріали та методи: Гостре загальне охолодження моделювали шляхом двогодинної експозиції щурів при температурі -18°C без обмеження рухомості. За 30 хвилин до холодового впливу тваринам вводили еторикоксиб (5 мг/кг) або диклофенак натрію (7 мг/кг). Температуру тіла вимірювали до та після моделювання гострого загального охолодження. У печінці щурів визначали маркери запалення: 5-ліпоксигеназу (5-LOX), лейкотрієн В4 (LTB4), загальні лейкотрієни (LT), інтерлейкіни (IL-1 β , IL-4, IL-6, IL-10), фактор некрозу пухлин- α (TNF- α) та синтазу оксиду азоту (NOS).

Результати: активація ліпоксигеназного шляху метаболізму арахідонової кислоти характеризувалася значним підвищенням рівня лейкотрієнів (загальних та лейкотрієну B₄) без істотних змін прозапальних цитокінів (IL-1 β , IL-6, TNF- α), але із суттєвим зниженням вмісту протизапальних цитокінів (IL-4, IL-10) у печінці. Еторикоксид та диклофенак натрію однаково зменшували тяжкість гіпотермії, запобігали підвищенню рівня лейкотрієнів, не впливаючи на вміст 5-LOX. Еторикоксид та особливо диклофенак натрію значно знижували рівні IL-1 β без істотних змін інших цитокінів. Обидва досліджувані лікарські препарати відновлювали рівні NOS до значень інтактної групи.

Висновки: отримані результати експериментально підтверджують здатність диклофенаку натрію та еторикоксибу зменшувати тяжкість перебігу гострого загального охолодження, водночас демонструючи певні відмінності в механізмах, що полягають в основі їхньої фригопротекторної дії

Ключові слова: фригопротектори, гостре загальне охолодження, лейкотрієни, інтерлейкіни, синтаза оксиду азоту, еторикоксид, диклофенак натрію

DOI: 10.15587/2519-4852.2026.359500

ОЦІНКА СТАНУ ВПРОВАДЖЕННЯ МЕДИЧНИХ ІНФОРМАЦІЙНИХ СИСТЕМ В АПТЕЧНИХ ЗАКЛАДАХ УКРАЇНИ ЗА РЕЗУЛЬТАТАМИ АНКЕТНОГО ОПИТУВАННЯ (с. 89–102)

А. А. Котвіцька, Ю. В. Корж, С. Д. Смерчук, А. В. Волкова, Л. В. Терещенко

Цифрова трансформація системи охорони здоров'я є одним із ключових напрямів реформування сфери в Україні та передбачає активне впровадження електронної системи охорони здоров'я і медичних інформаційних систем у діяльність аптечних закладів. Разом із тим поряд із нормативно визначеними технічними вимогами до функціонування медичних інформаційних систем залишається недостатньо дослідженим питання їх практичної ефективності з позицій безпосередніх користувачів – фармацевтичних працівників.

Мета роботи. Провести оцінку стану впровадження та функціонування МІС в аптечних закладах України на підставі результатів анкетного опитування фахівців, залучених до їх використання у практичній діяльності.

Методи. Застосовано описове перехресне анкетне опитування з поєднанням нормативно- та користувацько-орієнтованого підходів. Опитування проведено серед 76 фахівців аптечних закладів. Обробку результатів здійснено з використанням методів описової статистики, порівняльного аналізу та якісної інтерпретації.

Результати. Установлено, що впровадження медичних інформаційних систем в аптечних закладах України перебуває на етапі сформованої базової інтеграції з електронною системою охорони здоров'я та забезпечує реалізацію ключових цифрових процесів, зокрема роботу з електронними рецептами. Виявлено нерівномірність реалізації окремих функціональних модулів, фрагментарність адміністративного та облікового функціоналу, а також неоднорідність рівня технічної підтримки. Переважна більшість респондентів підтримала необхідність подальшого розширення функціоналу медичних інформаційних систем і впровадження комплексного багатокритеріального підходу до оцінювання їх ефективності.

Висновки. Отримані результати обґрунтовують доцільність подальшої уніфікації та стандартизації функціоналу медичних інформаційних систем, а також розроблення єдиної методики оцінювання їх ефективності для аптечних закладів України з урахуванням технічних, організаційних, інформаційно-комунікативних, соціальних та економічних критеріїв

Ключові слова: електронна система охорони здоров'я, медичні інформаційні системи, аптечний заклад, електронний рецепт, лікарський засіб, фармацевтична допомога, реімбурсація, технічні вимоги, анкетне опитування, оцінка ефективності систем

DOI: 10.15587/2519-4852.2026.359582

ФАРМАКОЛОГІЧНА ДІЯ ГУСТОГО ЕКСТРАКТУ КВІТІВ ПИЖМА ЗВИЧАЙНОГО (*Tanacetum vulgare* L.) НА ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНІЙ МОДЕЛІ ЕСТРОГЕН-ІНДУКОВАНОГО ХОЛЕСТАЗУ (с. 103–110)

О. Я. Міщенко, Я. О. Бутко, О. В. Ткачова, О. Л. Халєєва, А. В. Березняков, О. В. Андріяненко

Мета – дослідити протекторний вплив густого екстракту квітів *Tanacetum vulgare* L. (ГЕКПЗ) на експериментальній моделі естроген-індукованого холестазу (ЕІХ).

Матеріали та методи. ЕІХ відтворювали підшкірним введенням 7 α -етинілестрадіолу (Е) (5 мг/кг) щоразу. ГЕКПЗ та препарат порівняння (ПП) холелесан (ChL) вводили тваринам внутрішньошлунково один раз на добу впродовж трьох діб до та п'яти діб в період моделювання. Через добу після останнього введення Е тварин наркотизували (тіопентал-натрію, 50 мг/кг, внутрішньоочередовно), визначали об'єм виділеної жовчі за 60 хв і розраховували швидкість жовчовиділення (ШЖ). У сироватці крові визначали активність аланін-амінотрансферази (АлАТ), лужної фосфатази (ЛФ), гамма-глутамілтранспептидази (ГТТ), вміст ТБК-активних продуктів (ТБК-АП) та відновленого глутатіону (ВГ). Для гістологічного дослідження підготовлені зрізи печінки фарбували гематоксиліном, еозином та суданом IV для ідентифікації ліпідів. Проводили напівкількісну оцінку ознак ЕІХ.

Результати дослідження. У тварин з ЕІХ ГЕКПЗ сприяв нормалізації показників об'єму та швидкості секреції жовчі до рівня інтактного контролю (ІК), достовірному ($p < 0,05$) щодо контрольної патології (КП) зниженню досліджуваних показ-

ників: АЛАТ, ЛФ та ГТТ, зниженню процесів перекисного окислення ліпідів (ПОЛ) та посиленню антиоксидантного захисту печінки, про що свідчить відповідно достовірне зниження рівня ТБК-АП ($30,98 \pm 0,90$ мкмоль/г проти $44,87 \pm 4,26$, $p < 0,05$) та підвищення ВГ в 1,9 разів ($4,11 \pm 0,36$ мкмоль/г проти $2,19 \pm 0,16$, $p < 0,05$). Загалом ГЕКПЗ виявляв нормалізуючий вплив подібний до ПП, проте поступався йому за впливом на ШЖ та на активність АЛАТ і рівень ТБК-АП. Після введення ГЕКПЗ виразність проліферації дуктул вірогідно знизилася у 1,6 рази ($p < 0,05$), перидуктального запалення у 3,8 рази ($p < 0,05$), жирової дистрофії гепатоцитів перидуктальних зон у 2,3 рази ($p < 0,05$) порівняно з КП.

Висновки. Встановлена здатність ГЕКПЗ поліпшувати порушену функцію печінки за умов ЕІХ та знижувати патологічні прояви

Ключові слова: Естроген-індукований холестаза (ЕІХ), щури, густиий екстракт квітів *Tanacetum vulgare L.* (ГЕКПЗ), антиоксидантні властивості, захисний ефект

DOI: 10.15587/2519-4852.2026.359581

РОЗРОБКА ТА ХАРАКТЕРИСТИКА НАНОЧАСТИНОК ЕЗЕТИМІБУ ДЛЯ ЛІКУВАННЯ ГІПЕРЛІПІДЕМІЇ (с. 111–117)

Asmaa Abdelaziz Mohamed, Olla Maan, Firas Aziz Rahi, Doaa Zakaria Elkashif

Мета роботи. Езетиміб належить до лікарських засобів II класу за Біофармацевтичною класифікаційною системою (BCS II), що характеризуються низькою розчинністю та високою проникністю. Метою цієї роботи було інкорпорувати езетиміб у наночастинки для прискорення вивільнення та підвищення його біодоступності.

Матеріали та методи. Було розроблено стабільність-індикативний метод для кількісного визначення езетимібу у наночастинках у свіжоприготованих та збережених зразках. Дев'ять варіацій наночастинок езетимібу було отримано методом випаровування розчинника з використанням ГПМЦ 6 срс, альгінату натрію та Твін 80 у різних співвідношеннях. Для визначення вмісту езетимібу у наночастинках було розроблено метод ВЕРХ. Наночастинки езетимібу були досліджені хімічно та охарактеризовані.

Результати. Розроблений метод був повністю валідований, а наночастинки езетимібу, що містили ГПМЦ і Твін 80, мали дзета-потенціал у межах від $-21,6$ мВ до $-30,1$ мВ, що було вищим порівняно з іншими складами, і характеризувалися покращеним вивільненням. Склад (НР4) мав найвищий дзета-потенціал ($-30,1$ мВ) і забезпечував вивільнення близько 91% езетимібу протягом 20 хв. Саме НР4 було обрано для оцінки стабільності, за результатами якої її було підтверджено.

Висновки. Склад (НР4), що містив співвідношення езетиміб:ГПМЦ:альгінат натрію 0,1:0,5:0,4, була оптимізованою формою наночастинок езетимібу. Мікроінкапсуляція езетимібу з ГПМЦ та альгінатом натрію у співвідношенні 0,1:0,5:0,4 сприяла підвищенню вивільнення та забезпеченню стабільності

Ключові слова: Езетиміб, ВЕРХ, альгінат натрію, наночастинки

DOI: 10.15587/2519-4852.2026.342943

TiO₂-КАТАЛІЗОВАНИЙ СИНТЕЗ ПЕРВИННОГО АМІНОНОАТУ (с. 118–132)

Nonil M. Aque, Maria Distressa G. Billacura, Merell Billacura, Joel H. Jorolan

HNO індукує судинну та міокардіальну активність, проявляє протиракову та антиоксидантну активність, а також пригнічує агрегацію тромбоцитів. Однак механізм її функціонування досі погано вивчений. Первинні аміні NONOати є донорами *HNO*, які можна використовувати для вивчення та розуміння хімічних властивостей і фізіологічних ефектів *HNO*. Однак її синтез передбачає дуже високий тиск і низьку температуру, а також вимагає спеціалізованого скляного посуду та обладнання.

Мета. У цьому дослідженні розроблено метод синтезу донора *HNO*, первинного амінного NONOата на основі циклогексиламіну, який не передбачає спеціалізованого скляного посуду та високого тиску.

Матеріали та методи. Синтез первинного аміну NONOату проводили шляхом реакції циклогексиламіну та газоподібного *NO* у присутності метоксиду натрію та TiO_2 протягом 24 годин. Отриманий продукт виділяли та спектрофотометрично характеризували для визначення його ідентичності, кінетики розкладання та профілю вивільнення *HNO* при фізіологічному рН. Метод синтезу було додатково оптимізовано на основі часу реакції, розчинника, завантаження каталізатора та температури.

Результати. Метод, каталізований TiO_2 , дав бажаний продукт, який був спектрофотометрично охарактеризований. Продукт демонструє типовий електронний спектр NONOат ($\lambda_{max} = 250$ нм), відповідає кінетиці розкладання першого порядку та вивільняє як *HNO*, так і *NO* при фізіологічному рН, що є характеристиками первинного аміну NONOату. Метод дав 5,98 мг циклогексиламіну NONOату, що еквівалентно відсотковому виходу 0,0550%. Вихід методу був низьким, але порівняним з виходом звичайного методу (1-20%), який вимагає -78 °C та 50 psi *NO*. Крім того, вихід цього методу достатній для хімічних та біологічних аналізів.

Висновок. У цьому дослідженні запропоновано можливий альтернативний метод синтезу циклогексиламіну NONOату з використанням TiO_2 каталізу за кімнатних умов. Хоча вихід нижчий, ніж у звичайного методу, результат цілком достатній для хімічних та біологічних аналізів. Такий підхід усуває необхідність використання спеціалізованого обладнання для високого тиску та низької температури, що робить дослідження донорів *HNO* більш можливим

Ключові слова: донор *HNO*, каталізатор TiO_2 , NONOат