

УДК 543.54:378.6:61(477.64–25)ЗДМУ(09)

ВАРИНСЬКИЙ Б.О., КАПЛАУШЕНКО А.Г.

**ІСТОРИЧНИЙ НАРИС РОЗВИТКУ ХРОМАТОГРАФІЇ В ЗАПОРІЗЬКОМУ ДЕРЖАВНОМУ МЕДИЧНОМУ УНІВЕРСИТЕТІ**

*Мета даної роботи проаналізувати хронологію та стан розвитку хроматографічних методів в Запорізькому державному медичному університеті (ЗДМУ). Надано історичний огляд використання хроматографічних методів в ЗДМУ. В першу чергу зроблено акцент щодо впровадження високоефективної рідинної хроматографії та газорідинної хроматографії. Показані основні наукові лабораторії і групи, що працювали та працюють в Запорізькому державному медичному університеті в області інструментальної хроматографії. Існували групи на кафедрі біологічної хімії, кафедрі факультетської педіатрії, кафедрі фізколоїдної хімії. В теперішній час на кафедрі фізколоїдної хімії активно працює нова лабораторія рідинної хромато-мас-спектрометрії відділу експериментальних фармацевтичних досліджень навчального медико-лабораторного центру. Лабораторія виконує дослідження для багатьох кафедр ЗДМУ, в тому числі фармацевтичного факультету, факультету післядипломної освіти, медичного факультету. Лабораторія розробляє, валідує та використовує методики встановлення чистоти та підтвердження молекулярної маси і структури нових біологічно активних речовин, що синтезуються з метою пошуку нових лікарських засобів, дослідження домішок в субстанціях лікарських препаратів, визначення біологічно-активних речовин в екстрактах лікарської рослинної сировини, визначення залишкових кількостей лікарських засобів в м'ясі та яйцях птиці та інших продуктах тваринництва та птахівництва, визначення концентрацій маркерів захворювань, визначення розподілу, метаболізму та екскреції лікарських засобів.*

**Ключові слова:** високоефективна рідинна хроматографія, газо-рідинна хроматографія, хронологія, наукові групи, історичне дослідження.

*Цель данной работы проанализировать хронологию и состояние развития хроматографических методов в Запорожском государственном медицинском университете (ЗГМУ). Предоставлено исторических обзор использования хроматографических методов в ЗГМУ. В первую очередь сделан акцент по внедрению высокоэффективной жидкостной хроматографии и газожидкостной хроматографии. Показаны основные научные лаборатории и группы, которые работали и работают в Запорожском государственном медицинском университете в области инструментальной хроматографии. Существовали группы на кафедре биологической химии, кафедре факультетской педиатрии, кафедре физколоидной химии. В настоящее время на кафедре физколоидной химии активно работает новая лаборатория жидкостной хромато-масс-спектрометрии отдела экспериментальных фармацевтических исследований учебного медико-лабораторного центра. Лаборатория выполняет исследования для многих кафедр ЗГМУ, в том числе фармацевтического факультета, факультета последипломного образования, медицинского факультета. Лаборатория разрабатывает, валидирует и использует методики установления чистоты, подтверждения молекулярной массы и структуры новых биологически активных веществ, синтезируемых с целью поиска новых лекарственных средств, исследования примесей в субстанциях лекарственных препаратов, определения биологически активных веществ в экстрактах лекарственного растительного сырья, определения остаточных количеств лекарственных средств в мясе и яйцах птицы и других продуктах животноводства и птицеводства, определения концентраций маркеров заболеваний, определения распределения, метаболизма и экскреции лекарственных средств.*

**Ключевые слова:** высокоэффективная жидкостная хроматография, газо-жидкостная хроматография, хронология, научные группы, историческое исследование.

*The purpose of this work is to analyze the chronology and state of development of chromatographic methods at the Zaporizhzhia State Medical University (ZSMU). A historical overview of the use of chromatographic methods at ZSMU is provided. First of all, emphasis is placed on the introduction of high-performance liquid chromatography and gas-liquid chromatography. The main scientific laboratories and groups that worked and are working at the Zaporizhzhia State Medical University in the field of instrumental chromatography are shown. There were groups at the Department of Biological Chemistry, the Department of Faculty Pediatrics, the Department of Physical and Colloidal Chemistry. Currently, the Department of Physical Colloid Chemistry is actively working on a new laboratory of liquid chromato-mass spectrometry of the Department of Experimental Pharmaceutical Research of the training medical-laboratory center. The laboratory performs research for many departments of ZSMU, including the Faculty of Pharmacy, the Faculty of Postgraduate Education, the Faculty of Medicine. The laboratory develops, validates and uses methods to establish the purity and confirm the molecular weight and structure of new biologically active substances synthesized to search for new drugs, research of impurities in drug substances, determination of biologically active substances in extracts of medicinal plant raw materials, determination of residual amounts drugs in poultry meat and eggs, and other livestock and poultry products, determination of concentrations of disease markers, determination of distribution, metabolism and excretion of drugs.*

**Keywords:** high-performance liquid chromatography, gas-liquid chromatography, chronology, scientific groups, historical research.

## **Вступ**

В Запорізькому державному медичному університеті (ЗДМУ) є наступні напрямки в використанні хроматографічних методів:

- ТШХ та колонкова хроматографія без інструментального оформлення;
- інструментальна хроматографія.

Окремо можна розрізнити: аналітичний та препаративний напрямки.

Аналітичну ТШХ використовують школи фітохіміків, які також займаються препаративною колонковою хроматографією, а саме виділенням чистих біоактивних речовин. ТШХ широко застосовується для підтвердження індивідуальності нових синтезованих сполук, що проявляють різноманітні види біологічної активності, а також в аналізі токсикантів.

Фактично інструментальна хроматографія в ЗДМУ починає розвиватися з 80-х років минулого сторіччя і досягала максимуму до початку 90-х років. На кафедрі біохімії з'являються вискоефективний рідинний хроматограф "Мілліхром" (виробник знаходився в м. Орел) та газорідинний хроматограф "Chrom-5b" (чеського виробництва, виробник: завод «Лабораторні прилади», Прага). На кафедрі фізколоїдної хімії в ці роки придбаний газорідинний хроматограф радянського виробництва (Модель 3700, ОАО "Хроматограф"). Кафедра факультетської педіатрії була оснащена двома вискоефективними рідинними хроматографами "Мілліхром".

Метою нашої роботи є аналіз стану та історичного розвитку хроматографічних методів в Запорізькому державному медичному університеті.

## **Матеріали та методи**

Бібліосемантичний та історичний методи дослідження. Здійснювали опитування хроматографістів, що працюють та працювали в ЗДМУ. Проведено аналіз та систематизацію джерел літератури, що описують історичний розвиток хроматографії в ЗДМУ. Проаналізовано публікації науковців в даному напрямку досліджень.

## **Результати та обговорення**

Спочатку надаємо інформацію про роботу лабораторій та імена хроматографістів, провідних науковців, які працювали в роки розквіту хроматографічної діяльності.

***Газо-хроматографічна та рідинно-хроматографічна лабораторія кафедри біологічної хімії, яку з 1982 р. по 1994 р. очолював проф. Якушев В.С.***

Біохімічні дослідження з використанням хроматографічних методів, в тому числі ТШХ, ГЖХ, ВЕРХ проводились в 80-ті роки минулого сторіччя Рижовим О.А. (в теперішній час професор, доктор фармацевтичних наук, завідувач кафедри медичної та фармацевтичної інформатики і новітніх технологій) та Мурашкіним М.Г. (зараз професор, доктор філософських наук).

Олексій Анатолійович Рижов вивчав фосфоліпідний склад мембран кардіоміоцитів за допомогою методу двовимірної високоефективної мікротонкошарової хроматографії в системах різних розчинників [1]. Неестерифіковані жирні кислоти в сироватці крові визначали після метилування 7% ацетилхлоридом в метанолі на газовому хроматографі "Chrom 5b" з використанням скляних колонок 2.5 м x 3 мм, наповнених 3% EGSP-Z на хроматоні-N-супер. Розділення проби здійснювали в режимі програмування температури. Концентрації жирних кислот розраховували по внутрішньому стандарту – гептадеканової кислоти.

Михайло Георгійович Мурашкін проводив ТШХ дослідження фосфоліпідів нейронів кори головного мозку [2]. Крім того він використовував ВЕРХ дослідження вмісту ендорфінів на рідинному хроматографі "Мілліхром" і в подальшому зацікавився філософськими аспектами взаємозв'язку вмісту ендорфінів зі зміненими станами свідомості людини [3].

***Рідинно-хроматографічна лабораторія кафедри факультетської педіатрії. З 1969 по 1993 очолювала кафедру проф. О.М. Сафронова.***

Іванько Олег Григорович (на теперішній час професор, доктор медичних наук, зав. кафедри пропедевтики дитячих хвороб) із співавторами досліджував фармакокінетику антипірину та сульфадимезину у дітей із бронхіальною астмою за допомогою ВЕРХ "Мілліхром" [4]. Він також вивчав вміст маркера наявності забруднення кліщами роду *Dermatophagoides*, який є фактором спричинення виникнення бронхіальної астми у дітей [5].

***Газово-хроматографічна лабораторія кафедри фізикоїдної хімії. З 1972 по 2012 рік очолювала кафедру доцент С.О. Похмолькіна.***

Доцент Пряхин Олег Романович більше 20-ти років працював відповідальним за роботу даної лабораторії. Дослідження кафедри були присвячені визначенню складу фітохімічних екстрактів лікарської рослинної сировини [6, 7]. Ефірні олії отримували методом перегонки з водяною парою. Газохроматографічні дослідження проводили з використанням газового хроматографа з полум'яно-іонізаційним детектором. Використовували колонку довжиною 2,5 м, заповнену "Chromaton N-AW" (0,200-0,250 мм) з нанесеною нерухомою рідкою фазою 5% SE-30. Вибір фази обумовлений її малою полярністю і високою (до 300 °C) температурною стабільністю.

Після ВЕРХ дослідження вмісту кінуреніну в плазмі крові і поїздки на конгрес Євроаналіз-2009Б. О. Варинський отримав грант на стажування в Ніігатському університеті наук про життя (Японія) в лабораторії біоаналітичної хімії, де він протягом року (2010-2011 р.р.) проходив стажування в області ВЕРХ під керівництвом професора Сусуму Ямато [8]. Результати стажування доповідалися на засіданні Наукової Ради НАН України з проблеми "Аналітична хімія" [9]. Після приїзду з Японії Варинський Б.О. проводив дослідження з використанням системи градієнтної високоефективної хроматографії "Shimadzu" з ультрафіолетовим детектором.

З 2014 року за підтримки ректорату університету і особисто ректора професора Ю. М. Ю.М. Колесника починається розквіт сучасної хроматографії в ЗДМУ. На кафедрі фізикоїдної хімії розпочала працювати ***лабораторія рідинної хромато-мас-спектрометрії***

**відділу експериментальних фармацевтичних досліджень навчального медико-лабораторного центру.** Лабораторія рідинної хромато-мас-спектрометрії почала роботу з лютого 2014 року і була оснащена наступним обладнанням: апаратний комплекс "Agilent 1260 Infinity HPLC System" (дегазатор, бінарний насос, автосамплер, термостат колонки, діодно-матричний детектор; одно-квадрупольний мас-спектрометр "Agilent 6120" з іонізацією в електроспреї. Також використовується ряд допоміжних приладів для виконання пробопідготовки, таких як:

- система очищення води "Direct-Q 3 UV", Millipore;
- центрифуга лабораторна для пробірок "EppendorfUlab UC-1512";
- струшувач "IKA VORTEX Genius 3";
- ультразвукова баня "UltrasonicGrant XUBA3";
- іономір лабораторний "И-160 МИ";
- автоматичний твердофазний екстрактор "PromoChrom" - Model SPE-04;
- маніфолд для твердо фазної екстракції "AgilentVacElut 12 PositionManifold".

Лабораторія рідинної хромато-мас-спектрометрії виконує дослідження щодо розробки, валідації та використання методик:

- встановлення чистоти та підтвердження молекулярної маси і структури нових біологічно активних речовин, що синтезуються з метою пошуку нових лікарських засобів;
- дослідження домішок в субстанціях лікарських препаратів, а також визначення домішок в стресових умовах розкладання
  - стандартизації лікарських засобів;
  - визначення біологічно-активних речовин в екстрактах лікарської рослинної сировини;
  - визначення залишкових кількостей лікарських засобів в м'ясі та яйцях птиці, та інших продуктах тваринництва та птахівництва;
  - методик визначення концентрацій різних біологічно-активних речовин – маркерів захворювань;
  - методик визначення концентрацій біологічно-активних сполук в плазмі крові, сечі, жовчі, тканинах та органах для встановлення розподілу, метаболізму та екскреції лікарських засобів.

Доцент Варинський Б.О. спільно з проф. Каплаушенком А.Г., за участі співробітників та студентів опублікували декілька десятків наукових статей, в тому числі 16 робіт в журналах, що індексуються наукометричними базами Scopus та Web of Science, отримали ряд патентів України, в тому числі на винахід, видали Методичні рекомендації МОЗ України, а також наукову монографію: «Методи ВЕРХ і ВЕРХ-МС в аналізі лікарських речовин в плазмі та сироватці крові»[10]. Крім того, в 2021 році Варинський Б.О. захистив докторську дисертацію [11].

В теперішній час лабораторія виконує дослідження для багатьох кафедр ЗДМУ, в тому числі для *фармацевтичного факультету*: кафедра фізичної та колоїдної хімії; кафедра природничих дисциплін для іноземних студентів та токсикологічної хімії; кафедра органічної та біоорганічної хімії; кафедра біохімії та лабораторної діагностики; кафедра фармакогнозії, фармакології та ботаніки; *факультету післядипломної освіти*: кафедра клінічної фармації, фармакотерапії, фармакогнозії та фармацевтичної хімії, кафедра управління і економіки фармації та фармацевтичної технології; *медичного факультету*: кафедра мікробіології, кафедра факультетської хірургії, кафедра патологічної анатомії, кафедра пропедевтики дитячих хвороб, кафедра дитячих інфекційних хвороб.

В лабораторії проводяться дослідження згідно ініціативної НДР «Розробка, валідація методик аналізу та дослідження АФІ — похідних 1,2,4-тріазолу з використанням хроматографії та мас-спектрометрії», а також бюджетної теми МОЗ «Створення методик аналізу та дослідження похідних 1,2,4-тріазолу як перспективних активних фармацевтичних інгредієнтів з використанням вискоєфективної рідинної хроматографії».

За часи свого існування лабораторія виконувала дослідження, що стали фрагментами більш ніж 30-ти докторських, кандидатських дисертацій, а також в дисертацій на здобуття ступеня PhD. Проведено аналіз більш ніж 5000 зразків АФІ та БАР. Надавалась та надається допомога при виконанні наступних дисертацій співробітників ЗДМУ. А саме докторських дисертацій, які захищені доцентом Одинцовою В.М., доцентом Іванченко Д.Г., доцентом Щербиною Р.О., доцентом Гоцулею А.С.; виконуються доцентом Сафоновим А.А., доцентом Гречаною О.В., доцентом Смойловською Г.П.; є фрагментом кандидатських дисертацій Саліонова В.О., Клеванової В.С., Антипенко Л.М., Щербак М.О., Самелюка Ю.Г., Кучерявого Ю.М., Аксенової І.І., Рудь А.М., Сугак О.А., Кініченко А.О., Бігдана О.А., Попової Я.В., Фень С.В., Данільченко Д.М.; дисертацій на здобуття ступеня PhD Фролової Ю.С., Михальченко Є.К., Глазунової Т.В., Дуюн І.Ф., Цикало Т.О., Букіної Ю.В., Сиволапа Д.В., Білая С.І., Воробйової Н.В., Бондаренко В.М. та ін. Ряд досліджень виконані за договорами з Луганським державним медичним університетом (Колпакова О.А., керівник Кучеренко Н.В.), з Інститутом олійних культур НААН України (аспірант Тігова А.В., керівник А.І. Сорока).

В студентському науковому гуртку лабораторії рідинної хромато-мас-спектрометрії займались та займаються студенти, які захистили 5 дипломних та магістерських робіт, виконується дисертація на здобуття ступеня PhD.

На підставі знаходження максимумів розрахованих функцій поліноміальної регресії отримані оптимальні умови мас-спектрометричного детектування для ВЕРХ-ЕСІ-МС ряду гідразидів, карботіоамідів, 1,2,4-тріазол-3-тіонів, 1,2,4-тріазол-3-тіоацетатних кислот та їх солей – речовин-попередників потенційних лікарських речовин. Рівняння показують залежність інтенсивності сигналу мас-детектора від трьох важливих факторів: температури газу осушувача, напруги на фрагменторі, тиску на небулайзері [12-14].

Проведеними дослідженнями встановлено залежність коефіцієнта ємності  $k$  від вмісту ацетонітрилу для гідразидів карбонових кислот та гідрaziнокарботіоамідів, напівпродуктів в синтезі ряду солей 1,2,4-тіоацетатних кислот [15], залежність коефіцієнта ємності  $k$  від вмісту ацетонітрилу для 1,2,4-тріазол-3-тіонів, напівпродуктів в синтезі ряду солей 1,2,4-тіоацетатних кислот [16], залежність коефіцієнта ємності  $k$  від вмісту ацетонітрилу для ряду 1,2,4-тріазол-3-ілтіоацетатних кислот та їх солей, кінцевих продуктів в синтезі ряду потенційних лікарських речовин. Показано можливості вибору умов хроматографічного визначення цих сполук як окремо, так і в сумішах [17].

З використанням високоефективної рідинної хроматографії визначені умови розділення домішок та АФІ препарату «Тіометризол» – морфоліній 2-((4-(2-метоксифеніл)-5-піридин-4-іл)-4H-1,2,4-тріазол-3-іл)тіо)ацетату, розроблена та провалідована методика визначення морфоліній 2-((4-(2-метоксифеніл)-5-піридин-4-іл)-4H-1,2,4-тріазол-3-іл)тіо)ацетату та його технологічних домішок в субстанції [18, 19], а також розроблені та провалідовані методики визначення АФІ препарату «Трифузол» і його домішок в субстанції [20] та 1% розчині [21]. Вперше були розроблені методики, які дозволяють контролювати залишкову кількість АФІ засобу «Трифузол» – піперидиній [5-(фуран-2-іл)-4-феніл-1,2,4-тріазол-3-ілтіо] ацетату у м'ясі та яйцях курки [22]. За результатами дослідження похідних 1,2,4-тріазолу видані статті в фахових журналах, а також журналах, які індексуються в наукометричних базах Scopus та Web of Science . Опубліковані методичні рекомендації МОЗ України [20].

В період з 2014 по 2021 роки, сумісно з кафедрами токсикологічної та неорганічної хімії; патологічної анатомії та судової медицини; факультетської хірургії; мікробіології, вірусології та імунології було опубліковано ряд статей в фахових журналах, а також журналах які індексуються в наукометричній базі Web of Science.

При співпраці зі співробітниками кафедри патологічної анатомії та судової медицини (професор Туманський В.О., асистент Фень С.В.) було розроблено і отримано патент на винахід: хромато-мас-спектрометричні методики визначення холестерину, пальмітинової та стеаринової кислот в гомогенаті печінці. Дані методики були використані для дослідження

показників рівня холестерину, стеаринової та пальмітинової кислот в печінці хворих, які страждали на неалкогольний стеатогепатит різного ступеня тяжкості і було порівняно їх з показниками плазми крові в період життя цих пацієнтів [23]. Встановлено взаємозв'язок з рівнем холестерину та ступенем тяжкості неалкогольного стеатогепатиту (НАСГ). Між ступенем тяжкості НАСГ і підвищеним рівнем пальмітинової, стеаринової кислот у печінці має місце вірогідна залежність.

Результатами спільної роботи з кафедрою факультетської хірургії (професор Клименко В.М., аспірант Сиволап Д.В.) було створено методики виявлення таурохолевої, таурохенодезоксихолевої та тауродезоксихолевої, глікохолевої, глікохенодезоксихолевої, глікодезоксихолевої, хенодезоксихолевої, дезоксихолевої кислот. Було встановлено, що літогенні властивості жовчі зумовлені порушенням вмісту, насамперед, кон'югованих форм холевої кислоти з гліцином і таурином [24].

Також завдяки зусиллям ректорату університету працює *газо-хромато-мас-спектрометрична лабораторія відділу експериментальних фармацевтичних досліджень навчального медико-лабораторного центру*. Лабораторія знаходиться на кафедрі природничих дисциплін для іноземних студентів та токсикологічної хімії. З 2009 р. кафедру очолює професор, доктор фармацевтичних наук О.І. Панасенко.

## Висновки

В 80-ті роки 20-го сторіччя спостерігався підйом в використанні інструментальної хроматографії в Запорізькому державному медичному університеті. Готувалися кадри і відбувалося придбання обладнання. З середини 90-х років до 2010 року відбувався значний спад у використанні інструментальної хроматографії. Це можна пояснити зниженням зацікавленості як студентів так і спеціалістів в розвитку хроматографії, відсутністю передачі знань від одного покоління до іншого, що ймовірно було пов'язано із соціально-економічними причинами. Знижувався престиж наукової роботи, частково втрачалася наукова еліта. Інструментальна хроматографія потребує коштовного високотехнологічного обладнання та кваліфікованого персоналу для роботи та обслуговування. Підготовка таких спеціалістів також вимагає багато коштів. З другої половини 90-х років спостерігалися складні роки становлення нашої державності, які характеризувались переформатуванням підходу до науки, формуванням нової мотивації в умовах інтеграції в міжнародний науковий простір. В наш час інструментальна хроматографія в ЗДМУ перебуває в новій фазі підйому і сподіваємося, що так буде і далі.

## ЛІТЕРАТУРА

1. **Рижов А.А.** Фосфолипидный состав мембран и состояние окислительно-восстановительных процессов в сердце при перенесенном стрессе и некрозе миокарда: дис. канд. биол. наук. Киев, 1990. 193 с.
2. **Мурашкин М.Г.** Особенности обмена фосфолипидов в коре больших полушарий головного мозга при эмоциональном стрессе и ишемии миокарда: дис. канд. биол. наук: 03.00.04. Запорожье: Запорожский медицинский ин-т, 1994. 169 с.
3. **Мурашкин М.Г.** Состояние самодостаточности и эндорфины. *Сборник научных трудов молодых учёных и специалистов-медиков Запорожского государственного института усовершенствования врачей и Запорожского государственного медицинского университета*. Запорожье, 1996. 138 с.
4. **Иванько О.Г., Музылев В.В.** Фармакокинетика маркерных препаратов антипирина и сульфадимезина у детей, страдающих бронхиальной астмой. *Фармакология и токсикология*. 1991. 2, С. 69-70.
5. **Иванько О.Г.** Обнаружение клещей домашней пыли путем высокоэффективной жидкостной хроматографии. *Лабораторное дело*. 1991. 4, С. 75-76.

6. **Авраменко А.І., Пряхін О.Р., Портна О.О., Денисенко О.М., Похмьолкіна С.О.** Газохроматографічне дослідження ефірних олій петрушки кореневої. *Pharmaceutical review*. 2008. 2, Р. 31–34. DOI: <https://doi.org/10.11603/2312-0967.2008.2.3067>
7. **Авраменко А.И., Пряхин О.Р., Денисенко О.Н., Портная Е.А.** Сравнительный анализ эфирных масел плодов разных сортов PETROSELINUM. *Актуальні питання фармацевтичної і медичної науки та практики*. 2010. XXIII (1), С. 4-6. URL: [http://nbuv.gov.ua/UJRN/apfimntp\\_2010\\_23\\_1\\_3](http://nbuv.gov.ua/UJRN/apfimntp_2010_23_1_3)
8. **Varynskiy B.O., Nakagawa S., Yamato S.** HPLC-UV method of determination of the pitavastatin. Part 1. Chromatographic conditions. Solid phase extraction. Precision of recovery. 2011. *Вісник фармації*, 4(68), С. 42-44. URL: [https://nuph.edu.ua/wp-content/uploads/2015/04/VF\\_2011\\_-4\\_42-44.pdf](https://nuph.edu.ua/wp-content/uploads/2015/04/VF_2011_-4_42-44.pdf).
9. **Варинский Б., Накагава С., Ямато С.** Исследование условий разделения правастатина, аторвастатина, флувастатина, питавастатина, мевастатина, ловастатина, симвастатина с помощью ион-парной ВЭЖХ-УФ. *Збірник тез Річної сесії Наукової Ради НАН України з проблеми “Аналітична хімія”*. 2011. Гурзуф, Україна, Травень 16-20, 16 с.
10. **Варинський Б.О., Каплаушенко А.Г.** Методи ВЕРХ і ВЕРХ-МС в аналізі лікарських речовин в плазмі та сироватці крові : монографія. Запоріжжя: ЗДМУ, 2019. 300 с.
11. **Варинський Б.О.** Хроматографічне та мас-спектрометричне визначення активних фармацевтичних інгредієнтів – похідних 3-тіо-1,2,4-тріазолу в лікарських засобах та біологічних об'єктах: дис. док. фарм. наук: 15.00.02. Запорізький державний медичний університет. Запоріжжя, 2021. 288 с.
12. **Варинський Б.О.** Оптимізація умов детектування ряду 1,2,4-тріазол-3-іл-тіоацетатних кислот та їх солей методом ВЕРХ-ЕСІ-МС. *Одеський медичний журнал*. 2015. 4, С. 17–21. URL: [http://files.odmu.edu.ua/journal/OMJ\\_2015.04/m154\\_17.pdf](http://files.odmu.edu.ua/journal/OMJ_2015.04/m154_17.pdf).
13. **Варинський Б.О.** Оптимізація умов детектування ряду гідразидів карбонових кислот і 2-ацилгідразин-карботіоамідів методом ВЕРХ-ЕСІ-МС. *Фармац. журнал*. 2015. 4, С. 59–64. [http://nbuv.gov.ua/UJRN/pharmazh\\_2015\\_4\\_10](http://nbuv.gov.ua/UJRN/pharmazh_2015_4_10).
14. **Varynskiy B.O. Kaplaushenko A.G.** Optimization of the detection conditions for the Series of 1,2,4-triazole-3-thiones for FIA-ESI-MS and HPLC-ESI-MS. *News of Pharmacy* (Вестник Фармації). 2016. 1, С. 7–11. DOI: <https://doi.org/10.24959/nphj.16.2063>
15. **Варинський Б.О.** Дослідження характеристик утримування ряду гідразидів карбонових кислот і гідразинокарботіоамідів, вихідних речовин при синтезі субстанцій для виготовлення лікарських засобів методом ВЕРХ-УФ-ЕСІ-МС. *Проблеми військової охорони здоров'я. Збірник наукових праць Української військово-медичної академії*. 2015. 43, С. 320–330.
16. **Варинський Б.О.** Вивчення методом ВЕРХ-ДМД-МС закономірностей утримування ряду 1,2,4-тріазол-3-тіонів – напівпродуктів в синтезі активних фармацевтичних інгредієнтів. *Фармаком*. 2016. 1, С. 32–40. URL: [http://sphu.org/wp-content/uploads/2017/01/farmacom\\_1\\_2016.pdf](http://sphu.org/wp-content/uploads/2017/01/farmacom_1_2016.pdf)
17. **Варинський Б.О., Книш Є.Г., Парченко В.В., Панасенко О.І., Каплаушенко А.Г.** Вивчення закономірностей утримування потенційних лікарських субстанцій ряду 1,2,4-тріазол-3-ілтіоацетатних кислот та їх солей методом ВЕРХ / ДМД-МС. *Journal of Organic and Pharmaceutical Chemistry*. 2015. 4, Р. 68–75. URL: [http://nbuv.gov.ua/UJRN/jofkh\\_2015\\_13\\_4\\_15](http://nbuv.gov.ua/UJRN/jofkh_2015_13_4_15)
18. **Varynskiy B., Kaplaushenko A., Zidan F.Al.** Development And Validation of HPLC-DAD Method Of Determination Morpholin-4-ium 2-((4-(2-methoxyphenyl)-5-(pyridin-4-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)thio)acetate In A BulkDrug. *Research Journal of Pharmaceutical, Biological and Chemical Sciences*. 2018. 9, Р. 2200–2209. URL: [https://www.ripcbs.com/pdf/2018\\_9\(5\)/\[278\].pdf](https://www.ripcbs.com/pdf/2018_9(5)/[278].pdf).
19. **Varynskiy B.O., Kaplaushenko A.G.** The development and validation of HPLC-DMD method for intermediate products impurities determination of morpholinium 2-((4-(2-

methoxyphenyl)-5-(pyridine-4-yl)-4H-1,2,4-triazole-3-yl)thio)acetate inbulkdrug. *Zaporozhye medical journal*. 2017. 3, С. 373–380. DOI: [10.14739/2310-1210.2017.3.100947](https://doi.org/10.14739/2310-1210.2017.3.100947)

20. **Коцюмбас І.Я., Варинський Б.О., Панасенко О.І., Книш Є.Г., Парченко В.В.** Визначення активного фармацевтичного інгредієнта піперидиній[[5-(2-фуран)-4-феніл-4H-1,2,4-тріазол-3-іл]тіо]ацетату та його домішок за допомогою методу ВЕРХ-ДМД. Методичні рекомендації. Київ: Український центр наукової медичної інформації та патентно-ліцензійної роботи, МОЗ України. 2017. 19 с.

21. **Varynskyi B.O., Parchenko V.V., Kaplaushenko A.G.** Development and validation of HPLC-DAD method of determination piperidinium 2-((5-(furan-2-yl)-4-phenyl-4H-1,2,4-triazol-3-yl)thio)acetate in 1% solution. *Zaporozhye medical journal*. 2017. 6, С. 827–832. DOI: [10.14739/2310-1210.2017.6.115313](https://doi.org/10.14739/2310-1210.2017.6.115313)

22. **Varynskyi B., Parchenko V., Kaplaushenko A., Panasenko O., Knysh Ye.** Development and validation of a LC-ESI-MS method for detection of piperidin-1-ium [[5-(2-furyl)-4-phenyl-4H-1,2,4-triazol-3-yl]thio] acetate residues in poultry eggs. *Journal of Faculty of Pharmacy of Ankara University*. 2016. 3, P. 29–40. DOI: [10.1501/Eczfak\\_0000000586](https://doi.org/10.1501/Eczfak_0000000586)

23. **Tumanskiy V.O., Fen' S.V., Varynskyi B.O.** Cholesterol, stearic and palmitic acids in the liver in nonalcoholic steatohepatitis of different severity according to the data of highly effective liquid chromatography-mass-spectrometry. *Патологія*. 2016. 3, С. 35–42. DOI: [10.14739/2310-1237.2016.3.87485](https://doi.org/10.14739/2310-1237.2016.3.87485)

24. **Клименко В.М., Сиволап Д.В., Каплаушенко А.Г., Варинський Б.О.** Профіль жовчних кислот у хворих, оперованих з приводу жовчнокам'яної хвороби (холецистектомія), за даними рідинної хроматографії з мас-спектрометричною детекцією. *Запорозький медичинський журнал*. 2017. 6, С. 752-757. DOI: [10.14739/2310-1210.2017.6.114710](https://doi.org/10.14739/2310-1210.2017.6.114710)

## REFERENCES

1. **Ryzhov A.A.** Fosfolipidnyi sostav membrane e sostoyaniye okislitel'no-vosstanovitel'nyh processov v serdtse pry perenesennom stresse i necrose miocarda: dys. kand. biol. nauk. Kyiv, 1990. 193 s.

2. **Murashkin M.G.** Osobennosti obmena fosfolipidov v kore bol'shykh polushariy holovnoho mozga pri emotsyonal'nom stresse i ishemii miokarda: dys. kand. biol. nauk: 03.00.04. Zaporozhye: Zaporozhskiy meditsynskiy in-t, 1994. 169 s.

3. **Murashkin M.G.** Sostoyaniye samodostatochnosti i endorfyny. *Sbornik nauchnykh trudov molodykh uchenykh i spetsyalistov-medicov Zaporozhskoho hosudarstvennoho instituta usovershenstvovaniya vrachei Zaporozhskoho hosudarstvennoho meditsynskoho universiteta*, Zaporozhye, 1996. 138 s.

4. **Ivan'ko O.G., Muzylev V.V.** Farmakokinetika markernykh preparatov antipirina i sulfadimezina u detej, stradayushchikh bronhial'noj astmoj. *Farmakologiya i toksikologiya*. 1991. 2, S. 69-70.

5. **Ivan'ko O.G.** Obnaruzhenie kleshchej domashnej pyli putem vysokoeffektivnoj zhidkostnoj hromatografii. *Laboratornoe delo*. 1991. 4, S. 75-76.

6. **Avramenko A.I., Priakhin O.R., Portna O.O., Denysenko O.M., Pokhmolkina S.O.** Hazokhromatohrafichne doslidzhennia efirnykh olii petrushky korenevoi. *Pharmaceutical review*. 2008. 2, P. 31–34. DOI: <https://doi.org/10.11603/2312-0967.2008.2.3067>

7. **Avramenko A.I., Pryahin O.R., Denisenko O.N., Portnaya E.A.** Sravnitel'nyj analiz efirnykh masel plodov raznykh sortov PETROSELINUM. *Aktual'ni pytannya farmatsevtichnoi i medichnoi nauki ta praktyky*. 2010. XXIII (1), S. 4-6. URL: [http://nbuv.gov.ua/UJRN/apfimntp\\_2010\\_23\\_1\\_3](http://nbuv.gov.ua/UJRN/apfimntp_2010_23_1_3)

8. **Varynskiy B.O., Nakagawa S., Yamato S.** HPLC-UV method of determination of the pitavastatin. Part 1. Chromatographic conditions. Solid phase extraction. Precision of recovery.



2011. *Visnyk farmatsiyi*. 4(68), S. 42-44. URL: [https://nuph.edu.ua/wp-content/uploads/2015/04/VF\\_2011\\_-4\\_42-44.pdf](https://nuph.edu.ua/wp-content/uploads/2015/04/VF_2011_-4_42-44.pdf).

9. **Varynskyi B., Nakahava S., Yamato S.** Issledovanie uslovij razdeleniya pravastatina, atorvastatina, fluvastatina, pitavastatina, mevastatina, lovastatina, simvastatina s pomoshch'yu ion-parnoj VEZHKh-UF. *Zbirnyk tez Richnoi sesii Naukovoї Rady NAN Ukrainy z problemy "Analitychna khimii"*. 2011. Gurzuf, Ukrayina, Traven' 16-20, 16 s.

10. **Varynskyi B.O., Kaplaushenko A.H.** Metody VERKh i VERKh-MS v analizi likars'kykh rehovyn v plazmi ta syrovatsi krovi: monohrafiia. Zaporizhzhia: ZDMU, 2019. 300 s. .

11. **Varynskyi B.O.** Khromatohrafichne ta mas-spektrometrychne vyznachennia aktyvnykh farmatsevtichnykh inhrediiientiv – pokhidnykh 3-tio-1,2,4-triazolu v likars'kykh zasobakh ta biolohichnykh obiektakh: dys. dok. farm. nauk: 15.00.02. Zaporiz'kyi derzhavnyi medychnyi universytet. Zaporizhzhia, 2021. 288 s.

12. **Varynskyi B.O.** Optyimizatsiia umov detektuvannia riadu 1,2,4-triazol-3-il-tioatsetatnykh kyslottayikhsolimetodom VERKh-ESI-MS. *Odeskyi medychnyi zhurnal*. 2015. 4, S. 17–21. . URL: [http://files.odmu.edu.ua/journal/OMJ\\_2015.04/m154\\_17.pdf](http://files.odmu.edu.ua/journal/OMJ_2015.04/m154_17.pdf).

13. **Varynskyi B.O.** Optyimizatsiia umov detektuvannia riadu hidrazydivkarbonovykhkyslot i 2-atsylhidrazyn-karbotioamidiv metodom VERKh-ESI-MS. *Farmats. zhurnal*. 2015. 4, S. 59–64. [http://nbuv.gov.ua/UJRN/pharmazh\\_2015\\_4\\_10](http://nbuv.gov.ua/UJRN/pharmazh_2015_4_10).

14. **Varynskyi B.O. Kaplaushenko A.G.** Optimization of the detection conditions for the Series of 1,2,4-triazole-3-thiones for FIA-ESI-MS and HPLC-ESI-MS. *News of Pharmacy (Vestnik Farmatsii)*. 2016. 1, S. 7–11. DOI: <https://doi.org/10.24959/nphj.16.2063>

15. **Varynskyi B.O.** Doslidzhennia kharakterystyk utrymuvannia riadu hidrazydiv karbonovykh kyslot i hidrazynokarbotioamidiv, vykhidnykh rehovyn pry syntezi substantsii dlia vyhotovlennia likars'kykh zasobiv metodom VERKh-UF-ESI-MS. *Problemy viiskovoї okhorony zdorovia. Zbirnyk naukovykh prats' Ukrainskoi viiskovo-medychnoi akademii*. 2015. 43, S. 320–330.

16. **Varynskyi B.O.** Vyvchennia metodom VERKh-DMD-MS zakonomirnostei utrymuvannia riadu 1,2,4-triazol-3-tioniv – napivproduktiv v syntezi aktyvnykh farmatsevtichnykh inhrediiientiv. *Farmakom*. 2016. 1, S. 32–40. . URL: [http://sphu.org/wp-content/uploads/2017/01/farmacom\\_1\\_2016.pdf](http://sphu.org/wp-content/uploads/2017/01/farmacom_1_2016.pdf)

17. **Varynskyi B.O., Knysh Ye.H., Parchenko V.V., Panasenko O.I., Kaplaushenko A.H.** Vyvchennia zakonomirnostei utrymuvannia potentsiinykh likars'kykh substantsii riadu 1,2,4-triazol-3-iltioatsetatnykh kyslot ta yikh solei metodom VERKh/DMD-MS. *Journal of Organic and Pharmaceutical Chemistry*. 2015. 4, P. 68–75. URL: [http://nbuv.gov.ua/UJRN/jofkh\\_2015\\_13\\_4\\_15](http://nbuv.gov.ua/UJRN/jofkh_2015_13_4_15)

18. **Varynskyi B., Kaplaushenko A., Zidan F.AI.** Development And Validation of HPLC-DAD Method Of Determination Morpholin-4-ium 2-((4-(2-methoxyphenyl)-5-(pyridin-4-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)thio)acetate In A BulkDrug. *Research Journal of Pharmaceutical, Biological and Chemical Sciences*. 2018. 9, P. 2200–2209. URL: [https://www.rjpbcs.com/pdf/2018\\_9\(5\)/\[278\].pdf](https://www.rjpbcs.com/pdf/2018_9(5)/[278].pdf).

19. **Varynskyi B.O., Kaplaushenko A.G.** The development and validation of HPLC-DMD method for intermediate products impurities determination of morpholinium 2-((4-(2-methoxyphenyl)-5-(pyridine-4-yl)-4H-1,2,4-triazole-3-yl)thio)acetate in bulkdrug. *Zaporozhye medical journal*. 2017. 3, S. 373–380. DOI: [10.14739/2310-1210.2017.3.100947](https://doi.org/10.14739/2310-1210.2017.3.100947)

20. **Kotsiumbas I.Ia., Varynskyi B.O., Panasenko O.I., Knysh Ye.H., Parchenko V.V.** Vyznachennia aktyvnoho farmatsevtichnoho inhrediiienta piperydynii {[5-(2-furan)-4-fenil-4H-

1,2,4-triazol-3-il]tio} atsetatu ta yoho domishok za dopomohoiu metodu VERKh-DMD. Metodychni rekomendatsii. Kyiv: Ukrainskyi tsentr naukovoi medychnoi informatsii ta patentno-litsenziinoi roboty, MOZ Ukrainy. 2017. 19 s.

21. **Varynskyi B.O., Parchenko V.V., Kaplaushenko A.G.** Development and validation of HPLC-DAD method of determination piperidinium 2-((5-(furan-2-yl)-4-phenyl-4H-1,2,4-triazol-3-yl)thio)acetate in 1% solution. *Zaporozhye medical journal*. 2017. 6, S. 827–832. DOI: [10.14739/2310-1210.2017.6.115313](https://doi.org/10.14739/2310-1210.2017.6.115313)

22. **Varynskyi B., Parchenko V., Kaplaushenko A., Panasenko O., Knysh Ye.** Development and validation of a LC-ESI-MS method for detection of piperidin-1-ium{[5-(2-furyl)-4-phenyl-4H-1,2,4-triazol-3-yl]thio}acetate residues in poultry eggs. *Journal of Faculty of Pharmacy of Ankara University*. 2016. 3, P. 29–40. DOI: [10.1501/Eczfak\\_0000000586](https://doi.org/10.1501/Eczfak_0000000586)

23. **Tumanskiy V.O., Fen' S.V., Varynskyi B.O.** Cholesterol, stearic and palmitic acids in the liver in nonalcoholic steatohepatitis of different severity according to the data of highly effective liquid chromatography-mass-spectrometry. *Patolohiia*. 2016. 3, S. 35–42. DOI: [10.14739/2310-1237.2016.3.87485](https://doi.org/10.14739/2310-1237.2016.3.87485)

24. **Klimenko V.M., Syvolap D.V., Kaplaushenko A.G., Varynskyi B.O.** Profil' zhovchnykh kyslot u khvorykh, operovanykh z pryvodu zhovchnokamianoï khvoroby (kholetsystektomiia), za danymy ridynnoi khromatohrafii z mas-spektrychnoiu detektsiieiu. *Zaporozhskyi medytskyi zhurnal*. 2017. 6, S. 752-757. DOI: [10.14739/2310-1210.2017.6.114710](https://doi.org/10.14739/2310-1210.2017.6.114710)

*Запорізький державний медичний університет*

*Надійшло до редакції 31 серпня 2021 р.*