

УДК 615.31*792:616.153.915-008.61-092.9].015.11
DOI <https://doi.org/10.32782/2522-9680-2026-1-68>

Іван БІЛАЙ

доктор медичних наук, професор, завідувач кафедри клінічної фармації, фармакотерапії, фармакогнозії та фармацевтичної хімії, Запорізький державний медико-фармацевтичний університет, бул. Марії Примаченко, 26, м. Запоріжжя, Україна, 69035 (belay250455@gmail.com)
ORCID: 0000-0002-7574-4093
SCOPUS: 36862903200

Володимир ДАРІЙ

доктор медичних наук, професор, професор кафедри неврології, Запорізький державний медико-фармацевтичний університет, бул. Марії Примаченко, 26, м. Запоріжжя, Україна, 69035
ORCID: 0000-0001-9074-6911
SCOPUS: 57209686805

Анастасія ХІЛЬКОВЕЦЬ

доктор філософії, доцент кафедри клінічної фармації, фармакотерапії, фармакогнозії та фармацевтичної хімії, Запорізький державний медико-фармацевтичний університет, бул. Марії Примаченко, 26, м. Запоріжжя, Україна, 69035 (nastia010792@ukr.net)
ORCID: 0000-0001-7401-9458
SCOPUS: 58155712800

Ірина ДУЮН

PhD, старший викладач кафедри клінічної фармації, фармакотерапії, фармакогнозії та фармацевтичної хімії, Запорізький державний медико-фармацевтичний університет, бул. Марії Примаченко, 26, м. Запоріжжя, Україна, 69035 (duyun77@ukr.net)
ORCID: 0000-0003-1134-2543
SCOPUS: 58971307300

Андрій БІЛАЙ

кандидат медичних наук, доцент, доцент кафедри факультетської хірургії, Запорізький державний медико-фармацевтичний університет, бул. Марії Примаченко, 26, м. Запоріжжя, Україна, 69035 (doc220787@gmail.com)
ORCID: 0000-0003-0938-6299

Олександр ВЕРЕТЕЛЬНИК

кандидат медичних наук, доцент, доцент кафедри дерматовенерології та естетичної медицини, Запорізький державний медико-фармацевтичний університет, бул. Марії Примаченко, 26, м. Запоріжжя, Україна, 69035 (oleksandrveretelnykdermatology@gmail.com)
ORCID: 0000-0003-2433-717X

Микола КРАСЬКО

кандидат медичних наук, доцент, доцент кафедри клінічної фармакології, фармації, фармакотерапії і косметології, Запорізький державний медико-фармацевтичний університет, бул. Марії Примаченко, 26, м. Запоріжжя, Україна, 69035
ORCID: 0000-0002-3171-0414
SCOPUS: 58538181000

Андрій ОСТАПЕНКО

кандидат фармацевтичних наук, доцент, доцент кафедри лабораторної медицини, Запорізький державний медико-фармацевтичний університет, бул. Марії Примаченко, 26, м. Запоріжжя, Україна, 69035
ORCID: 0009-0007-5851-2542

Валерій ДЕМЧЕНКО

кандидат фармацевтичних наук, доцент, доцент кафедри управління та економіки фармації, Запорізький державний медико-фармацевтичний університет, бул. Марії Примаченко, 26, м. Запоріжжя, Україна, 69035
ORCID: 0000-0001-5142-6296
SCOPUS: 7005377218

Бібліографічний опис статті: Білай І., Дарій В., Хільковець А., Дуюн І., Білай А., Веретельник О., Красько М., Остапенко А., Демченко В. (2026). Дослідження ефективності сполуки натрій 2-((4-феніл-5-(тіофен-3-ілметил)-1,2,4-триазол-3-іл)тіо)етаноат при експериментальній гіперліпідемії. *Фітотерапія. Часопис*, 1, 68–76, doi: <https://doi.org/10.32782/2522-9680-2026-1-68>

ДОСЛІДЖЕННЯ ЕФЕКТИВНОСТІ СПОЛУКИ НАТРІЙ 2-((4-ФЕНІЛ-5-(ТІОФЕН-3-ІЛМЕТИЛ)-1,2,4-ТРИАЗОЛ-3-ІЛ)ТІО)ЕТАНОАТ ПРИ ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНІЙ ГІПЕРЛІПІДЕМІЇ

Актуальність. Сучасна стратегія лікування дисліпідемії потребує пошуку лікарських засобів із плейотропними ефектами, здатними корегувати не лише ліпідний профіль, але і системне запалення, оксидативний стрес та мітохондріальну

дисфункцію. Похідні 1,2,4-триазолу є перспективними мультимодальними фармакофорами для створення кардіопротекторів з високою біодоступністю та низькою токсичністю.

Мета дослідження – оцінити вплив оригінальної сполуки-лідера (натрію 2-((4-феніл-5-(тіофен-3-ілметил)-1,2,4-триазол-3-іл)тіо)етаноату) на функціональний стан мітохондрій та показники нітрозативно-окисативного стресу у серці щурів у разі експериментальної гіперліпідемії.

Матеріали та методи дослідження. Експериментальну гіперліпідемію моделювали на 20 білих нелінійних щурах введенням холестерину та ергокальциферолу. Об'єктом дослідження були мітохондріальна та цитозольна фракції гомогенату серця. Визначали активність НАД-залежної малатдегідрогенази (НАД-МДГ), сукцинатдегідрогенази (СДГ), цитозольної глутатіонпероксидази (ГПО), рівень нітротирозину (методом ІФА) та ступінь відкриття гігантських мітохондріальних пор (МП). Препаратом порівняння слугував аторвастатин.

Результати досліджень. Встановлено, що експериментальна гіперліпідемія призводить до розвитку мітохондріальної дисфункції: зростання рівня відкриття МП на 294,74% та пригнічення активності НАД-МДГ і СДГ на 57,83% та 51,04% відповідно. Зафіксовано активацію нітрозативного стресу (збільшення рівня нітротирозину на 420,82%) на тлі виснаження антиоксидантного захисту (зниження ГПО на 47,05%). Введення сполуки 2.28 сприяло вираженій стабілізації мітохондріальних мембран (зниження відкриття МП на 86,36%) та відновленню енергетичного обміну через активацію НАД-МДГ (на 232,50%) та СДГ (на 156,38%). Сполука 2.28 ефективно пригнічувала нітрозативний стрес, знижуючи рівень нітротирозину на 80,34% до рівня інтактної групи, та відновлювала активність ГПО (збільшення на 144,02%), вірогідно переважаючи за цими показниками аторвастатин.

Висновки. Досліджувана сполука натрій 2-((4-феніл-5-(тіофен-3-ілметил)-1,2,4-триазол-3-іл)тіо)етаноат виявляє потужну мітохондріотропну, енергопротекторну та антиоксидантну дію в умовах експериментальної гіперліпідемії. Завдяки здатності запобігати відкриттю мітохондріальної пори та активувати ферменти циклу трикарбонових кислот така сполука є перспективною для подальшої розробки як засіб патогенетичної терапії атеросклерозу, що за силою плейотропних ефектів не поступається аторвастатину.

Ключові слова: 1,2,4-триазол, експериментальна гіперліпідемія, антиоксидантна дія, кардіопротекторна дія, мітохондріальна дисфункція, нітрозативний стрес.

Ivan BILAY

Doctor of Medical Sciences, Professor, Head of the Department of Clinical Pharmacy, Pharmacotherapy, Pharmacognosy and Pharmaceutical Chemistry, Zaporizhzhia State Medical and Pharmaceutical University, Marii Prymachenko blvd., 26, Zaporizhzhia, Ukraine, 69035

(belay250455@gmail.com)

ORCID: 0000-0002-7574-4093

SCOPUS: 36862903200

Volodymyr DARIY

Doctor of Medical Sciences, Professor, Professor at the Department of Neurology, Zaporizhzhia State Medical and Pharmaceutical University, Marii Prymachenko blvd., 26, Zaporizhzhia, Ukraine, 69035

ORCID: 0000-0001-9074-6911

SCOPUS: 57209686805

Anastasia KHILKOVETS

Doctor of Philosophy, Associate Professor at the Department of Clinical Pharmacy, Pharmacotherapy, Pharmacognosy and Pharmaceutical Chemistry, Zaporizhzhia State Medical and Pharmaceutical University, Marii Prymachenko blvd., 26, Zaporizhzhia, Ukraine, 69035(nastia010792@ukr.net)

ORCID: 0000-0001-7401-9458

SCOPUS: 58155712800

Iryna DUYUN

PhD, Senior Lecturer at the Department of Clinical Pharmacy, Pharmacotherapy, Pharmacognosy and Pharmaceutical Chemistry, Zaporizhzhia State Medical and Pharmaceutical University, Marii Prymachenko blvd., 26, Zaporizhzhia, Ukraine, 69035 (duyun77@ukr.net)

ORCID: 0000-0003-1134-2543

SCOPUS: 58971307300

Andrii BILAY

Candidate of Medical Science, Associate Professor, Associate Professor at the Department of Faculty Surgery, Zaporizhzhia State Medical and Pharmaceutical University, Marii Prymachenko blvd., 26, Zaporizhzhia, Ukraine, 69035 (doc220787@gmail.com)

ORCID: 0000-0003-0938-6299

Oleksandr VERETELNYK

Candidate of Medical Sciences, Associate Professor, Associate Professor at the Department of Dermatovenereology and Aesthetic Medicine, Zaporizhzhia State Medical and Pharmaceutical University, Marii Prymachenko blvd., 26, Zaporizhzhia, Ukraine, 69035(oleksandrveretelnykdermatology@gmail.com)

ORCID: 0000-0003-2433-717X

Mykola KRASKO

Candidate of Medical Sciences, Associate Professor, Associate Professor at the Department of Clinical Pharmacology, Pharmacy, Pharmacotherapy and Cosmetology, Zaporizhzhia State Medical and Pharmaceutical University, Marii Prymachenko blvd., 26, Zaporizhzhia, Ukraine, 69035

ORCID: 0000-0002-3171-0414

SCOPUS: 58538181000

Andrii OSTAPENKO

Candidate of Pharmaceutical Sciences, Associate Professor, Associate Professor at the Department of Laboratory Medicine, Zaporizhzhia State Medical and Pharmaceutical University, Marii Prymachenko blvd., 26, Zaporizhzhia, Ukraine, 69035

ORCID: 0009-0007-5851-2542

Valerii DEMCHENKO

Candidate of Pharmaceutical Sciences, Associate Professor, Associate Professor at the Department of Pharmaceutical Management and Economics, Zaporizhzhia State Medical and Pharmaceutical University, Marii Prymachenko blvd., 26, Zaporizhzhia, Ukraine, 69035

ORCID: 0000-0001-5142-6296

SCOPUS: 7005377218

To cite this article: Bilai I., Daryi V., Khilkovets A., Duyun I., Bilai A., Veretelnyk O., Krasko M., Ostapenko A., Demchenko V. (2026). Doslidzhennia efektyvnosti spoluky natrii 2-((4-fenil-5-(tiofen-3-ilmetyl)-1,2,4-triazol-3-il)tio)etanoat pry eksperymentalnii hiperlipidemii [Investigation of the efficacy of sodium 2-((4-phenyl-5-(thiophen-3-ylmethyl)-4h-1,2,4-triazol-3-yl)thio)acetate in experimental hyperlipidemia]. *Fitoterapiia. Chasopys – Phytotherapy. Journal*, 1, 68–76, doi: <https://doi.org/10.32782/2522-9680-2026-1-68>

INVESTIGATION OF THE EFFICACY OF SODIUM 2-((4-PHENYL-5-(THIOPHEN-3-YLMETHYL)-4H-1,2,4-TRIAZOL-3-YL)THIO)ACETATE IN EXPERIMENTAL HYPERLIPIDEMIA

Topicality. Modern treatment strategies for dyslipidemia require the search for drugs with pleiotropic effects capable of correcting not only the lipid profile but also systemic inflammation, oxidative stress, and mitochondrial dysfunction. 1,2,4-triazole derivatives are promising multimodal pharmacophores for developing cardioprotective agents with high bioavailability and low toxicity.

The aim of the study – to evaluate the effect of the original lead compound, sodium 2-((4-phenyl-5-(thiophen-3-ylmethyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)thio)acetate, on mitochondrial functional state and markers of nitrosative-oxidative stress in the rat heart under experimental hyperlipidemia.

Research methods. Experimental hyperlipidemia was induced in 20 white outbred rats by the administration of cholesterol and ergocalciferol. The mitochondrial and cytosolic fractions of heart homogenate were the objects of the study. The activities of NAD-dependent malate dehydrogenase (NAD-MDH), succinate dehydrogenase (SDH), and cytosolic glutathione peroxidase (GPx) were determined. The levels of nitrotyrosine (via ELISA) and the mitochondrial permeability transition pore (mPTP) opening degree were also measured. Atorvastatin served as the reference drug.

Research results. It was established that experimental hyperlipidemia leads to the development of mitochondrial dysfunction, characterized by a 294.74% increase in mPTP opening and inhibition of NAD-MDH and SDH activities by 57.83% and 51.04%, respectively. Activation of nitrosative stress was recorded (a 420.82% increase in nitrotyrosine levels) against the background of exhausted antioxidant defense (a 47.05% decrease in GPx). The administration of Compound 2.28 promoted significant stabilization of mitochondrial membranes (an 86.36% reduction in mPTP opening) and restoration of energy metabolism through the activation of NAD-MDH (by 232.50%) and SDH (by 156.38%). Compound 2.28 effectively suppressed nitrosative stress, reducing nitrotyrosine levels by 80.34% to the level of the intact group, and restored GPx activity (a 144.02% increase), significantly outperforming atorvastatin in these parameters.

Conclusions. The studied compound, sodium 2-((4-phenyl-5-(thiophen-3-ylmethyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)thio)acetate, exhibits potent mitochondriotropic, energy-protective, and antioxidant effects under experimental hyperlipidemia. Due to its ability to prevent mPTP opening and activate tricarboxylic acid cycle enzymes, this compound is promising for further development as a pathogenetic therapy for atherosclerosis, showing pleiotropic effects comparable or superior to those of atorvastatin.

Key words: 1,2,4-triazole, experimental hyperlipidemia, antioxidant activity, cardioprotective effect, mitochondrial dysfunction, nitrosative stress.

Актуальність. Сучасна стратегія фармакотерапії дисліпідемічних станів виходить далеко за межі ізольованої корекції показників ліпідного обміну, оскільки клінічний досвід підтверджує, що лише

зниження рівня холестерину не здатне повністю нівелювати ризики розвитку кардіоваскулярних катастроф (Казимирко та ін., 2022). Гіперліпідемія ініціює складний каскад патохімічних реакцій, які

охоплюють активацію системного запалення, оксидативний стрес та глибоку ендотеліальну дисфункцію, що у сукупності зумовлює необхідність пошуку лікарських засобів з вираженими плейотропними ефектами (Libby, 2021). Здатність потенційного препарату одночасно впливати на декілька ланок патогенезу – від стабілізації судинної стінки до оптимізації внутрішньоклітинного метаболізму – є критично важливою умовою для забезпечення ефективної органопротекції. У цьому аспекті особливу увагу дослідників привертають похідні 1,2,4-триазолу, які завдяки своїй унікальній хімічній структурі, високій біодоступності та здатності до формування стійких зв'язків з біологічними мішенями розглядаються як перспективні мультимодальні фармакофори (Belenichev et al., 2022; Popazova et al., 2025; Karpun et al., 2023). Така гетероциклічна система дозволяє моделювати сполуки з низькою токсичністю (Khilkovets, & Bilai, 2023) та широким спектром біологічної активності, зокрема, антиоксидантною та кардіопротекторною.

Попередніми етапами нашої роботи було встановлено, що оригінальна сполука – сіль натрію 2-((4-феніл-5-(тіофен-3-ілметил)-1,2,4-триазол-3-іл)тіо)етаноату суттєво впливає на маркери ендотеліальної дисфункції, зокрема, сприяє нормалізації експресії ендотеліальної NO-синтази (eNOS) та зниженню рівня D-димеру, а також проявляє протизапальну та міокардіопротекторну дію, що підтверджується зменшенням концентрації C-реактивного білка та активності МВ-фракції креатинфосфокінази (Bilal, Khilkovets et al., 2025; Хільковець, (2024). Проте з огляду на системний характер метаболічних порушень у разі гіперліпідемії виникає необхідність поглибленого вивчення механізмів дії такої сполуки на рівні клітинних органел, зокрема мітохондрій, які є первинними мішенями ішемічного та ліпідного ушкодження. Важливість дослідження функціонального стану мітохондріальної пори (МП) зумовлена її ключовою роллю у збереженні цілісності клітини, адже запобігання неконтрольованому відкриттю пори дозволяє уникнути падіння мембранного потенціалу та запуску апоптотичних каскадів. Паралельно з цим оцінка активності мітохондріальних дегідрогеназ, таких як малатдегідрогеназа (НАД-МДГ) та сукцинатдегідрогеназа (СДГ), дає змогу визначити здатність сполуки підтримувати інтенсивність аеробного дихання та функціонування циклу трикарбонових кислот в умовах метаболічного стресу. Оскільки гіперліпідемія неминуче супроводжується інтенсифікацією вільнорадикальних процесів, не менш важливим є аналіз стану антиоксидантного захисту за актив-

ністю цитозольної глутатіонпероксидази (ГПО), яка відповідає за елімінацію токсичних гідропероксидів. Крім того, визначення рівня нітротирозину як специфічного і стабільного маркера нітрозативного стресу дозволяє оцінити ступінь реального ушкодження білкових структур активними формами азоту.

Мета дослідження полягала в оцінці впливу натрію 2-((4-феніл-5-(тіофен-3-ілметил)-1,2,4-триазол-3-іл)тіо)етаноату на функціональний стан мітохондрій та показники нітрозативно-оксидативного стресу у разі експериментальної гіперліпідемії.

Матеріали та методи дослідження. Дослідження біологічної активності сполуки-лідера натрію 2-((4-феніл-5-(тіофен-3-ілметил)-1,2,4-триазол-3-іл)тіо)етаноат здійснювали на базі Навчально-наукового медико-лабораторного центру з віварієм Запорізького державного медико-фармацевтичного університету. Зазначений центр атестований Державним експертним центром МОЗ України (свідоцтво № 181/23), що підтверджує його технічну компетентність, відповідність критеріям оцінювання та спроможність проводити лабораторні вимірювання у сфері законодавчо регульованої метрології. Методологічне забезпечення та аналіз результатів здійснювали на кафедрі клінічної фармації, фармакотерапії, фармакогнозії та фармацевтичної хімії під керівництвом доктора медичних наук, професора І.М. Білая та доктора біологічних наук, професора І.Ф. Беленічева, завідувача кафедри фармакології та медичної рецептури з курсом нормальної фізіології. Експериментальну частину було реалізовано на 20 білих нелінійних щурах масою 160–310 г, отриманих із розплідника Інституту фармакології та токсикології АМН України. Перед початком експериментальних досліджень тварини проходили двотижневий адаптаційний карантин. Під час досліджень щурів утримували у стандартних умовах віварію (температурний режим 18–24°C, вологість повітря 50–60%, природна інверсія світлового циклу «день–ніч») за сталого режиму харчування та напування, що повністю відповідало «Положенням про використання тварин у біомедичних дослідженнях», «Правилам доклінічної оцінки безпеки лікарських засобів (GLP)», методичним рекомендаціям ДФЦ МОЗ України та з урахуванням «Загальних етичних принципів експериментів на тваринах», узгоджених з положеннями «Європейської конвенції про захист хребетних тварин», ухвалою Першого національного конгресу з біоетики та вимогами комісії з біоетики ЗДМФУ. Евтаназію здійснювали відповідно до методичних рекомендацій щодо виведення тварин з експерименту.

Після завершення експериментального етапу та евтаназії тварин для подальшого аналізу, окрім сироватки крові, вилучали серця. Органи піддавали ретельному очищенню: промивали, видаляли жирову та сполучну тканини, висікали судини та звільняли внутрішні порожнини від згустків крові з наступним повторним промиванням. Наступним кроком тканини подрібнювали та гомогенізували за температури $+2^{\circ}\text{C}$ у десятикратному об'ємі середовища виділення, до складу якого входили сахароза (250 ммоль), трис- HCl -буфер (20 ммоль) та ЕДТА-1 (рН 7,4). Мітохондріальну фракцію виділяли методом диференціального центрифугування за температури $+4^{\circ}\text{C}$ з використанням рефрижераторної центрифуги Sigma 3-30k (Німеччина). Початкове центрифугування для видалення великих клітинних фрагментів тривало 7 хв. при 1000g, після чого отриманий супернатант повторно центрифугували протягом 20 хв. при 17000g. Осад мітохондрій піддавали очищенню шляхом ресуспендування у середовищі виділення з додаванням бичачого сироваткового альбуміну (0,5 мг/мл) та повторного осадження (10 хвилин при 17000g). Отриману суспензію мітохондрій (з концентрацією білка 40–60 мг/мл) зберігали в низькотемпературному лабораторному холодильнику Innova C585.

Для оцінки інтенсивності NO -залежного оксидативного стресу та функціонального стану тіол-дисульфідної системи визначали рівень нітротирозину в тканинах серця методом твердофазного імуноферментного аналізу. У роботі використовували діагностичні набори NITROTYROSINE ELISA KIT HK 501 (Nucult Biotech, США), а вимірювання проводили на мікропланшетному рідері Sirio-S (seac Radim Company, Італія) (Belenichev I.F., 2024). Активність НАД-залежної малатдегідрогенази (МДГ) у мітохондріальній фракції аналізували спектрофотометрично, базуючись на тому, що процес окиснення малату супроводжується відновленням НАД⁺ до НАДН (Belenichev, 2024). Така реакція є завершальним етапом циклу трикарбонових кислот, що забезпечує постачання відновлених еквівалентів у дихальний ланцюг. У присутності МДГ та гідрозин-гліцинового буфера, який зв'язує щавлевооцтову кислоту для повного завершення реакції, кількість утвореного НАДН є еквімолярною кількості окисненого малату, що реєстрували за приростом адсорбції при 340 нм.

Рівень активності сукцинатдегідрогенази (СДГ) також визначали спектрофотометричним методом (Belenichev, 2024). Принцип аналізу полягав у здатності бурштинової кислоти під дією СДГ віднов-

лювати жовтий гексаціанофероат (III) калію до безбарвного гексаціанофероату (II) калію. Розрахунок кількості відновленого субстрату здійснювали за різницею екстинцій з використанням калібрувальної кривої (діапазон 100–1000 мкг речовини у 4 мл розчину); результати виражали у нмолях сукцинату/хв на 1 мг білку.

Оцінку активності глутатіонпероксидази (ГПО) проводили у тесті з гідроперекисом трет-бутилу та відновленим глутатіоном. Про активність ферменту судили за швидкістю зниження вмісту відновленого глутатіону, залишок якого визначали за інтенсивністю забарвлення з натрій нітропрусидом у разі довжини хвилі 540 нм.

Додатково вивчали стан бар'єрної функції мітохондріальних мембран через реєстрацію процесу відкриття гігантських мітохондріальних пор (МП), що є системним маркером мітохондріальної дисфункції. Дослідження проводили в інкубаційній суміші із суспензією мітохондрій (0,5–1,0 мг білку/мл) за $+25^{\circ}\text{C}$. Після ініціації процесу циклоспорином-А (0,5 мл) та експозиції протягом 25 хв. за постійного перемішування, відкриття МП фіксували спектрофотометрично за зниженням показника світлопоглинання при 540 нм (Belenichev, 2024). Загальну концентрацію білка в усіх пробах оцінювали за методом Бредфорда. Весь комплекс спектрофотометричних досліджень було виконано на приладі Libra S 32 PC (Велика Британія).

Результати дослідження. Аналіз функціонального стану мітохондрій серця щурів у разі моделюваної гіперліпідемії виявив глибокі порушення енергетичного метаболізму та розвиток мітохондріальної дисфункції. Встановлено, що патологічний стан супроводжувався дестабілізацією мітохондріальних мембран, що виражалося у значному зростанні рівня відкриття гігантських мітохондріальних пор (МП) на 294,74% ($p < 0,05$) порівняно з інтактною групою. Паралельно з цим спостерігалось істотне пригнічення ключових ферментів циклу трикарбонових кислот (ЦТК) та дихального ланцюга. Зокрема, активність НАД-залежної малатдегідрогенази (НАД-МДГ) знизилася на 57,83% ($p < 0,05$), що свідчить про порушення малат-аспартатного човникового механізму транспорту відновлених еквівалентів. Також зафіксовано падіння активності сукцинатдегідрогенази (СДГ) на 51,04% ($p < 0,05$), що вказує на гальмування аеробного окиснення на рівні 6-ї стадії ЦТК та порушення перенесення електронів від сукцинату до убіхінону.

Оксидативний та нітрозуючий стрес відігравали провідну роль у патогенезі ураження тканин серця.

У разі гіперліпідемії найбільш радикально зростав рівень нітротирозину – на 420,82% ($p < 0,05$), що є прямим підтвердженням інтенсифікації нітрозуючих процесів. Одночасно спостерігалось виснаження антиоксидантного захисту: активність цитозольної глутатіонпероксидази (ГПО) зменшилася на 47,05% ($p < 0,05$). Таке пригнічення тиол-дисульфідної системи та зниження редокс-гомеостазу клітин сприяло окиснювальній модифікації білків і подальшій активації відкриття МП.

Введення натрію 2-((4-феніл-5-(тіофен-3-ілметил)-1,2,4-триазол-3-іл)тіо)етаноату продемонструвало виражений корегувальний вплив на мітохондріальну функцію та антиоксидантний статус, що за багатьма параметрами перевищувало ефект препарату порівняння – аторвастатину. Застосування цієї сполуки призвело до стабілізації мітохондріальних мембран, що підтверджувалося зниженням рівня відкриття МП на 86,36% ($p < 0,05$), тоді як у групі аторвастатину цей показник знизився на 81,28% ($p < 0,05$). Така динаміка вказує на зменшення енергодефіциту та обмеження продукції активних форм кисню мітохондріями.

Особливої уваги заслуговує здатність досліджуваної сполуки відновлювати ферментативну активність ЦТК. Під впливом випробуваної сполуки активність мітохондріальної НАД-залежної МДГ зросла на 232,50% ($p < 0,05$), значно випереджаючи аторвастатин (156,43%, ($p < 0,05$)). Аналогічна тенденція спостерігалась і щодо СДГ: її активність підвищилася на 156,38% ($p < 0,05$), що вірогідно перевищувало результати групи аторвастатину (115,99%, ($p < 0,05$)) та навіть рівень інтактних тварин. Це свід-

чить про інтенсифікацію аеробного метаболізму та відновлення енергетичного потенціалу міокарда.

Плейотропні ефекти натрій 2-((4-феніл-5-(тіофен-3-ілметил)-1,2,4-триазол-3-іл)тіо)етаноат також реалізувалися через потужний антиоксидантний вплив. Активність ГПО під дією сполуки збільшилася на 144,02% ($p < 0,05$), що забезпечило надійну стабілізацію редокс-статусу клітин, тоді як аторвастатин продемонстрував помірне збільшення (93,75%, ($p < 0,05$)) до рівня норми. Кінцевим результатом активації антиоксидантних ферментів стало ефективне гальмування нітрозуючого стресу: рівень цитозольного нітротирозину знизився на 80,34% ($p < 0,05$), досягнувши значень інтактної групи ($0,77 \pm 0,05$ нг/мл). Аторвастатин за силою антиоксидантної дії достовірно поступався, забезпечивши зниження показника лише на 52,91% ($p < 0,05$).

Таким чином, отримані результати свідчать, що сполука натрій 2-((4-феніл-5-(тіофен-3-ілметил)-1,2,4-триазол-3-іл)тіо)етаноат володіє комплексним механізмом дії, спрямованим на суміжні ланки атерогенезу. Завдяки поєднанню антиоксидантних, антинітрозуючих та мітохондріотропних властивостей вона ефективно усуває мітохондріальну дисфункцію, активує ферменти ЦТК та відновлює редокс-гомеостаз, переважаючи за цими плейотропними ефектами препарат порівняння аторвастатин (табл.).

Обговорення. Отримані результати підтверджують, що експериментальна гіперліпідемія ініціює каскад метаболічних порушень, центральне місце в яких посідає мітохондріальна дисфункція. Зростання показника відкриття мітохондріальної пори (МП) на

Таблиця

Вплив сполуки натрій 2-((4-феніл-5-(тіофен-3-ілметил)-1,2,4-триазол-3-іл)тіо)етаноат на плейотропні ефекти у гомогенаті серця щурів на експериментальну гіперліпідемію

Сполука, група	Відкриття МП, ΔЕ 540 нм	НАД-МДГ (мітохондріаль-на), мкмоль/мг білка/хв	СДГ (мітохондріальна), нмоль/мг білка/хв	ГПО (цитозольна), мкмоль/хв/г білка	Нітротирозин, (цитозольна), нг/мл
Інтактна група, $M \pm m$	$0,10 \pm 0,01$	$1,33 \pm 0,05$	$4,42 \pm 0,19$	$64,44 \pm 1,87$	$0,76 \pm 0,04$
Контрольна група, $M \pm m$, Δ%, р	$0,39 \pm 0,03$ +294,74% $p < 0,05$	$0,56 \pm 0,05$ -57,83% $p < 0,05$	$2,16 \pm 0,05$ -51,04% $p < 0,05$	$34,12 \pm 1,05$ -47,05% $p < 0,05$	$3,94 \pm 0,06$ +420,82% $p < 0,05$
Аторвас-татин, $M \pm m$, Δ%	$0,073 \pm 0,008^*$ -81,28% $p < 0,05$	$1,44 \pm 0,13^*$ + 156,43% $p > 0,05$	$4,67 \pm 0,25^*$ + 115,99% $p > 0,05$	$66,11 \pm 2,67^*$ + 93,75% $p > 0,05$	$1,85 \pm 0,25^*$ -52,91% $p < 0,05$
Сполука 2.28, $M \pm m$, Δ%	$0,053 \pm 0,005^*$ -86,36% $p < 0,05$	$1,86 \pm 0,03^{**}$ +232,50% $p < 0,05$	$5,55 \pm 0,15^{**}$ +156,38% $p < 0,05$	$83,26 \pm 3,59^{**}$ +144,02% $p < 0,05$	$0,77 \pm 0,05^{**}$ -80,34% $p > 0,05$

Примітки: $p < 0,05$ – достовірність щодо інтактної групи; * – достовірність щодо контрольної групи; ** – достовірність щодо аторвастатину.

294,74% свідчить про критичну дестабілізацію внутрішньої мембрани органел. Згідно із сучасними уявленнями, неконтрольоване формування пори є фінальним етапом метаболічного стресу, що призводить до падіння мембранного потенціалу та ініціації мітохондріального шляху апоптозу кардіоміоцитів (Bernardi, Gerle, 2023; Sies, Belousov, 2020). Ключовим тригером дисфункції в нашому дослідженні виступає нітрозативний стрес. Екстремальне зростання рівня нітритрози (на 420,82%) є маркером надлишкової генерації пероксинітриту (ONOO^-). Останній виступає потужним біологічним окисником, що викликає нітрування та окиснювальну модифікацію білків-переносників електрон-транспортного ланцюга та ферментів циклу трикарбонових кислот (ЦТК), що безпосередньо інактивує їх (Radi, 2022; Cadenas, 2020). Це підтверджується виявленим нами пригніченням активності НАД-МДГ (на 57,83%) та СДГ (на 51,04%). Інактивація СДГ є особливо критичною, оскільки цей фермент є стратегічним вузлом, що інтегрує цикл Кребса безпосередньо в дихальний ланцюг, а його супресія посилює енергодефіцит та генерацію вторинних радикалів (Spinelli, Naigis, 2020; Vajda, Malyala, 2024). Застосування сполуки натрій 2-((4-феніл-5-(тіофен-3-ілметил)-1,2,4-триазол-3-іл)тіо)етаноат, продемонструвало виражену здатність до фармакологічної корекції цих порушень. Стабілізація мітохондріальної мембрани (зниження відкриття МП на 86,36%) під впливом досліджуваної речовини реалізувалася через відновлення антиоксидантного гомеостазу. Збільшення активності ГПО на 144,02% забезпечує ефективну елімінацію гідропероксидів, запобігаючи «окиснювальному вибуху» та пошкодженню компонентів мітохондріальної мембрани (Zorov et al., 2020; Forman, Zhang, 2021). Особливістю дії досліджуваної сполуки є вплив на енергетичний метаболізм. Активація НАД-залежної МДГ на 232,50% свідчила про відновлення роботи малат-аспаратного човника, що було критично важливо для підтримки пулу мітохондріального NADH та стабільного АТФ-синтезу. Одночасне підвищення активності СДГ на 156,38%, вказувало на інтенсифікацію аеробного окиснення, що переважало дію аторвастатину (115,99%) та дозволяло міокарду ефективніше адаптуватися до умов ліпідного навантаження (Belenichev et al., 2022; Vajda, Malyala, 2024). Виражений антиокси-

дантний ефект сполуки натрій 2-((4-феніл-5-(тіофен-3-ілметил)-1,2,4-триазол-3-іл)тіо)етаноат (зниження нітритрози на 80,34% до рівня інтактної групи) можна пояснити синергізмом її ендотеліотропної дії (нормалізація eNOS) та здатності безпосередньо перехоплювати активні форми азоту. Це робить 1,2,4-триазольне ядро перспективною сполукою для створення лікарського засобу з плейотропною дією (Belenichev et al., 2022; Popazova, Belenichev, 2023). Таким чином, досліджувана сполука ефективно перериває патогенетичний ланцюг «гіперліпідемія – оксидативний стрес – мітохондріальна дисфункція», забезпечуючи виражену органопротекцію, та не поступається аторвастатину.

Висновки

1. Модельована експериментальна гіперліпідемія у щурів викликала значну мітохондріальну дисфункцію тканин серця, що характеризувалося дестабілізацією мітохондріальних мембран (зростання рівня відкриття МП на 294,74%), енергетичним дефіцитом внаслідок пригнічення активності ключових дегідрогеназ ЦТК – НАД-МДГ (на 57,83%) та СДГ (на 51,04%), а також розвитком нітрозативно-оксидативного стресу з виразним підвищенням рівня нітритрози (на 420,82%) та пригніченням активності ГПО (на 47,05%).

2. Під впливом досліджуваної сполуки виявлено стабілізацію бар'єрної функції мітохондріальних мембран (зниження рівня відкриття МП на 86,36%) та відновлення редокс-статусу клітин за рахунок зниження рівня нітритрози на 80,34% та збільшення активності ГПО на 144,02%.

3. Досліджувана сполука активувала аеробне окиснення та енергопродукцію в мітохондріях, що підтверджувалося вірогідним підвищенням активності НАД-залежної МДГ на 232,50% та СДГ на 156,38%. Це забезпечує ефективну метаболічну адаптацію міокарда до умов експериментальної дисліпідемії.

4. За силою виявлених плейотропних ефектів сполука натрій 2-((4-феніл-5-(тіофен-3-ілметил)-1,2,4-триазол-3-іл)тіо)етаноат не поступалася препарату порівняння аторвастатину, що дозволяє розглядати її як перспективний лікарський засіб у разі порушень ліпідного обміну.

ЛІТЕРАТУРА

- Казимирко ВК, та ін. Атеросклероз: клітинно-молекулярні механізми розвитку запалення в артеріях (узагальнення проблеми). *Лікарська справа*. 2022;1–2:25–39. DOI: 10.31640/2706-8803-2022-(1-2)-03.
- Libby P. The changing landscape of atherosclerosis. *Nature*. 2021;592(7855):524–533. DOI: 10.1038/s41586-021-03392-8.
- Popazova O, Belenichev I, Bukhtiyarova N, Ryzhenko V, Gorchakova N, Oksenyuk V, Kamyshnyi O. Molecular and Biochemical Mechanisms of Cardiomyopathy Development Following Prenatal Hypoxia-Focus on the NO System. *Antioxidants (Basel)*. 2025 Jun 16;14(6):743. DOI: 10.3390/antiox14060743.

Karpun Ye, Fedotov S, Khilkovets A, et al. An in silico investigation of 1,2,4-triazole derivatives as potential antioxidant agents using molecular docking, MD simulations, MM-PBSA free energy calculations and ADME predictions. *Pharmacia*. 2023;70(1):139–153. DOI: 10.3897/pharmacia.101.e90783.

Khilkovets AV, Bilai IM. Study of acute toxicity of new thiophene-containing derivatives of 1,2,4-triazole. *Zaporozhye Medical Journal*. 2023;25(1):46–49. DOI: 10.14739/2310-1210.2023.1.266318.

Bilai I, Khilkovets A, Bilai A, Veretelnyk O. Дослідження плеїотропних ефектів натрію 2-((4-феніл-5-тіофен-3-ілметил)-1,2,4-тріазол-3-ілтіо) етаноату в умовах експериментальної гіперліпідемії. *Фітотерапія. Часопис*. 2025;2:239–245. DOI: 10.32782/2522-9680-2025-2-239.

Хільковець АВ. Цілеспрямований синтез сполук з гіполіпідемічною активністю в ряді похідних 5-(тіофен-3-ілметил)-4-*R*-1,2,4-тріазол-3-тіолу : дисертація. Запоріжжя. 2024. 195 с.

Belenichev I, Bukhtiyarova N, Ryzhenko V, Makyeyeva L, Morozova O, Oksenykh V, Kamyshnyi O. Methodological Approaches to Experimental Evaluation of Neuroprotective Action of Potential Drugs. *Int J Mol Sci*. 2024 Sep 28;25(19):10475. DOI: 10.3390/ijms251910475.

Belenichev I, Popazova O, Bukhtiyarova N, Savchenko D, Oksenykh V, Kamyshnyi O. Modulating Nitric Oxide: Implications for Cytotoxicity and Cytoprotection. *Antioxidants (Basel)*. 2024 Apr 23;13(5):504. DOI: 10.3390/antiox13050504.

Bernardi P, Gerle C. The mitochondrial permeability transition pore: Focus on V-ATPases and its molecular nature. *FEBS J*. 2023;290(12):3020–32. DOI: 10.1111/febs.16757.

Sies H, Belousov VV. Explaining redox metabolism: Structural and dynamic insights. *Free Radic Biol Med*. 2020;160:1–3. DOI: 10.1016/j.freeradbiomed.2020.08.018.

Radi R. Peroxynitrite, a stealthy biological oxidant. *J Biol Chem*. 2022;298(2):101575. doi: 10.1016/j.jbc.2022.101575.

Cadenas S. ROS and redox signaling in myocardial ischemia-reperfusion injury and cardioprotection. *Free Radic Biol Med*. 2021;162:300–23. DOI: 10.1016/j.freeradbiomed.2020.10.024.

Spinelli JB, Haigis MC. The multifaceted contributions of mitochondria to cellular metabolism. *Nat Cell Biol*. 2020;22(2):130–41. DOI: 10.1038/s41556-020-0465-8.

Zorov DB, Juhaszova M, Sollott SJ. Mitochondrial reactive oxygen species (ROS) and ROS-induced ROS release. *Physiol Rev*. 2020;100(1):15–61. DOI: 10.1152/physrev.00026.2018.

Forman HJ, Zhang H. Targeting oxidative stress in disease: Promise and limitations. *Nat Rev Drug Discov*. 2021;20(9):689–709. DOI: 10.1038/s41573-021-00233-1.

Vajda S, Malyala R. Mitochondrial dehydrogenases as targets for drug discovery in cardiovascular diseases. *Curr Med Chem*. 2024;31(2):215–30. DOI: 10.2174/0929867330666230524142011.

Popazova OO, Belenichev IF. The role of 1,2,4-triazole derivatives in the correction of endothelial dysfunction under conditions of hyperlipidemia. *Pharmacol Rep*. 2023;75(4):890–902.

Belenichev IF, et al. Nitric oxide-dependent mechanism of endothelial dysfunction formation is a promising target link for pharmacological management. *Biopolymers and Cell*. 2022;38(3):145–157. DOI: 10.7124/bc.000A79.

Belenichev IF, Aliyeva OY, Popazova OO, Bukhtiyarova NV. Pleiotropic effects of 1,2,4-triazole derivatives in the treatment of metabolic disorders. *J Pharm Pharmacol*. 2022;74(11):1532–45. DOI: 10.1093/jpp/rgac051.

REFERENCES

Kazymyrko VK, et al. Ateroskleroz: klitynno-molekuliarni mekhanizmy rozvytku zapalennia v arteriakh (uzahalnennia problemy) [Atherosclerosis: cellular and molecular mechanisms of inflammation in arteries (generalization of the problem)]. *Likarska sprava*. 2022;1–2:25–39. DOI: 10.31640/2706-8803-2022-(1-2)-03

Libby P. The changing landscape of atherosclerosis. *Nature*. 2021;592(7855):524–533. DOI: 10.1038/s41586-021-03392-8

Popazova O, Belenichev I, Bukhtiyarova N, Ryzhenko V, Gorchakova N, Oksenykh V, Kamyshnyi O. Molecular and Biochemical Mechanisms of Cardiomyopathy Development Following Prenatal Hypoxia-Focus on the NO System. *Antioxidants (Basel)*. 2025 Jun 16;14(6):743. DOI: 10.3390/antiox14060743

Karpun Ye, Fedotov S, Khilkovets A, et al. An in silico investigation of 1,2,4-triazole derivatives as potential antioxidant agents using molecular docking, MD simulations, MM-PBSA free energy calculations and ADME predictions. *Pharmacia*. 2023;70(1):139–153. DOI: 10.3897/pharmacia.101.e90783

Khilkovets AV, Bilai IM. Study of acute toxicity of new thiophene-containing derivatives of 1,2,4-triazole. *Zaporozhye Medical Journal*. 2023;25(1):46–49. DOI: 10.14739/2310-1210.2023.1.266318

Bilai I, Khilkovets A, Bilai A, Veretelnyk O. Doslidzhennia pleiotropanykh efektiv natriiu 2-((4-fenil-5-tiofen-3-ilmetyl)-1,2,4-tryazol-3-il)tio) etanoatu v umovakh eksperymentalnoi hiperlipidemii [Investigation of the pleiotropic effects of sodium 2-((4-phenyl-5-thiophen-3-ylmethyl)-1,2,4-triazol-3-yl)thio) ethanoate under conditions of experimental hyperlipidemia]. *Fitoterapiia. Chasopys*. 2025;2:239–245. DOI: 10.32782/2522-9680-2025-2-239 [in Ukrainian].

Khilkovets AV. Tsilespryamovanyi syntez spolk z hipolipidemichnoiu aktyvnistiu v riadi pokhidnykh 5-(tiofen-3-ilmetyl)-4-*R*-1,2,4-tryazol-3-tiolu [Targeted synthesis of compounds with hypolipidemic activity in a series of 5-(thiophen-3-ylmethyl)-4-*R*-1,2,4-triazole-3-thiol derivatives]: dissertation. Zaporizhzhia, 2024. 195 p.

Belenichev I, Bukhtiyarova N, Ryzhenko V, Makyeyeva L, Morozova O, Oksenykh V, Kamyshnyi O. Methodological Approaches to Experimental Evaluation of Neuroprotective Action of Potential Drugs. *Int J Mol Sci*. 2024 Sep 28;25(19):10475. DOI: 10.3390/ijms251910475

Belenichev I, Popazova O, Bukhtiyarova N, Savchenko D, Oksenykh V, Kamyshnyi O. Modulating Nitric Oxide: Implications for Cytotoxicity and Cytoprotection. *Antioxidants (Basel)*. 2024 Apr 23;13(5):504. DOI: 10.3390/antiox13050504

- Bernardi P, Gerle C. The mitochondrial permeability transition pore: Focus on V-ATPases and its molecular nature. *FEBS J.* 2023;290(12):3020–32. DOI: 10.1111/febs.16757
- Sies H, Belousov VV. Explaining redox metabolism: Structural and dynamic insights. *Free Radic Biol Med.* 2020;160:1–3. DOI: 10.1016/j.freeradbiomed.2020.08.018
- Radi R. Peroxynitrite, a stealthy biological oxidant. *J Biol Chem.* 2022;298(2):101575. DOI: 10.1016/j.jbc.2022.101575
- Cadenas S. ROS and redox signaling in myocardial ischemia-reperfusion injury and cardioprotection. *Free Radic Biol Med.* 2021;162:300–23. DOI: 10.1016/j.freeradbiomed.2020.10.024
- Spinelli JB, Haigis MC. The multifaceted contributions of mitochondria to cellular metabolism. *Nat Cell Biol.* 2020;22(2):130–41. DOI: 10.1038/s41556-020-0465-8
- Zorov DB, Juhaszova M, Sollott SJ. Mitochondrial reactive oxygen species (ROS) and ROS-induced ROS release. *Physiol Rev.* 2020;100(1):15–61. DOI: 10.1152/physrev.00026.2018
- Forman HJ, Zhang H. Targeting oxidative stress in disease: Promise and limitations. *Nat Rev Drug Discov.* 2021;20(9):689–709. DOI: 10.1038/s41573-021-00233-1
- Vajda S, Malyala R. Mitochondrial dehydrogenases as targets for drug discovery in cardiovascular diseases. *Curr Med Chem.* 2024;31(2):215–30. DOI: 10.2174/0929867330666230524142011
- Popazova OO, Belenichev IF. The role of 1,2,4-triazole derivatives in the correction of endothelial dysfunction under conditions of hyperlipidemia. *Pharmacol Rep.* 2023;75(4):890–902. DOI: 10.1007/s43440-023-00494-0
- Belenichev IF, et al. Nitric oxide-dependent mechanism of endothelial dysfunction formation is a promising target link for pharmacological management. *Biopolymers and Cell.* 2022;38(3):145–157. DOI: 10.7124/bc.000A79
- Belenichev IF, Aliyeva OY, Popazova OO, Bukhtiyarova NV. Pleiotropic effects of 1,2,4-triazole derivatives in the treatment of metabolic disorders. *J Pharm Pharmacol.* 2022;74(11):1532–45. DOI: 10.1093/jpp/rgac051

Дата першого надходження статті до видання: 21.11.2025

Дата прийняття статті до друку після рецензування: 23.02.2026

Дата публікації (оприлюднення) статті: 30.04.2026

Конфлікт інтересів: відсутній.

Внесок авторів:

Білай І.М. – ідея, концепція і дизайн дослідження, коректування статті;

Дарій В.І. – критичний огляд на предмет наявності важливого наукового вмісту;

Хільковець А.В. – збір матеріалу, обробка матеріалу, статистична обробка даних;

Дуюн І.Ф. – участь у написанні та редагуванні тексту;

Білай А.І. – участь у написанні статті;

Веретельник О.В. – участь у написанні статті;

Красько М.П. – участь у написанні та редагуванні тексту;

Остапенко А.О. – участь у написанні та редагуванні тексту;

Демченко В.О. – участь у написанні та редагуванні тексту.

Електронна адреса для листування з авторами: belay250455@gmail.com