

Актуальні питання фармацевтичної і медичної науки та практики



**Науково-практичний
медичний журнал
Запорізького державного
медичного університету**

Видається з квітня 1997 року.
Виходить один раз на 4 місяці.
Свідоцтво про реєстрацію
КВ №21498-11298ПР
від 04.08.2015 р.
Передплатний індекс – 86298.

Атестований

як наукове фахове видання
України категорії «Б», в якому
можуть публікуватися результати
дисертаційних робіт доктора
філософії, доктора та кандидата наук.
Галузь знань – охорона здоров'я (22);
спеціальності: фармація,
промислова фармація – 226,
медицина – 222
(Наказ МОН України
№ 1301 від 15.10.2019 р.)

Журнал включений

до міжнародних
наукометричних баз даних.
Статті, що надходять до журналу,
рецензуються за процедурою
Double-blind.
Електронні копії опублікованих
статей передаються
до Національної бібліотеки
ім. Вернадського для вільного
доступу в режимі on-Line.

Ліцензія Creative Commons



Рекомендовано до друку

Вченою радою ЗДМУ
протокол № 9 від 29.05.2020 р.
Підписано до друку
26.06.2020 р.

Редакція:

Начальник редакційно-видавничого
відділу В.М. Миклашевський
Літературний редактор
О.С. Савеленко
Дизайн і верстка Ю.В. Полупан,
А.М. Писарєва

Адреса редакції і видавця:

69035, Україна, м. Запоріжжя,
пр. Маяковського, 26, ЗДМУ,
e-mail: med.jur@zsmu.zp.ua
<http://pharmed.zsmu.edu.ua>

Віддруковано

у друкарні ТОВ «Х-ПРЕСС»
69068, м. Запоріжжя,
вул. Кругова, 165/18,
тел. (061) 220-42-29.
Свідоцтво про держреєстрацію
АОО №198468 від 01.07.1999 р.
Формат 60x841/8.
© Папір крейдяний, безкислотний,
Умов. друк. арк. 6.
Тираж 200 прим. Зам. № 6/20.

Том 13, № 2(33), травень – серпень 2020 р.

Редакційна колегія

Головний редактор –

д-р фарм. наук, проф. О. І. Панасенко

Заступники головного редактора –

д-р фарм. наук, проф. А. Г. Каплаушенко

д-р мед. наук, проф. С. Я. Доценко

Відповідальний секретар –

д-р фарм. наук, проф. В. В. Парченко

проф. К. В. Александрова (Запоріжжя)

проф. І. Ф. Бєленічев (Запоріжжя)

проф. І. В. Бушуєва (Запоріжжя)

проф. С. О. Васюк (Запоріжжя)

проф. В. А. Візір (Запоріжжя)

проф. О. В. Ганчева (Запоріжжя)

проф. В. В. Гладишев (Запоріжжя)

проф. А. М. Дашевський (Берлін, ФРН)

проф. Л. В. Деримедвідь (Харків)

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

проф. Є. Г. Книш (Запоріжжя)

проф. С. І. Коваленко (Запоріжжя)

проф. М. Ю. Колесник (Запоріжжя)

проф. О. В. Мазулін (Запоріжжя)

проф. І. А. Мазур (Запоріжжя)

проф. Є. Л. Михалюк (Запоріжжя)

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

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

проф. О. С. Никоненко (Запоріжжя)

д-р мед. наук Джєннєро Паганє (Неаполь, Італія)

проф. М. І. Романенко (Запоріжжя)

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

проф. В. Д. Сиволап (Запоріжжя)

проф. Е. Л. Тарасявічюс (Каунас, Литовська Республіка)

д-р мед. наук Роланд Франкенбергер (Мемфіс, США)

проф. Клєра Шєртєсєвє (Шимкєнт, Рєспубліка Кєзєхєстєн)

Editorial Board

Editor-in-Chief – О. І. Panasenko

Deputy Editor-in-Chief –

A. H. Kaplaushenko

S. Ya. Dotsenko

Executive secretary – V. V. Parchenko

K. V. Aleksandrova (Zaporizhzhia, Ukraine)

I. F. Bielenichev (Zaporizhzhia, Ukraine)

I. V. Bushuieva (Zaporizhzhia, Ukraine)

A. M. Dashevsky (Berlin, Germany)

L. V. Derymedvid (Kharkiv, Ukraine)

Roland Frankenberger (Memphis, USA)

O. V. Hancheva (Zaporizhzhia, Ukraine)

V. V. Hladyshv (Zaporizhzhia, Ukraine)

Ye. H. Knysh (Zaporizhzhia, Ukraine)

M. Yu. Kolesnyk (Zaporizhzhia, Ukraine)

S. I. Kovalenko (Zaporizhzhia, Ukraine)

O. V. Mazulin (Zaporizhzhia, Ukraine)

I. A. Mazur (Zaporizhzhia, Ukraine)

Igor Mucha (Wroclaw, Poland)

Ye. L. Mykhaliuk (Zaporizhzhia, Ukraine)

O. S. Nykonenko (Zaporizhzhia, Ukraine)

Gennaro Pagano (Naple, Italy)

M. I. Romanenko (Zaporizhzhia, Ukraine)

Z. B. Sakipova (Almaty, Kazakhstan)

Clara Shertaeva (Shymkent, Kazakhstan)

V. D. Syvolap (Zaporizhzhia, Ukraine)

E. L. Tarasiavichus (Kaunas, Lithuania)

S. O. Vasiuk (Zaporizhzhia, Ukraine)

V. A. Vizir (Zaporizhzhia, Ukraine)

B. S. Zimenkovskiy (Lviv, Ukraine)

Current issues in pharmacy and medicine: science and practice

Volume 13 No. 2 May – August 2020

Scientific Medical Journal. Established in April 1997
Zaporizhzhia State Medical University

Submit papers are peer-reviewed

Maiakovskiy Avenue, 26,
Zaporizhzhia, 69035,
UKRAINE

e-mail: med.jur@zsmu.zp.ua
<http://pharmed.zsmu.edu.ua>

© Актуальні питання фармацевтичної і медичної науки та практики, 2020



ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

Гоцуля А. С., Книш Є. Г.

Синтез, будова та властивості похідних 7'-((4-аміно-5-тіо-1,2,4-тріазол-3-іл)метил)теофіліну

Гоцуля А. С., Федотов С. О.

Синтез і властивості 5-(((5-аміно-1,3,4-тіадіазол-2-іл)тіо)метил)-4-феніл-1,2,4-тріазол-3-тіону та його деяких S-похідних

Вельчинська О. В.

Синтез нових алкіл похідних N⁽¹⁾-(2'-бромо-1',1'-дифлуоро-2'-хлороетил)урацилу з потенційною протипухлинною активністю

Крицишин-Дилевич А. П.

Синтез і протипухлинна активність 2-ціано-2-(4-оксо-3-фенілтіазолідин-2-іліден)-N-арилацетамідів

Романенко М. І., Іванченко Д. Г., Александрова К. В., Макоїд О. Б.

Синтез і фізико-хімічні властивості 8-амінопохідних 7-м-бромобензил-3-метилксантину

Шепета Ю. Л., Роман О. М., Нектегаєв І. О., Лесик Р. Б.

Синтез і біологічна активність нових роданін-тріазольних кон'югатів із 2-(2,6-дихлорофеніламіно)бензильним фрагментом у молекулах

Юшин І. М., Лозинський А. В., Федусевич О.-М. В., Вовчук О. Я., Лесик Р. Б.

Синтез нових 5-заміщених 2-піразолілтіазол-4-онів як потенційних біологічно активних сполук

Савич А. О., Марчишин С. М., Кравчук Л. О.

Дослідження якісного складу та кількісного вмісту флавоноїдів у зборах антидіабетичних № 3 і № 4 методом ВЕРХ

Марчишин С. М., Будняк Л. І., Івасюк І. М.

Дослідження дубильних речовин у траві та бульбах смикавця їстівного (чуфи) (*Cyperus esculentus* L.) методом ВЕРХ

Одинцова В. М., Панасенко О. І., Корнієвська В. Г., Корнієвський Ю. І., Діденко Д. А.

Хромато-мас-спектрометрична характеристика настоек конюшини лучної та собачої кропиви

Панасенко О. І., Аксьонова І. І., Мозуль В. І., Денисенко О. М., Карпун Є. О., Лісунова О. А.

Хромато-мас-спектроскопічне дослідження хімічного складу українських популяцій маруни щиткової

Кучеренко Л. І., Хромильова О. В., Портна О. О., Ткаченко Г. І.

Щодо підбору оптимальних умов проведення аналізу суміші гліцину з тіотріазоліном методом високоефективної рідинної хроматографії

ORIGINAL RESEARCH

176 Hotsulia A. S., Knysh Ye. H.

Synthesis, structure and properties of 7'-((4-amino-5-thio-1,2,4-triazole-3-yl)methyl)theophylline derivatives

182 Hotsulia A. S., Fedotov S. O.

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

187 Velchynska O. V.

Synthesis of new alkyl derivatives of N⁽¹⁾-(2'-bromo-1',1'-difluoro-2'-chloroethyl)uracil with potential antitumor activity

194 Kryshchyn-Dylevych A. P.

Synthesis and anticancer activity of 2-cyano-2-(4-oxo-3-phenylthiazolidin-2-ylidene)-N-arylacetamides

202 Romanenko M. I., Ivanchenko D. H., Aleksandrova K. V., Makoid O. B.

Synthesis and physical-chemical properties of 8-aminoderivatives of 7-m-bromobenzyl-3-methylxanthine

206 Shepeta Yu. L., Roman O. M., Nektiehaiev I. O., Lesyk R. B.

Synthesis and biological activity of new rhodanine-triazole conjugates with 2-(2,6-dichlorophenylamino)benzyl moiety in the molecules

214 Yushyn I. M., Lozynskyi A. V., Fedusevych O.-M. V., Vovchuk O. Ya., Lesyk R. B.

Synthesis of novel 5-substituted 2-pyrazolylthiazol-4-ones as potential biologically active compounds

219 Savych A. O., Marchyshyn S. M., Kravchuk L. O.

Investigation of the qualitative composition and quantitative content of flavonoids in the herbal antidiabetic collections № 3 and № 4 by the method of HPLC

225 Marchyshyn S. M., Budniak L. I., Ivasiuk I. M.

Investigation of tannins in herb and tubers of the yellow nutgrass (*Cyperus esculentus* L.) (chufa) by HPLC method

230 Odyntsova V. M., Panasenko O. I., Korniiivska V. H., Korniiivskyi Yu. I., D. Didenko D. A.

Chromato-mass spectrometric characteristics of red clover and motherwort tinctures

237 Panasenko O. I., Aksonova I. I., Mozul V. I., Denysenko O. M., Karpun Ye. O., Lisunova O. A.

Chromato-mas-spectroscopic study of the chemical composition of growing in Ukraine *Tanacetum corymbosum* (L.) Sch. Bip. populations

244 Kucherenko L. I., Khromylova O. V., Portna O. O., Tkachenko H. I.

Optimization of glycine and thiotriazoline compound analysis by high-performance liquid chromatography



ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

Солодовник В. А., Гладисhev В. В., Бурлака Б. С., Пухальська І. О.

Дериватографічне вивчення мазі з піроктон оламіном для терапії та профілактики себорейного дерматиту

Бурлака Б. С., Бєленічев І. Ф., Гладисhev В. В., Супрун Е. В., Лисянська Г. П.

Обґрунтування вибору допоміжних речовин для створення інтраназального гелю рецепторного антагоніста інтерлейкіна-1 β (IL-1ra)

Сафонов А. А., Невмивака А. В.

Дослідження актопротекторної активності 2-((5-(2-бромфеніл)-4-заміщених-4H-1,2,4-тріазол-3-іл)тіо)ацетатів

Самура Б. Б., Панасенко М. О.

Вплив протипухлинної терапії на стан кардіогемодинаміки у хворих на множинну мієлому залежно від функції нирок

Поліщук Н. М., Кирик Д. Л., Юрчук І. Є., Філіппова О. М., Ліщенко Т. М., Єгорова С. В.

Біологічні властивості основних збудників гнійно-запальних захворювань у хірургічних хворих Запорізької лікарні швидкої допомоги

Аніщенко М. А.

Основні тенденції сучасного реформування законодавства України у сфері охорони здоров'я

Стеценко Г. С.

Концептуальні засади реформування вітчизняної охорони здоров'я: до питання формулювання принципів

Дорошенко Е. Ю., Ніканоров О. К., Ляхова І. М., Левченко Л. І., Пузік С. Г., Черненко О. Є., Гурєєва А. М., Сазанова І. О.

Фізична терапія спортсменів із діафізарними переломами кісток гомілки після інтрамедулярного остеосинтезу (на матеріалі командних спортивних ігор)

ОГЛЯДИ

Карпенко Ю. В., Панасенко О. І., Книш Є. Г.

Біологічно орієнтований синтез ліків (BIODS) на основі гетерилпохідних 2,5-дизаміщених 1,3,4-оксадіазолів (Частина 1)

ORIGINAL RESEARCH

249 Solodovnyk V. A., Hladyshev V. V., Burlaka B. S., Pukhalska I. O.

Derivatographic study of the ointment with piroctone olamine for therapy and prevention of seborrheic dermatitis

254 Burlaka B. S., Bielenichev I. F., Hladyshev V. V., Suprun E. V., Lysianska H. P.

Selection of excipients for the purpose of creating an intranasal gel of interleukin-1 receptor antagonist β (IL-1ra)

260 Safonov A. A., Nevmyvaka A. V.

Actoprotective activity research of 2-((5-(2-bromophenyl)-4-substituted-4H-1,2,4-triazole-3-yl)thio)acetates

265 Samura B. B., Panasenko M. O.

Antitumor treatment and cardiohemodynamics in patients with multiple myeloma depending on renal function

271 Polishchuk N. M., Kyryk D. L., Yurchuk I. Ye., Filippova O. M., Lishchenko T. M., Yehorova S. V.

Biological properties of the major causes factors of purulently inflammatory diseases of surgical patients in Zaporizhzhia Clinical Hospital of Emergency and Critical Care Medicine

278 Anishchenko M. A.

The main tendencies of the current reform of the Ukrainian legislation in the field of health care

288 Stetsenko H. S.

Conceptual bases for reforming the national health care system: to the formulation of principles

293 Doroshenko E. Yu., Nikanorov O. K., Liakhova I. M., Levchenko L. I., Puzik S. H., Chernenko O. Ye., Hurieieva A. M., Sazanova I. O.

Physical therapy of athletes with diaphysis shin bone fractures after intramedullary osteosynthesis (based on team sports games)

REVIEW

302 Karpenko Yu. V., Panasenko O. I., Knysh Ye. H.

Biologically oriented synthesis of medicines (BIODS) based on heterylpoxid 2,5-disubstituted 1,3,4-oxadiazoles (Part 1)

До уваги авторів!

З 1 липня 2020 року редакційною колегією журналу «Актуальні питання фармацевтичної і медичної науки та практики» затверджено нові вимоги до статей, що надсилаються для публікації.

Ознайомитися з вимогами Ви можете на сайті – <http://pharmed.zsmu.edu.ua/about/submissions>



Actoprotective activity research of 2-((5-(2-bromophenyl)-4-substituted-4*H*-1,2,4-triazole-3-yl)thio)acetates

A. A. Safonov^{B,C,D}, A. V. Nevmyvaka^{A-F}

Zaporizhzhia State Medical University, Ukraine

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

Severe fatigue can occur due to overwork, lack of exercise, depression, insomnia, etc. It should be understood that fatigue, weakness, both emotional and physical, is not a disease. Often, actoprotective substances are used to reduce fatigue. To search for new substances with a different spectrum of pharmacological activity, 1,2,4-triazole derivatives have proven themselves well.

The aim of work was to investigate actoprotective activity among previously synthesized 2-((5-(2-bromophenyl)-4-substituted-4*H*-1,2,4-triazole-3-yl)thio)acetates.

Materials and methods. The compounds used to study pharmacological activity were synthesized at the Department of Natural Sciences for International Students and Toxicological Chemistry ZSMU. White nonlinear rats weighing 200–260 g of 7 animals per group were used to study the actoprotective activity of 2-((5-(2-bromophenyl)-4-substituted-4*H*-1,2,4-triazole-3-yl)thio)acetates. As a method for the study of pharmacological activity was used the method of forced swimming with a load of 10 % by weight of the rat. Statistical results were calculated using Kolmogorov–Smirnov test and Shapiro–Wilk test.

Results. Compounds Ia, Ib, IIb, IIk, IIj had been found to have a moderate actoprotective effect. But none compound had exceeded the comparison drug. Some conclusions were drawn regarding the dependence of “structure – actoprotective effect”: the most active compound was 2-aminoethanol 2-((5-(2-bromophenyl)-4-ethyl-4*H*-1,2,4-triazole-3-yl)thio)acetate (IIj); conversion to 2-((5-(2-bromophenyl)-4-substituted-4*H*-1,2,4-triazole-3-yl)thio)acetate salts and selection as sodium, potassium, or 2-aminoethanol cations was resulted in to increase the actoprotective effect.

Conclusions. As a result, the actoprotective activity of 18 new 2-((5-(2-bromophenyl)-4-substituted-4*H*-1,2,4-triazole-3-yl)thio)acetates was investigated. Some conclusions were drawn regarding the dependence of “structure – actoprotective effect”.

Дослідження актопротекторної активності 2-((5-(2-бромфеніл)-4-заміщених-4*H*-1,2,4-тріазол-3-іл)тіо)ацетатів

A. A. Сафонов, А. В. Невмивака

Сильна втома може виникнути через постійну перевтому, недостатню фізичну активність, депресію, безсоння тощо. Слід розуміти, що втома, слабкість (і емоційна, і фізична) – це не хвороба. Часто для зменшення стомлюваності використовують активізаційні речовини. Для пошуку нових речовин із різним спектром фармакологічної активності зарекомендували себе похідні 1,2,4-тріазолу.

Мета роботи – дослідження актопротекторної активності серед синтезованих раніше 2-((5-(2-бромфеніл)-4-заміщених-4*H*-1,2,4-тріазол-3-іл)тіо)ацетатів.

Матеріали та методи. Сполуки, що використали для вивчення фармакологічної активності, синтезовані на кафедрі природничих дисциплін для іноземних студентів та токсикологічної хімії Запорізького державного медичного університету. Для дослідження актопротекторної активності 2-((5-(2-бромфеніл)-4-заміщених-4*H*-1,2,4-тріазол-3-іл)тіо)ацетатів використовували білих нелінійних щурів вагою 200–260 г, 7 тварин на групу. Для дослідження фармакологічної активності використали метод примусового плавання з навантаженням 10 % від маси щура. Статистичні результати розраховували за допомогою тесту Колмогорова–Смирнова та тесту Шапіро–Уїлка.

Результати. Виявили, що сполуки Ia, Ib, IIb, IIk, IIj мають помірний актопротекторний ефект, але жодна сполука не перевершує препарат порівняння. Зробили кілька висновків щодо залежності «структура – актопротекторна дія»: найактивніша сполука – 2-етаноламоній 2-((5-(2-бромфеніл)-4-етил-4*H*-1,2,4-тріазол-3-іл)тіо)ацетат (IIj); перехід у 2-((5-(2-бромфеніл)-4-заміщені-4*H*-1,2,4-тріазол-3-іл)тіо)ацетатні солі та вибір катіону – натрій, калій або 2-етаноламоній – призводить до посилення актопротекторного ефекту.

ARTICLE INFO



<http://pharmed.zsmu.edu.ua/article/view/207196>

UDC 615.31:547.792:615.27.015.11

DOI: [10.14739/2409-2932.2020.2.207196](https://doi.org/10.14739/2409-2932.2020.2.207196)

Current issues in pharmacy and medicine: science and practice 2020; 13 (2), 260–264

Key words: actoprotective activity, 1,2,4-triazole, acids, salts, heterocyclic compounds.

*E-mail: 8safonov@gmail.com

Received: 03.04.2020 // Revised: 30.04.2020 // Accepted: 06.05.2020

Висновки. В результаті роботи дослідили актопротекторну активність 18 нових 2-((5-(2-бромфеніл)-4-заміщених-4H-1,2,4-тріазол-3-іл)тіо)ацетатів. Зробили висновки щодо залежності «структура – актопротекторний ефект».

Ключові слова: 1,2,4-тріазол, актопротекторна активність, кислоти, солі, гетероциклічні сполуки.

Актуальні питання фармацевтичної і медичної науки та практики. 2020. Т. 13, № 2(33). С. 260–264

Исследование актопротекторной активности 2-((5-(2-бромфенил)-4-замещенных-4H-1,2,4-триазол-3-ил)тио)ацетатов

А. А. Сафонов, А. В. Невмывака

Сильная усталость может возникнуть из-за переутомления, недостатка физических упражнений, депрессии, бессонницы и т. д. Следует понимать, что усталость, слабость (и эмоциональная, и физическая) не являются болезнью. Часто актопротекторные вещества используют для уменьшения усталости. Производные 1,2,4-триазола зарекомендовали себя для поиска новых веществ с широким спектром фармакологической активности.

Цель работы – исследование актопротекторной активности среди ранее синтезированных 2-((5-(2-бромфенил)-4-замещенных-4H-1,2,4-триазол-3-ил)тио)ацетатов.

Материалы и методы. Соединения, использованные для изучения фармакологической активности, синтезированы на кафедре естественных дисциплин для иностранных студентов и токсикологической химии Запорожского государственного медицинского университета. Для изучения актопротекторной активности 2-((5-(2-бромфенил)-4-замещенных-4H-1,2,4-триазол-3-ил)тио)ацетатов использовали белых нелинейных крыс весом 200–260 г, 7 животных на группу. Для исследования фармакологической активности использовали метод принудительного плавания с нагрузкой 10 % от веса крысы. Статистические результаты рассчитаны с использованием теста Колмогорова–Смирнова и теста Шапиро–Уилка.

Результаты. Установлено, что соединения Ia, Ib, IIb, IIIk, IIj имеют умеренный актопротекторный эффект, но ни одно соединение не превышает препарат сравнения. Сделано несколько выводов о зависимости «структура – актопротекторное действие»: самое активное соединение – 2-этаноламмоний 2-((5-(2-бромфенил)-4-этил-4H-1,2,4-триазол-3-ил)тио)ацетат (IIj); переход в 2-((5-(2-бромфенил)-4-замещенные-4H-1,2,4-триазол-3-ил)тио)ацетатные соли и выбор катиона (натрий, калий или 2-этаноламмоний) приводит к усилению актопротекторного эффекта.

Выводы. В результате работы исследована актопротекторная активность 18 новых 2-((5-(2-бромфенил)-4-замещенных-4H-1,2,4-триазол-3-ил)тио)ацетатов. Сделаны выводы о зависимости «структура – актопротекторный эффект».

Ключевые слова: 1,2,4-тріазол, актопротекторна активність, кислоти, солі, гетероциклічні сполуки.

Актуальные вопросы фармацевтической и медицинской науки и практики. 2020. Т. 13, № 2(33). С. 260–264

There are many factors that “depress” our body: bad habits, constant stress, lack of sleep, hormonal failure, and even anemia. It should be understood that fatigue, weakness, both emotional and physical, is not a disease. Severe fatigue can occur due to overwork, lack of exercise, depression, insomnia, etc. Often, actoprotective substances are used to reduce fatigue. To search for new substances with a different spectrum of pharmacological activity, 1,2,4-triazole derivatives have proven themselves well [1–4]. New 2-((5-(2-bromophenyl)-4-substituted-4H-1,2,4-triazole-3-yl)thio)acetates was studied not sufficiently [5–12].

Aim

That's why the aim of this work was to investigate actoprotective activity among previously synthesized 2-((5-(2-bromophenyl)-4-substituted-4H-1,2,4-triazole-3-yl)thio)acetates.

Materials and methods

The compounds used to study pharmacological activity were synthesized at the Department of Natural Sciences for International Students and Toxicological Chemistry, ZSMU [13].

White nonlinear rats weighing 200–260 g of 7 animals per group were used to study the actoprotective activity of 2-((5-(2-bromophenyl)-4-substituted-4H-1,2,4-triazole-3-yl)thio)acetates.

As a method for the study of pharmacological activity was used the method of forced swimming [14] with a load of 10 % by weight of the rat.

Loads were fixed at the base of the tail of the animals. After immersing the animals underwater for 10 seconds, the laboratory rats' swimming time was measured until depletion in seconds. The rats were immersed individually in a large container with a water layer in excess of 60 cm. The water temperature was maintained at 24–27 °C. The tested compounds, as well as the standard of comparison – Riboxin® (manufactured by Kyiv Vitamin Plant) were injected intraperitoneally 20 minutes before the start of immersion of animals at a dose of 100 mg/kg. For comparison, we also used a control group of animals with intraperitoneal injection of saline 20 minutes before immersion.

Gravimetric measurements were performed on laboratory electronic analytical scales model ESJ-200-4(US).

Statistical results were calculated using Kolmogorov–Smirnov test and Shapiro–Wilk test.

Results

As a result, the actoprotective activity of 18 new compounds was investigated. Compounds Ia, Ib, IIb, IIIk, IIj had been found to have an actoprotective effect. But none compound exceeded the comparison drug. Some conclusions have been made regarding the dependence “structure – actoprotective activity”.

Discussion

It should be noted that the most active compound was 2-((5-(2-bromophenyl)-4-methyl-4*H*-1,2,4-triazole-3-yl)thio)acetate acid among 2-((5-(2-bromophenyl)-4-substituted-4*H*-1,2,4-triazole-3-yl)thio)acetate acids (Table 1).

It increase actoprotective activity to 8.27 % compared to control (Table 2).

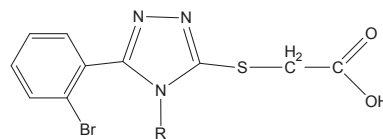
The replacement of the methyl radical with ethyl or phenyl by the fourth position of the 1,2,4-triazole in the 2-((5-(2-bromophenyl)-4-*R*-4*H*-1,2,4-triazole-3-yl)thio)acetate acid molecule resulted in the disappearance and reduction of the actoprotective effect (Fig. 1).

Considering the actoprotective activity of 2-((5-(2-bromophenyl)-4-substituted-4*H*-1,2,4-triazole-3-yl)thio)acetate salts, the compounds IIb, IIk, IIj exhibited actoprotective effect 20.45 %, 13.48 %, 22.88 %, respectively. The most active compound was 2-aminoethanol 2-((5-(2-bromophenyl)-4-ethyl-4*H*-1,2,4-triazole-3-yl)thio)acetate (IIj) (Table 3).

The introduction of the phenyl radical in the fourth position of the 1,2,4-triazole of 2-((5-(2-bromophenyl)-4-substituted-4*H*-1,2,4-triazole-3-yl)thio)acetate salts led to a decrease in the actoprotective effect.

The most active salt among 2-((5-(2-bromophenyl)-4-phenyl-4*H*-1,2,4-triazole-3-yl)thio)acetates was potassium salt. The change cation led to a decrease in actoprotective activity (Table 4).

Table 1. "Structure – activity" dependence between 2-((5-(2-bromophenyl)-4-substituted-4*H*-1,2,4-triazole-3-yl)thio)acetate acids



Substance	R	Effect
la	CH ₃	↑
lb	C ₂ H ₅	↔
lc	C ₆ H ₅	↔

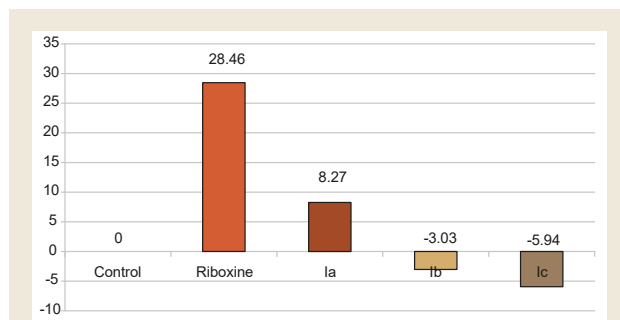


Fig. 1. The actoprotective activity of 2-((5-(2-bromophenyl)-4-substituted-4*H*-1,2,4-triazole-3-yl)thio)acetate acids.

Table 2. The actoprotective activity of 2-((5-(2-bromophenyl)-4-substituted-4*H*-1,2,4-triazole-3-yl)thio)acetate acids

	mean	std	Me	(Q1:Q3)	M ± m	% to mean control	% to Me control	KS-test	Shapiro
Control	245.43	33.69	246	(226.0:251.0)	245.43 ± 2.81	0	0	P < 0.001	P > 0.05
Riboxine	315.28	66.70	292	(278.5:359.5)	315.29 ± 5.56	28.46	18.7	P < 0.001	P > 0.05
la	265.71	109.70	254	(204.0:360.5)	265.71 ± 9.14	8.27	3.25	P < 0.001	P > 0.05
lb	238	80.44	231	(187.5:283.5)	238.0 ± 6.7	-3.03	-6.1	P < 0.001	P > 0.05
lc	230.85	74.10	221	(182.5:273.5)	230.86 ± 6.18	-5.94	-10.16	P < 0.001	P > 0.05

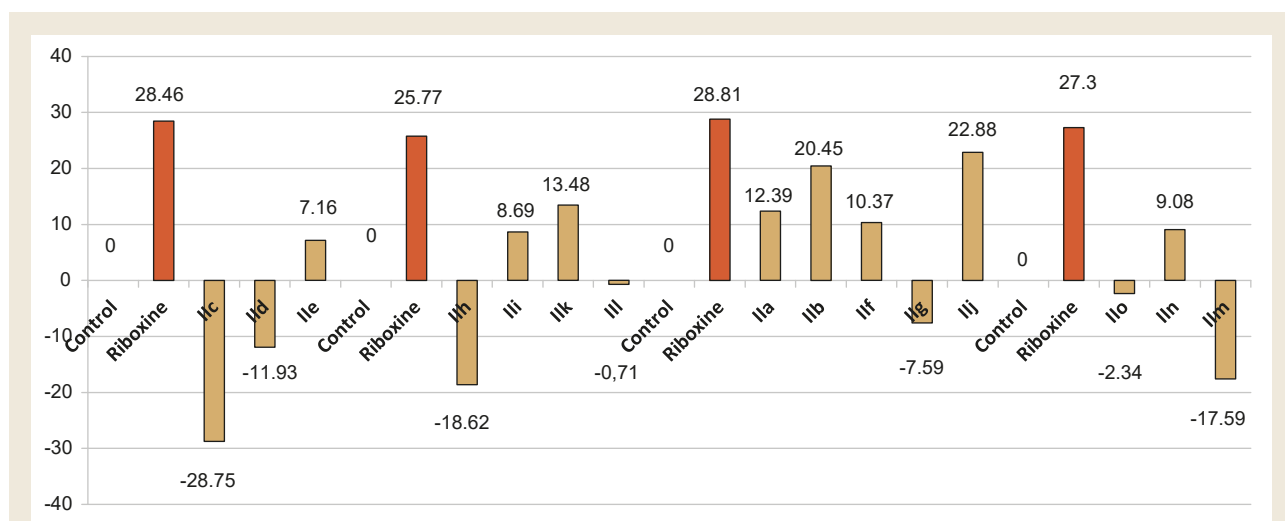
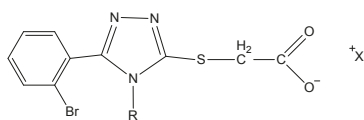


Fig. 2. Actoprotective activity of 2-((5-(2-bromophenyl)-4-substituted-4*H*-1,2,4-triazole-3-yl)thio)acetate salts.

Table 3. "Structure – activity" dependence between 2-((5-(2-bromophenyl)-4-substituted-4H-1,2,4-triazole-3-yl)thio)acetate salts

Substance	R	X	Effect
Ila	CH ₃	K	↑
Ilb	CH ₃	Na	↑↑
Ilc	CH ₃	(CH ₃) ₂ NH	↓
Ild	CH ₃	morpholine	↓
Ile	CH ₃	2-aminoethanol	↑
Ilf	C ₂ H ₅	K	↑
Ilg	C ₂ H ₅	Na	↔
Ilh	C ₂ H ₅	(CH ₃) ₂ NH	↓
Ili	C ₂ H ₅	morpholine	↔
Ilj	C ₂ H ₅	2-aminoethanol	↑↑
Ilk	C ₆ H ₅	K	↑
III	C ₆ H ₅	Na	↔
IIIm	C ₆ H ₅	(CH ₃) ₂ NH	↓
IIIn	C ₆ H ₅	morpholine	↑
IIIo	C ₆ H ₅	2-aminoethanol	↔

Among 2-((5-(2-bromophenyl)-4-methyl-4H-1,2,4-triazole-3-yl)thio)acetates, the most active was compound IIb, which contained sodium cation.

The substitution of sodium cation with potassium cation or 2-aminoethanol resulted in a nearly 2-fold reduction in the actoprotective effect.

The introduction of a cation of morpholine or dimethylammonium into 2-((5-(2-bromophenyl)-4-methyl-4H-1,2,4-triazole-3-yl)thio)acetates molecule resulted in an anti-actoprotective effect (Fig. 2).

As a result of the research, the conversion to 2-((5-(2-bromophenyl)-4-substituted-4H-1,2,4-triazole-3-yl)thio)acetate salts and the selection as cations of sodium, potassium or 2-aminoethanol led to an increase in the actoprotective effect.

Conclusions

As a result, the actoprotective activity of 18 new 2-((5-(2-bromophenyl)-4-substituted-4H-1,2,4-triazole-3-yl)thio)acetates was investigated.

Compounds Ia, Ib, IIb, IIk, IIj had been found to have a moderate actoprotective effect. But none compound exceeded the comparison drug.

Some conclusions were drawn regarding the dependence of "structure – actoprotective effect":

Table 4. The actoprotective activity of 2-((5-(2-bromophenyl)-4-substituted-4H-1,2,4-triazole-3-yl)thio)acetate salts

	mean	std	Me	(Q1:Q3)	M ± m	% to mean control	% to Me control	KS-test	Shapiro
Control	245.43	33.69	246	(226.0:251.0)	245.43 ± 2.81	0	0	P < 0.001	P > 0.05
Riboxine	315.28	66.70	292	(278.5:359.5)	315.29 ± 5.56	28.46	18.7	P < 0.001	P > 0.05
Ilc	174.85	104.42	150	(123.0:168.0)	174.86 ± 8.7	-28.75	-39.02	P < 0.001	P < 0.01
Ild	216.14	105.51	174	(131.5:314.0)	216.14 ± 8.79	-11.93	-29.27	P < 0.001	P > 0.05
Ile	263	136.91	251	(153.5:393.5)	263.0 ± 11.41	7.16	2.03	P < 0.001	P > 0.05
Control	241.71	40.58	240	(218.5:264.0)	241.71 ± 3.38	0	0	P < 0.001	P > 0.05
Riboxine	304	60.76	337	(240.0:353.0)	304.0 ± 5.06	25.77	40.42	P < 0.001	P < 0.05
Ilh	196.71	91.31	209	(114.5:271.5)	196.71 ± 7.61	-18.62	-12.92	P < 0.001	P > 0.05
Ili	262.71	89.47	319	(183.5:322.5)	262.71 ± 7.46	8.69	32.92	P < 0.001	P > 0.05
Ilk	274.28	78.83	295	(214.5:325.5)	274.29 ± 6.57	13.48	22.92	P < 0.001	P > 0.05
III	240	81.65	208	(181.5:305.0)	240.0 ± 6.8	-0.71	-13.33	P < 0.001	P > 0.05
Control	241	52.83	253	(228.0:266.5)	241.0 ± 4.4	0	0	P < 0.001	P > 0.05
Riboxine	310.42	41.69	317	(277.0:348.0)	310.43 ± 3.47	28.81	25.3	P < 0.001	P > 0.05
Ila	270.85	113.67	310	(185.5:356.5)	270.86 ± 9.47	12.39	22.53	P < 0.001	P > 0.05
Ilb	290.28	125.50	302	(216.5:398.5)	290.29 ± 10.46	20.45	19.37	P < 0.001	P > 0.05
Ilf	266	76.04	303	(243.5:313.0)	266.0 ± 6.34	10.37	19.76	P < 0.001	P > 0.05
Ilg	222.71	89.54	202	(165.5:257.0)	222.71 ± 7.46	-7.59	-20.16	P < 0.001	P > 0.05
Ilj	296.14	106.07	340	(228.0:367.0)	296.14 ± 8.84	22.88	34.39	P < 0.001	P > 0.05
Control	250.14	33.78	252	(233.0:258.5)	250.14 ± 2.82	0	0	P < 0.001	P > 0.05
Riboxine	318.42	60.19	312	(283.0:354.0)	318.43 ± 5.02	27.3	23.81	P < 0.001	P > 0.05
Ilo	244.28	77.03	222	(179.0:309.5)	244.29 ± 6.42	-2.34	-11.9	P < 0.001	P > 0.05
IIIn	272.85	82.63	275	(245.0:322.5)	272.86 ± 6.89	9.08	9.13	P < 0.001	P > 0.05
IIIm	206.14	62.37	227	(173.5:241.5)	206.14 ± 5.2	-17.59	-9.92	P < 0.001	P > 0.05

– the most active compound was 2-aminoethanol 2-((5-(2-bromophenyl)-4-ethyl-4H-1,2,4-triazole-3-yl)thio)acetate (IIj)

– conversion to 2-((5-(2-bromophenyl)-4-substituted-4H-1,2,4-triazole-3-yl)thio)acetate salts and selection as sodium, potassium, or 2-aminoethanol cations was resulted in to increase the actoprotective effect.

Funding

The research is carried out within the SRW of Zaporizhzhia State Medical University "Synthesis, physical-chemical and biological properties of 3,4-disubstituted 3(5)-thio-1,2,4-triazole with antioxidant, antihypoxic, antimicrobial, cardio and hepatoprotective activity" state registration number 0118U007143.

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

Конфлікт інтересів: відсутній.

Information about authors:

Safonov A. A., PhD, Associate Professor of the Department of Natural Sciences for Foreign Students and Toxicological Chemistry, Zaporizhzhia State Medical University, Ukraine.

Nevmyvaka A. V., Senior Laboratory Assistant of the Department of Pharmacology, Pharmacognosy and Botany, Zaporizhzhia State Medical University, Ukraine.

Відомості про авторів:

Сафонов А. А., канд. фарм. наук, доцент каф. природничих дисциплін для іноземних студентів та токсикологічної хімії, Запорізький державний медичний університет, Україна.

Невмывака А. В., ст. лаборант каф. фармакології, фармакогнозії та ботаніки, Запорізький державний медичний університет, Україна.

Сведения об авторах:

Сафонов А. А., канд. фарм. наук, доцент каф. естественных дисциплин для иностранных студентов и токсикологической химии, Запорожский государственный медицинский университет, Украина.

Невмывака А. В., ст. лаборант каф. фармакологии, фармакогнозии и ботаники, Запорожский государственный медицинский университет, Украина.

References

- [1] Shcherbak, M. A., Kaplaushenko, A. G., Maletskiy, N. N., & Sharaya, Ye. A. (2014). Issledovaniya po sozdaniyu lekarstvennoi formy na osnove 3-(4-nitrofenil)-5-(nonilsul'fonil)-1,2,4-triazol-4-amina [The research on creation the dosage form based on 3-(4-nitrophenyl)-5-(nonylsulfonyl)-1,2,4-triazol-4-amine]. *Zaporozhye Medical Journal*, (4), 82-85. [in Russian]. <https://doi.org/10.14739/2310-1210.2014.4.27449>
- [2] Kaplaushenko, A. H. (2013). Doslidzhennia zi stvorennia novoho oryhinalnoho vitchyznianoho likarskoho zasobu na osnovi 1,2,4-triazolu [The research of creating a new original domestic drug based on 1,2,4-triazole]. *Naukovyi zhurnal MOZ Ukrainy*, (2), 115-121. [in Ukrainian].
- [3] Shcherbyna, R. O. (2014). Analiz farmakolohichnoi aktyvnosti pokhidnykh 1,2,4-triazolu [Analysis of pharmacological activity of 1,2,4-triazole derivatives]. *Farmatsevtichnyi chasopys*, (4), 145-150. [in Ukrainian].
- [4] Li, Y. S., Tian, H., Zhao, D. S., Hu, D. K., Liu, X. Y., Jin, H. W., Song, G. P., & Cui, Z. N. (2016). Synthesis and bioactivity of pyrazole and triazole derivatives as potential PDE4 inhibitors. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, 26(15), 3632-3635. <https://doi.org/10.1016/j.bmcl.2016.06.002>
- [5] Shcherbyna, R. O., Panasenko, O. I., & Knysh, Ye. H. (2016). Vyvchennia antyoksydantnoi aktyvnosti solei 2-((4-R-3-(morfolinometylen)-4H-1,2,4-triazol-5-il)tio)atsetatnykh kyslot [The studying of antioxidant activity of salts 2-((4-R-3-(morpholinomethylen)-4H-1,2,4-triazole-5-yl)thio)acetic acids]. *Ukrainian Biopharmaceutical Journal*, (1), 37-40. [in Ukrainian].
- [6] Shcherbyna, R. O., Kapelyanovych, Ye. V., Pruhlo, Ye. S., Panasenko, O. I., & Knysh, Ye. H. (2014). Doslidzhennia aktoprotektoinoi aktyvnosti pokhidnykh 4-R-3-(morfolinometylen)-1,2,4-triazol-5-tiolu [The studying of actoprotective action of 4-R-3-(morpholinomethylen)-1,2,4-triazole-5-thiole derivatives]. *Odeskyi medychnyi zhurnal*, (6), 19-22. [in Ukrainian].
- [7] Aksyonova, I. I., Shcherbyna, R. O., Panasenko, O. I., Knysh, Ye. H., & Aksyonov, I. V. (2014). Doslidzhennia ristystymuliuiochoi aktyvnosti pokhidnykh 1,2,4-triazolu na prykladi nasinnia soniashnyka prostoho [The investigation of growth-stimulating activity of derivatives of 1,2,4-triazole on seeds of sunflower simple] *Ukrainian Biopharmaceutical Journal*, (6), 78-82. [in Ukrainian].
- [8] Murty, M. S. R., Ram, K. R., Rao, R. V., Yadav, J. S., Rao, J. V., Pamanji, R., & Velatooru, L. R. (2012). Synthesis of New S-alkylated-3-mercapto-1,2,4-triazole Derivatives Bearing Cyclic Amine Moiety as Potent Anticancer Agents. *Letters in Drug Design & Discovery*, 9(3), 276-281. <https://doi.org/10.2174/157018012799129882>
- [9] Pillai, R. R., Karrouchi, K., Fettach, S., Armakovic, S., Armakovic, S. J., Brik, Y., Taoufik, J., Radi, S., Faouzi, M. E., & Ansar, M. (2019). Synthesis, spectroscopic characterization, reactive properties by DFT calculations, molecular dynamics simulations and biological evaluation of Schiff bases tethered 1,2,4-triazole and pyrazole rings. *Journal of Molecular Structure*, 1177, 47-54. <https://doi.org/10.1016/j.molstruc.2018.09.037>
- [10] Shcherbyna, R. O., Panasenko, O. I., Knysh, Ye. H., & Varynskyi, B. O. (2014). Syntez i fizyko-khimichni vlastyivosti 2-((4-R-3-(morfolinometylen)-4H-1,2,4-triazol-5-il)tio)atsetatnykh kyslot [Synthesis and physical-chemical properties of 2-((4-R-3-(morpholinomethylen)-4H-1,2,4-triazole-5-yl)thio)acetic acid]. *Current Issues in Pharmacy and Medicine: Science and Practice*, (3), 18-21. [in Ukrainian]. <https://doi.org/10.14739/2409-2932.2014.3.30016>
- [11] El-Sherief, H. A. M., Youssif, B. G. M., Bukhari, S. N. A., Abdelazeem, A. H., Abdel-Aziz, M., & Abdel-Rahman, H. M. (2018). Synthesis, anticancer activity and molecular modeling studies of 1,2,4-triazole derivatives as EGFR inhibitors. *European Journal of Medicinal Chemistry*, 156, 774-789. <https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2018.07.024>
- [12] Samelyuk, Yu. H., & Kaplaushenko, A. H. (2015). Hostra toksychnist 5-(2-, 3-, 4-metoksyfenil, (3,4,5-trimetoksyfenil)-)-1,2,4-triazol-3-tioniv ta yikh tiopokhidnykh [Acute toxicity of 5-(2-, 3-, 4-methoxyphenyl, (3,4,5-trimethoxyphenyl)-)-1,2,4-triazole-3-thiones and their thio derivatives]. *Current Issues in Pharmacy and Medicine: Science and Practice*, (3), 57-60. [in Ukrainian]. <https://doi.org/10.14739/2409-2932.2015.3.52660>
- [13] Safonov A. A., Nevmyvaka A. V. (2020). Synthesis of novel 3-(2-bromophenyl)-4-substituted-1H-1,2,4-triazole-5(4H)-thiones derivatives. *Current Issues in Pharmacy and Medicine: Science and Practice*, 13(1), 11-16. <https://doi.org/10.14739/2409-2932.2020.1.198087>
- [14] Stefanov, O. V. (Ed.). (2001). *Doklinichni doslidzhennia likarskykh zasobiv* [Preclinical studies of medicinal products: methodical recommendations]. Kyiv: Avicena. [in Ukrainian].