

Актуальні питання фармацевтичної і медичної науки та практики

Том 12, № 3(31), вересень – грудень 2019 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. Гладішев (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 Джєннарò Паганò (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. Клара Шертаєва (Шимкент, Республіка Казахстан)

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)



**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

ДАК України в галузі фармацевтичних та медичних наук,
(Наказ Міністерства освіти і науки України
№ 1328 від 21.12.2015 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 № 3 від 22.10.2019 р.
Підписано до друку
25.10.2019 р.

Редакція:

Начальник редакційно-видавничого відділу
В.М. Миклашевський
Літературний редактор
О.С. Савеленко
Дизайн і верстка
Ю.В. Полулан

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 60x84/8.
© Папір крейдяний,
безкислотний,
Умов. друк. арк. 6.
Тираж 200 прим. Зам. № 10/19.

Current issues in pharmacy and medicine: science and practice

Volume 12 No. 3 2019

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, 2019



ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

Гоцуля А. С.

Синтез, будова та властивості деяких похідних 5-R-4-феніл-1,2,4-тріазол-3-тіолу

Федотов С. О., Гоцуля А. С.

Синтез і властивості деяких S-похідних 4-феніл-5-((5-феніламіно-1,3,4-тіадіазол-2-ілтіо)метил)-1,2,4-тріазол-3-тіону

Мєдвєдєва К. П., Донченко А. О., Васюк С. О.

Застосування похідних хінону для спектrophотометричного визначення лікарських засобів

Сафонов А. А., Захарський В. В.

Дослідження протитуберкульозної активності 5-(тіофен-2-ілметил)-4H-1,2,4-тріазол-3-тіолу

Бігдан О. А.

Протисудомна активність 2-((5-(3-,4-фторфеніл)-4-R₂-1,2,4-тріазол-3-ілтіо)-1-арилетанонів

Шепета Ю. Л., Лозинський А. В., Нектегаєв І. О., Лесик Р. Б.

Дослідження антиексудативної активності S-алкілованих похідних 1,3,4-оксадіазол-2-тіолу

Карпун Є. О., Карпенко Ю. В., Парченко В. В., Панасенко О. І.

In silico дослідження нових похідних біс-3R,4R'-5-(((1H-1,2,4-тріазол-5-ілтіо)метил)-4H-1,2,4-тріазол-3-тіонів

Бородіна Н. В., Ковальов В. М., Кошовий О. М., Гамуля О. В.

Мікроскопічні дослідження пагонів *Salix cinerea* L. флори України

Мозуль В. І., Аксьонова І. І., Панасенко О. І.

Дослідження хімічного складу волошки розлогої

Мига М. М., Кошовий О. М., Ільїна Т. В., Бородіна Н. В., Скибіцька М. І.

Дослідження фенольних сполук листя нефармакопейних видів роду *Salvia* флори України

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

Дослідження морфолого-анатомічної будови трави смикавця їстівного (*Cyperus esculentus* L.)

Бурлака Б. С., Бєленічев І. Ф., Гладішев В. В.

Вивчення впливу допоміжних речовин на вивільнення ноопепту з назальної лікарської форми

Аль Насир Ейяд, Дроздов А. Л., Лисянська А. П., Харопонова Е. Б.

Изучение влияния основ-носителей на биологическую активность вазопрессина в трансбуккальных лекарственных формах

ORIGINAL RESEARCH

238 Hotsulia A. S.

Synthesis, structure and properties of some 5-R-4-phenyl-1,2,4-triazole-3-thiol derivatives

245 Hotsulia A. S., Fedotov S. O.

Synthesis and properties of some S-derivatives of 4-phenyl-5-((5-phenylamino-1,3,4-thiadiazole-2-ylthio)methyl)-1,2,4-triazole-3-thione

250 Miedvedieva K. P., Donchenko A. O., Vasiuk S. O.

Application of quinone derivatives for spectrophotometric determination of drugs

256 Safonov A. A., Zazharskyi V. V.

Anti-tuberculosis activity research of 5-(thiophen-2-ylmethyl)-4H-1,2,4-triazole-3-thiol

260 Bihdan O. A.

Anticonvulsant activity 2-((5-(3-(4-fluorophenyl)-4-R₂-1,2,4-triazole-3-yl)-thio)-1-arylethanone

266 Shepeta Yu. L., Lozynskyi A. V., Nektiehaiev I. O., Lesyk R. B.

The study of antiexudative action of S-alkylated 1,3,4-oxadiazole-3-thione derivatives

270 Karpun Ye. O., Karpenko Yu. V., Parchenko V. V., Panasenko O. I.

In silico study of new bis-3R, 4R'-5-(((1H-1,2,4-triazole-5-yl)thio)methyl)-4H-1,2,4-triazole-3-thione derivatives

276 Borodina N. V., Kovalov V. M., Koshovyi O. M., Hamulia O. V.

Microscopic research of shoots of the *Salix cinerea* L. of Ukrainian flora

285 Mozul V. I., Aksonova I. I., Panasenko O. I.

The study of chemical composition of *Centaurea diffusa* Lam.

291 Myha M. M., Koshovyi O. M., Ilina T. V., Borodina N. V., Skybitska M. I.

Research in phenolic compounds in leaves of non-pharmacopoeial species of the genus *Salvia* from Ukrainian flora

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

Research morphological and anatomical structure of herb *Cyperus esculentus* (*Cyperus esculentus* L.)

304 Burlaka B. S., Bielenichev I. F., Hladyshev V. V.

Study of excipients influence on the noopept releasing from the nasal dosage form

309 Al Nasir Eiad, Drozdov O. L., Lysianska H. P., Kharaponova O. B.

Study of influence of base-vehicle on biological activity of vasopressin in the transbuccal dosage forms



ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

Бушусєва І. В., Борисенко Н. М.

Впровадження нових технологій і фінансове забезпечення інноваційної діяльності фармацевтичної галузі сектора ветеринарної медицини на основі розвитку пріоритетних напрямів регіонів України

Жамалі Карім, Ткаченко Н. О., Гладисhev В. В., Рижкова С. Є.

Дослідження вітчизняного ринку засобів на основі міноксидилу та його похідних, що використовуються при алопеції

Гоцуля А. С., Міколасюк О. О., Британова Т. С., Книш Є. Г.

Аналіз ринку дієтичних добавок, що впливають на органи дихання

Кілесєва О. П., Бушусєва І. В.

Аналіз застосування лікарських косметичних засобів в комплексній терапії акне та розацеа в умовах амбулаторного лікування (на прикладі Запорізької області)

Колесник М. Ю., Соколова М. В.

Ефективність терапії валсартаном із гідрохлортиазидом та її вплив на стан міокарда лівого передсердя в жінок із гіпертонічною хворобою у стані постменопаузи

Самура Б. Б., Панасенко М. О.

Стан кардіогемодинаміки у хворих на множинну мієлому залежно від функції нирок

Ніканоров О. К., Кормільцев В. В., Жарова І. О., Лазарева О. Б., Кравчук Л. Д.

Динаміка показників електроспондилографії осіб із болями у спині під впливом програми фізичної реабілітації. Фізична реабілітація осіб із болями у спині

Дорошенко Е. Ю., Малахова С. М., Черненко О. Є., Гурєєва А. М., Шаповалова І. В., Сазанова І. О., Олійник М. О., Світлична Т. С.

Терапевтичні вправи у процесі фізичної реабілітації спортсменів із травматичними ушкодженнями опорно-рухового апарату (на матеріалі футзалу)

Варакута О. А., Куц О. Г.

Реактивність лімфоїдного компонента пародонта під час використання різних пломбувальних матеріалів на тлі експериментального цукрового діабету

Гюльгез Несліхан Ташкурт Гекім, Аслі Метін Махмутоглу, Сезгін Гюнез, Ахмет Тевфік Сунтер

Оцінювання практики створення родоводу та застосування стандартизованого пацієнта студентами медичного факультету

Аніщенко М. А.

Інформована згода в педіатричній практиці: проблеми українського законодавства та перспективи їх вирішення

З ювілеєм!

ORIGINAL RESEARCH

314 Bushuieva I. V., Borysenko N. M.

The introduction of new technologies and financial support for the innovational pharmaceutical industry in the veterinary medicine sector based on the development of priority areas of the Ukrainian regions

322 Gamali Karim, Tkachenko N. O., Hladyshev V. V., Ryzhkova S. Ye.

Research of domestic market medicinal agents based on Minoxidil and its derivatives that are used in treatments for Alopecia

329 Hotsulia A. S., Mikolasiuk O. O., Brytanova T. S., Knysh Ye. H.

Market analysis of dietary supplements that affect the respiratory function

334 Kiliieva O. P., Bushuieva I. V.

Analysis of the use of cosmetics in the combination therapy of acne and rosacea in the outpatient treatment (the Zaporizhzhia region case)

339 Kolesnyk M. Yu., Sokolova M. V.

The effectiveness of therapy with valsartan and hydrochlorothiazide and its effect on the left atrial myocardium condition in women with arterial hypertension in postmenopause

346 Samura B. B., Panasenko M. O.

Cariohemodynamics in patients with multiple myeloma depending on renal function

352 Nikanorov O. K., Kormiltsev V. V., Zharova I. O., Lazareva O. B., Kravchuk L. D.

Dynamics of the electrospindilography indices of the individuals with back pain under the influencing of the physical rehabilitation program. Physical rehabilitation of the individuals with back pain

357 Doroshenko E. Yu., Malakhova S. M., Chernenko O. Ye., Hurieieva A. M., Shapovalova I. V., Sazanova I. O., Oliinyk M. O., Svitlychna T. S.

Therapeutic exercises in the process of physical rehabilitation of athletes with traumatic injuries of the musculoskeletal system (based on futsal)

365 Varakuta O. A., Kushch O. H.

Reactivity of the lymphoid component of the periodontium using various filling materials against experimental diabetes mellitus

372 Gulgez Neslihan Taşkurt Hekim, Asli Metin Mahmutoglu, Sezgin Gunes, Ahmet Tevfik Sünter

Assessment of practice of pedigree drawing and application of standardized patient in medical faculty students

379 Anishchenko M. A.

Informed consent in pediatric practice: problems of Ukrainian legislation and prospects for their solution

385 Happy anniversary!



Протисудомна активність 2-((5-(3,4-фторфеніл)-4-R₂-1,2,4-тріазол-3-іл)тіо)-1-арилетанонів

О. А. Бигдан*

Запорізький державний медичний університет, Україна

1,2,4-тріазол – унікальна гетероциклічна система, що протягом багатьох десятиліть залишається об'єктом пильної уваги науковців різних напрямів. Цей факт зумовлений особливими властивостями 1,2,4-тріазолу та його похідних. З погляду хімії, це дуже реакційнодатний гетероцикл, який схильний до модифікацій за різними «активними» центрами, що дає можливість постійно поповнювати «бібліотеку» перспективних молекул. Крім того, похідні 1,2,4-тріазолу є біологічно активними сполуками, що виявляють різні види фармакологічної активності залежно від природи замісників. Як відомо, арсенал сучасної медицини постійно поповнюється синтетичними ліками, серед них дуже багато тих, в яких діючі речовини за хімічною будовою є похідними 1,2,4-тріазолу.

Аналіз фахової літератури показав, що похідні 1,2,4-тріазолу є малотоксичними або практично нетоксичними сполуками. Також відомо, що 2-[5-(фуран-2-іл)-4-феніл-4H-1,2,4-тріазол-3-ілтіо]-1-(4-хлорфенілетанон) і 2-[5-(фуран-2-іл)-2H-1,2,4-тріазол-3-ілтіо]-1,2-дифенілетанон проявляють виражену протисудомну активність, інші застосовують як субстанції протимікробного лініменту, імуномодельовального лікарського засобу тощо.

Окремої уваги заслуговує серія сполук, які є стимуляторами росту, а також мають схильність пригнічувати ріст мікобактерій. Перспективним напрямом хімічного моделювання похідних 1,2,4-тріазолу є синтез 5-(2,3-фторфеніл)-4-((арил-, гетерил)іліден)аміно-1,2,4-тріазол-3-тіолів і продуктів відновлення деяких із них, а також 3-(2-фторфеніл)-6-R₂-[1,2,4]тріазол[3,4-b][1,3,4]тіадіазолів і 3-(2,3-фторфеніл)-6-R₂-7H[1,2,4]тріазоло[3,4-b][1,3,4]тіадіазинів. Усе це створює передумови до появи речовин із високою фармакологічною активністю. Під час упровадження найперспективніших субстанцій велике значення має метод ідентифікації та кількісного визначення діючої речовини.

Мета роботи – вивчити протисудомну активність 2-((5-(3,4-фторфеніл)-4-R₂-1,2,4-тріазол-3-іл)тіо)-1-арилетанонів, встановити деякі закономірності між будовою сполук та їхньою активністю.

Матеріали та методи. Вивчення протисудомної активності 2-((5-(3,4-фторфеніл)-4-R₂-1,2,4-тріазол-3-іл)тіо)-1-арилетанонів здійснили за тестом взаємодії з засобами, які збуджують центральну нервову систему. Досліди виконували на інтактних білих щурах лінії Вістар вагою 160–190 г, по 5 тварин у кожній групі. Як судомні моделі використовували коразол-індуковані судоми, які викликали підшкірним введенням коразолу в дозі 100 мг/кг. Далі тварин поміщали в індивідуальні прозорі плексигласові камери і спостерігали за ними протягом 1 години. Реєстрували 6 показників судом: латентний період, кількість тварин із генералізованими клонічними або тоніко-клонічними судомами у групі, кількість тварин із тонічною екстензією, летальність і тривалість життя.

Результати. Сполуки виявляли високу протисудомну активність. Так, на тлі введення 2-((5-(3-фторфеніл)-4-аміно-1,2,4-тріазол-3-іл)тіо)-1-(3-фторфенілетанон), 2-((5-(3-фторфеніл)-4-аміно-1,2,4-тріазол-3-іл)тіо)-1-(4-фторфенілетанон) та 2-((5-(4-фторфеніл)-4-метил-1,2,4-тріазол-3-іл)тіо)-1-(4-фторфенілетанон) латентний період настання судом під дією коразолу збільшується на 57,1 %, 67,3 % та 28,6 % відповідно (p < 0,05), а тривалість судом скорочується на 33,4 %, 31,5 % та 38,9 % відповідно (p < 0,05). Це свідчить про нейропротективну та мембраностабілізуювальну дію відповідних 2-((5-(3,4-фторфеніл)-4-R₂-1,2,4-тріазол-3-іл)тіо)-1-арилетанонів. Препарати порівняння мідокалм і фенобарбітал збільшують латентний період настання судомних реакцій на 51,0 % і 34,7 % (p < 0,05), а тривалість судом скорочувалась при цьому на 20,4 % та 14,9 % (p < 0,05) відповідно.

Висновки. Уперше дослідили протисудомну активність деяких 2-((5-(3,4-фторфеніл)-4-R₂-1,2,4-тріазол-3-іл)тіо)-1-арилетанонів на моделі коразолових судом. Встановили, що 3 сполуки виявились активними: 2-((5-(3-фторфеніл)-4-аміно-1,2,4-тріазол-3-іл)тіо)-1-(3-фторфенілетанон), 2-((5-(3-фторфеніл)-4-аміно-1,2,4-тріазол-3-іл)тіо)-1-(4-фторфенілетанон) та 2-((5-(4-фторфеніл)-4-метил-1,2,4-тріазол-3-іл)тіо)-1-(4-фторфенілетанон). У деяких випадках простежили закономірності між будовою молекул та їхньою активністю.

Противосудорожная активность 2-((5-(3,4-фторфенил)-4-R₂-1,2,4-триазол-3-ил)тио)-1-арилэтанонів

А. А. Бигдан

1,2,4-тріазол – унікальная гетероцикліческая система, которая в течение многих десятилетий остается объектом пристального внимания ученых разных направлений. Этот факт обусловлен особыми свойствами 1,2,4-триазола и его производных. С химической

ВІДОМОСТІ ПРО СТАТТЮ



<http://pharmed.zsmu.edu.ua/article/view/184183>

УДК: 615.31:547.792'53.024:615.213.015.11
DOI: 10.14739/2409-2932.2019.3.184183

Актуальні питання фармацевтичної і медичної науки та практики. – 2019. – Т. 12, № 3(31). – С. 260–265

Ключові слова: протисудомні засоби, 2-((5-(3,4-фторфеніл)-4-R₂-1,2,4-тріазол-3-іл)тіо)-1-арилетанони, «будова – дія».

*E-mail: abigdana@gmail.com

Надійшла до редакції: 29.07.2019 // Після доопрацювання: 27.08.2019 // Прийнято до друку: 10.09.2019

точки зрения, это очень реакционноспособный гетероцикл, который склонен к модификациям по разным «активным» центрам, что позволяет постоянно пополнять «библиотеку» перспективных молекул. Кроме того, производные 1,2,4-триазола являются биологически активными соединениями, которые проявляют различные виды фармакологической активности в зависимости от природы заместителей. Как известно, арсенал современной медицины постоянно пополняется синтетическими лекарствами, среди которых очень много тех, действующие вещества которых по химическому строению являются производными 1,2,4-триазола.

Анализ научной литературы показывает, что производные 1,2,4-триазола – малотоксичные или практически нетоксичные соединения. Также известно, что 2-[5-(фуран-2-ил)-4-фенил-4H-1,2,4-триазол-3-илтио]-1-(4-хлорфенилэтанон) и 2-[5-(фуран-2-ил)-2H-1,2,4-триазол-3-илтио]-1,2-дифенилэтанон проявляют выраженную противосудорожную активность, другие применяют как субстанции противомикробного линимента, иммуномодулирующие лекарственные средства.

Отдельного внимания заслуживает серия соединений, которые обладают ростстимулирующими свойствами, имеют склонность подавлять рост микобактерии. Перспективное направление химического моделирования производных 1,2,4-триазола – синтез 5-(2-,3-фторфенил)-4-((арил,гетерил)илиден)амино-1,2,4-триазол-3-тиолов и продуктов восстановления некоторых из них, а также 3-(2-фторфенил)-6-R₁-[1,2,4]триазол[3,4-b][1,3,4]тиадиазол и 3(2,3-фторфенил)-6-R₂-7H[1,2,4]триазол[3,4-b][1,3,4] тиадиазинов. Все указанное создает предпосылки к появлению веществ с высокой фармакологической активностью. На пути внедрения перспективных субстанций большое значение имеет метод идентификации и количественного определения действующего вещества.

Цель работы – изучение противосудорожной активности 2-((5-(3-,4-фторфенил)-4-R₂-1,2,4-триазол-3-ил)тио)-1-арилэтанонов, установление некоторых закономерностей между строением соединений и их активностью.

Материалы и методы. Изучение противосудорожной активности 2-((5-(3-,4-фторфенил)-4-R₂-1,2,4-триазол-3-ил)тио)-1-арилэтанонов проведено по тесту взаимодействия со средствами, которые возбуждают центральную нервную систему. Опыты проведены на интактных белых крысах линии Вистар весом 160–190 г, по 5 животных в каждой группе. В качестве судорожных моделей использовали коразол-индуцированные судороги, которые вызвали подкожным введением коразола в дозе 100 мг/кг. Далее животных помещали в индивидуальные прозрачные плексигласовые камеры и наблюдали за ними в течение 1 часа. Регистрировали 6 показателей судорог: латентный период, количество животных с генерализованными клоническими или тонико-клоническими судорогами в группе, количество животных с тонической экстензии, летальность и продолжительность жизни.

Результаты. Полученные соединения проявляют высокую противосудорожную активность. Так, на фоне введения 2-((5-(3-фторфенил)-4-амино-1,2,4-триазол-3-ил)тио)-1(3-фторфенилэтанона), 2-((5-(3-фторфенил)-4-амино-1,2,4-триазол-3-ил)тио)-1(4-фторфенилэтанона) и 2-((5-(4-фторфенил)-4-метил-1,2,4-триазол-3-ил)тио)-1(4-фторфенилэтанона) латентный период наступления судорог под действием коразола увеличивается на 57,1 %, 67,3 % и 28,6 % соответственно ($p < 0,05$), а продолжительность судорог сокращается на 33,4 %, 31,5 % и 38,9 % соответственно ($p < 0,05$). Это свидетельствует о нейропротекторном и мембраностабилизирующем действии соответствующих 2-((5-(3-4-фторфенил)-4-R₂-1,2,4-триазол-3-ил)тио)-1-арилэтанонов. Препараты сравнения мидокалм и фенобарбитал увеличивают латентный период наступления судорожных реакций на 51,0 % и 34,7 % ($p < 0,05$), а продолжительность судорог сокращалась при этом на 20,4 % и 14,9 % ($p < 0,05$) соответственно.

Выводы. Впервые исследована противосудорожная активность некоторых 2-((5-(3-,4-фторфенил)-4-R₂-1,2,4-триазол-3-ил)тио)-1-арилэтанонов на модели коразоловых судорог. Установлено, что 3 соединения оказались активными: 2-((5-(3-фторфенил)-4-амино-1,2,4-триазол-3-ил)тио)-1(3-фторфенилэтанон), 2((5-(3-фторфенил)-4-амино-1,2,4-триазол-3-ил)тио)-1(4-фторфенилэтанон) и 2-((5-(4-фторфенил)-4 метил-1,2,4-триазол-3-ил)тио)-1(4-фторфенилэтанон). В некоторых случаях установлены закономерности между строением молекул и их активностью.

Ключевые слова: противосудорожные средства, 2-((5-(3-,4-фторфенил)-4-R₂-1,2,4-триазол-3-ил)тио)-1-арилэтаноны, «строение – действие».

Актуальные вопросы фармацевтической и медицинской науки и практики. – 2019. – Т. 12, № 3(31). – С. 260–265

Anticonvulsant activity 2-((5-(3-(4-fluorophenyl)-4-R₂-1,2,4-triazole-3-yl)thio)-1-arylethanone

O. A. Bihdan

The aim of work is to study of the anticonvulsant activity of 2-((5-(3-,4-fluorophenyl)-4-R₂-1,2,4-triazole-3-yl)thio)-1-arylethanones, the establishment of some laws between the structure of compounds and their activity.

Materials and methods. The study of the anticonvulsant activity of 2-((5-(3-,4-fluorophenyl)-4-R₂-1,2,4-triazole-3-yl)thio)-1-arylethanones was carried out according to the test of interaction with agents that excite the central nervous system.

The experiments were performed on the intact white rats of the Vistar line, weight 160–190 g, five animals in each group. As convulsive models, corazole-induced convulsions were used, which was caused by subcutaneous administration of corazole at a dose of 100 mg/kg.

Then the animals were placed in individual transparent flexiglas cameras and watched them for one hour. Six indicators of convulsions were recorded: the latent period, the number of animals with generalized clonic or tonic-clonic convulsions in the group, the number of animals with tonic extension, mortality and life expectancy.

Results. The resulting compounds exhibit high anticonvulsant activity. So, against the background of the introduction of 2-((5-(3-fluorophenyl)-4-амино-1,2,4-triazole-3-yl)thio)-1-(3-fluorophenylethanone), 2-((5-(3-fluorophenyl)-4-амино-1,2,4-triazole-3-yl)thio)-1-(4-fluorophenylethanone) and 2-((5-(4-fluorophenyl)-4-methyl-1,2,4-triazole-3-yl)thio)-1-(4-fluorophenylethanone), the latent period of the onset of convulsions under the influence of corazole increases by 57.1 %, 67.3 % and 28.6 %, respectively ($P < 0.05$), and the duration of convulsions is reduced by 33.4 %, 31.5 % and 38.9 %, respectively ($P < 0.05$), which indicates the neuroprotective and membrane stabilizing effect of the corresponding 2-((5-(3-4-fluorophenyl)-4-R₂-1,2,4-triazole-3-yl)thio)-1-arylethanones. Comparison preparations of

midocalm and phenobarbital increase the latent period of the onset of convulsive reactions by 51.0 % and 34.7 % at ($P < 0.05$), and the duration of convulsions decreased by 20.4 % and 14.9 % at ($P < 0.05$) respectively.

Conclusions. The anticonvulsant activity of some 2-((5-(3-,4-fluorophenyl)-4- R_2 -1,2,4-triazole-3-yl)thio)-1-aryletanones was studied for the first time on a model of corazole convulsions. Three active compounds are 2-((5-(3-fluorophenyl)-4-amino-1,2,4-triazole-3-yl)thio)-1-(3-fluorophenylethanone), 2-((5-(3-fluorophenyl)-4-amino-1,2,4-triazole-3-yl)thio)-1-(4-fluorophenylethanone) and 2-((5-(4-fluorophenyl)-4-methyl-1,2,4-triazole-3-yl)thio)-1-(4-fluorophenylethanone). In some cases, regularities were revealed between the structure of molecules and their activity.

Key words: anticonvulsants, 2-((5-(3-,4-fluorophenyl)-4- R_2 -1,2,4-triazol-3-yl)thio)-1-aryletanones, "structure – action".

Current issues in pharmacy and medicine: science and practice 2019; 12 (3), 260–265

1,2,4-тріазол – унікальна гетероциклічна система, що протягом багатьох десятиліть залишається об'єктом пильної уваги науковців різних напрямів [1]. Цей факт зумовлений особливими властивостями 1,2,4-тріазолу та його похідних [2,3].

З погляду хімії, це дуже реакційноздатний гетероцикл, який схильний до модифікацій за різними «активними» центрами, що дає можливість постійно поповнювати «бібліотеку» перспективних молекул. Крім того, похідні 1,2,4-тріазолу є біологічно активними сполуками, котрі виявляють різні види фармакологічної активності залежно від природи замісників [4,5]. Арсенал сучасної медицини постійно поповнюється синтетичними ліками, серед них дуже багато діючих речовин, які за хімічною будовою є похідними 1,2,4-тріазолу [4].

Аналіз фахової літератури показав, що похідні 1,2,4-тріазолу є малотоксичними або майже нетоксичними сполуками [6]. Також відомо, що 2-[5-(фуран-2-іл)-4-феніл-4*H*-1,2,4-тріазол-3-ілтіо]-1-(4-хлорфенілетанон) та 2-[5-(фуран-2-іл)-2*H*-1,2,4-тріазол-3-ілтіо]-1,2-дифенілетанон проявляють виражену протисудомну активність [5,6], а інші застосовують як субстанції протимікробного лініменту [7,9], імуномодельовального лікарського засобу [8] тощо.

Окремої уваги заслуговує серія сполук, які є стимуляторами росту [10,14], мають схильність пригнічувати ріст мікобактерії [11]. Перспективним напрямом хімічного моделювання похідних 1,2,4-тріазолу є синтез 5-(2-,3-фторфеніл)-4-((арил-,гетерил)ліден)аміно-1,2,4-тріазол-3-тіолів і продуктів відновлення деяких із них [12], а також 3-(2-фторфеніл)-6- R_1 -[1,2,4]тріазол[3,4-*b*][1,3,4]тіадіазолів і 3-(2-,3-фторфеніл)-6- R_2 -7*H*[1,2,4]тріазоло[3,4-*b*][1,3,4]тіадіазинів [13]. Усе це створює передумови для появи речовин із високою фармакологічною активністю. Під час упровадження найперспективніших субстанцій велике значення має метод ідентифікації та кількісного визначення діючої речовини [15].

Мета роботи

Вивчення протисудомної активності 2-((5-(3-,4-фторфеніл)-4- R_2 -1,2,4-тріазол-3-ілтіо)-1-арилетанонів, встановлення деяких закономірностей між будовою сполук та їхньою активністю.

Матеріали і методи дослідження

Попередні синтетичні дослідження показують можливість отримання з високими виходами 2-((5-(3-,4-фторфеніл)-4- R_2 -1,2,4-тріазол-3-ілтіо)-1-арилетанонів [1]. Також вивчили фізико-хімічні властивості та довели будову цих сполук [1]. Встановили, що 2-((5-(3-,4-фторфеніл)-4- R_2 -1,2,4-тріазол-3-ілтіо)-1-арилетанони розчинні в органічних розчинниках, майже нерозчинні у воді.

Вивчення протисудомної активності 2-((5-(3-,4-фторфеніл)-4- R_2 -1,2,4-тріазол-3-ілтіо)-1-арилетанонів здійснили за тестом взаємодії з засобами, котрі збуджують центральну нервову систему [4]. Досліди виконували на інтактних білих щурах лінії Вістар вагою 160–190 г, по 5 тварин у кожній групі. Як судомні моделі використали коразол-індуковані судоми, що викликали підшкірним введенням коразолу в дозі 100 мкг/кг.

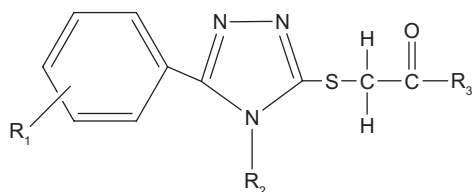
Далі тварин поміщали в індивідуальні прозорі плекси-гласові камери та спостерігали за ними протягом 1 години. Реєстрували 6 показників судом: латентний період, кількість тварин із генералізованими клонічними або тоніко-клонічними судомами у групі, кількість тварин із тонічною екстензією, летальність і тривалість життя.

Експериментальна частина

Досліджувані речовини (3–5 % водна суспензія, стабілізована твіном-80) вводили внутрішньочеревно за 30 хвилин до підшкірного введення коразолу. Критерій оцінювання протисудомної активності – зміни латентного періоду початку судом та їхня тривалість. Протисудомну активність речовин порівнювали з сталонними препаратами мідокалмом і фенобарбіталом. Результати наведені в таблиці 1.

Результати та їх обговорення

Встановили, що сполуки (5, 6, 10; табл. 1) виявляють високу протисудомну активність. Так, на тлі введення 2-((5-(3-фторфеніл)-4-аміно-1,2,4-тріазол-3-ілтіо)-1-(3-фторфенілетанону) (5), 2-((5-(3-фторфеніл)-4-аміно-1,2,4-тріазол-3-ілтіо)-1-(4-фторфенілетанону) (6) і 2-((5-(4-фторфеніл)-4-метил-1,2,4-тріазол-3-ілтіо)-1-(4-фторфенілетанону) (10) латентний період настання судом під дією коразолу збільшується на 57,1 %, 67,3 %, 28,6 % відповідно ($p < 0,05$), а тривалість судом скорочується на 33,4 %, 31,5 % і 38,9 % відповідно

Таблиця 1. Протисудомна активність 2-((5-(3,4-фторфеніл)-4-R₂-1,2,4-тріазол-3-іл)тіо)-1-арилетанонів на моделі коразолових судом

Сполуки	R ₁	R ₂	R ₃	Доза, мг/кг	Коразол, 100 мк/кг			
					Латентний період, хв	Тривалість судом, хв	Ефект взаємодії	% померлих
1	3-F	CH ₃	феніл	10,3	3,3 ± 0,23	7,2 ± 0,22	--	40
2	3-F	NH ₂	феніл	10,8	4,4 ± 0,28	3,7 ± 0,29	+	20
3	3-F	NH ₂	2-бромфеніл	11,4	5,3 ± 0,21	3,4 ± 0,16	+	20
4	3-F	NH ₂	2-фторфеніл	11,3	3,5 ± 0,33	7,6 ± 0,15	-	20
5	3-F	NH ₂	3-фторфеніл	11,6	7,7 ± 0,26	3,6 ± 0,26	+++	0
6	3-F	NH ₂	4-фторфеніл	12,7	8,2 ± 0,74	3,7 ± 0,13	+++	0
7	3-F	NH ₂	4-метоксифеніл	13,2	3,7 ± 0,33	8,2 ± 0,26	--	40
8	4-F	CH ₃	феніл	10,5	5,7 ± 0,27	3,9 ± 0,21	+	20
9	4-F	CH ₃	3-фторфеніл	11,2	4,3 ± 0,24	4,2 ± 0,17	+	20
10	4-F	CH ₃	4-фторфеніл	12,3	6,3 ± 0,23	3,3 ± 0,24	+++	0
11	4-F	CH ₃	2-бромфеніл	13,6	5,5 ± 0,54	3,6 ± 0,12	+	0
Мідокалм	-	-	-	10,0	7,4 ± 0,31	4,3 ± 0,08	+++	0
Фенобарбітал	-	-	-	10,0	6,6 ± 0,25	4,6 ± 0,11	+++	0
Контроль	-	-	-	-	4,9 ± 0,17	5,4 ± 0,17	---	60

Ефект взаємодії: +: слабкий ефект, ++: протисудомна дія, +++: виражені протисудомні дії, ++++: повний захист від судом, -: відсутність протисудомної дії, --: клонічні судоми, ---: виражені клоніко-тонічні судоми з падінням тварин на бік і чіткою фазою екстензії, ----: клоніко-тонічні судоми зі смертю тварин.

($p < 0,05$). Це свідчить про нейропротективну та мембраностабілізуювальну дію відповідних 2-((5-(3,4-фторфеніл)-4-R₂-1,2,4-тріазол-3-іл)тіо)-1-арилетанонів. Препарати порівняння мідокалм і фенобарбітал збільшують латентний період настання судомних реакцій на 51,0 % і 34,7 % ($p < 0,05$), а тривалість судом скорочувалась на 20,4 % і 14,9 % ($p < 0,05$) відповідно.

Заміна 3-фторфенацильного або 4-фторфенацильного радикала при атомі сульфуру 1,2,4-тріазолового ядра на фенацильний з одночасною зміною аміногрупи на метильну групу при четвертому положенні 1,2,4-тріазолу призводить до зменшення протисудомної активності (1, 2; *табл. 1*). Введення 4-метоксифенацильного радикала не призводить до збільшення протисудомного ефекту, а навпаки зменшує латентний період настання судом та підвищує їхню тривалість (7; *табл. 1*). Аналізуючи результати, слід зазначити, що 3 сполуки виявились активними: 2-((5-(3-фторфеніл)-4-аміно-1,2,4-тріазол-3-іл)тіо)-1-(3-фторфенілетанон) (5; *табл. 1*), 2-((5-(3-фторфеніл)-4-аміно-1,2,4-тріазол-3-іл)тіо)-1-(4-фторфенілетанон) (6; *табл. 1*) і 2-((5-(4-фтор-

феніл)-4-метил-1,2,4-тріазол-3-іл)тіо)-1-(4-фторфенілетанон) (10; *табл. 1*), а сполука 6 перевищує препарат порівняння мідокалм на 10 % на коразоловій моделі судом.

Висновки

1. Уперше дослідили протисудомну активність деяких 2-((5-(3,4-фторфеніл)-4-R₂-1,2,4-тріазол-3-іл)тіо)-1-арилетанонів на моделі коразолових судом.

2. Встановили, що 3 сполуки виявились активними: 2-((5-(3-фторфеніл)-4-аміно-1,2,4-тріазол-3-іл)тіо)-1-(3-фторфенілетанон), 2-((5-(3-фторфеніл)-4-аміно-1,2,4-тріазол-3-іл)тіо)-1-(4-фторфенілетанон) та 2-((5-(4-фторфеніл)-4-метил-1,2,4-тріазол-3-іл)тіо)-1-(4-фторфенілетанон). У деяких випадках простежили закономірності між будовою молекул та їхньою активністю. Довели, що 2-((5-(3-фторфеніл)-4-аміно-1,2,4-тріазол-3-іл)тіо)-1-(4-фторфенілетанон) перевищує препарат порівняння мідокалм на 10 % на коразоловій моделі судом.

Конфлікт інтересів: відсутній.

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

Відомості про автора:

Бігдан О. А., канд. фарм. наук, доцент каф. фармакогнозії, фармацевтичної хімії та технології ліків ФПО, Запорізький державний медичний університет, Україна.

Сведения об авторе:

Бигдан А. А., канд. фарм. наук, доцент каф. фармакогнозии, фармацевтической химии и технологии лекарств ФПО, Запорожский государственный медицинский университет, Украина.

Information about the author:

Bihdan O. A., PhD, Associate Professor of the Department of Pharmacognosy, Pharmaceutical Chemistry and Medicinal Preparations Technology of FPE, Zaporizhzhia State Medical University, Ukraine.

Список літератури

[1] Бігдан О. А. Фізико-хімічні властивості 2-((5-(3,4-фторфеніл)-4- R_2 -1,2,4-триазол-3-іл)тіо)-1-арилетанонів та їхніх відновлених систем. *Актуальні питання фармацевтичної і медичної науки та практики*. 2019. № 2. С. 116122. doi: 10.14739/2409-2932.2019.2.170972

[2] Дослідження реакцій гетероциклізації 3-тіо- та 3-тіо-4-амінопохідних 1,2,4-триазолу / Бігдан О. А., Панасенко О. І., Книш Є. Г., Парченко В. В. *Актуальні питання фармацевтичної і медичної науки та практики*. 2016. № 1. С. 90-97. doi: 10.14739/2409-2932.2016.1.62048

[3] Вивчення впливу 5- R_1 -4- R_2 -1,2,4-триазол-3-тіонів та їх S-похідних на тривалість етаміналнатрієвого сну / А. Г. Каплаушенко, Т. О. Панасенко, Є. Г. Книш та ін. *Запорожский медицинский журнал*. 2008. № 6. С. 75-78.

[4] Mashkovskij M. D. *Лекарственные средства*. Москва: Медицина, 2000. Т. 1. 621 с.

[5] 2-[5-(фуран-2-іл)-4-феніл-4Н-1,2,4-триазол-3-ілтіо]-1-(4-хлорфеніл)етанон), який проявляє протисудомну активність : пат. 16835 Україна / Є. Г. Книш, В. В. Парченко, Т. О. Панасенко та ін. № u200603321 ; заявл. 27.03.06 ; опубл. 15.08.06, бюл. № 8.

[6] Парченко В. В. Синтез, фізико-хімічні та біологічні властивості похідних 1,2,4-триазол-3-тіону, які містять ядро фурану : дис. ... канд. фармацев. наук. Київ, 2006. 207 с.

[7] Chromatographic research of liniment, which active substance belongs to new derivatives of 1, 2, 4-triazole / V. P. Martynyshyn, V. M. Hunchak, A. I. Yaroshenko et al. *Research Journal of Pharmaceutical, Biological and Chemical Sciences*. 2019. Vol. 10. Issue 1. P. 806-811. doi: 10.13140/RG.2.2.35871.61609

[8] Парченко В. В. Синтез, перетворення, фізико-хімічні та біологічні властивості в ряді 5-фурилзаміщених 1,2,4-триазол-3-тіонів : дис. ... д-ра фарм. наук : 15.00.02 / Запоріж. держ. медичний ун-т. Запоріжжя, 2014. 361 с.

[9] Evaluation of acute and subacute toxicity of oil liniment based on 4-((5-(decylthio)-4-methyl-4H-1,2,4-triazol-3-yl)methyl)morpholine / R. Shcherbyna, V. Parchenko, V. Martynyshyn, V. Hunchak. *J. Fac. Pharm. Ankara*. 2018. Vol. 42. Issue 1. P. 43-52. doi: 10.1501/Eczfak-0000000601

[10] Influence of different determination of 1,2,4-triazols on the growth, development and yield of grain sorghum / O. Bihdan, A. Gotsulya, V. Parchenko, O. Izhboldin. *Research Journal of Pharmaceutical, Biological and Chemical Sciences*. 2019. Vol. 10. Issue 2. P. 1156-1160.

[11] Influence of 3-(3-fluorophenyl)-6-(4-methoxyphenyl)-7h-[1,2,4]-triazolo-[3,4-b][1,3,4]thiadiazine on the cultural properties of pathogenic mycobacterium Bovis / O. Bihdan, V. Parchenko, V. Zazharskyi, et al. *Research Journal of Pharmaceutical, Biological and Chemical Sciences*. 2018. Vol. 9. Issue 6. P. 166-170.

[12] Studying of physico-chemical properties of 5-(2-,3-fluorophenyl)-4-((aryl-, geteryl) yliden) amino-1,2,4-triazole-3-thiols and any of their

retrievalproducts / O. Bihdan, V. Parchenko, V. Zazharskyi. *Research Journal of Pharmaceutical, Biological and Chemical Sciences*. 2019. Vol. 10. Issue 1. P. 464-474.

[13] Some aspects of synthesis 3-(2-florphenyl)-6-r1-[1,2,4]triazol[3,4-b][1,3,4] thiadiazole and 3-(2-, 3-forphenyl)-6- r2-7 h [1,2,4] triazolo [3,4-b][1,3,4] tiadiazines / O. Bihdan, V. Parchenko. *Research Journal of Pharmaceutical, Biological and Chemical Sciences*. 2018. Vol. 9. Issue 3. P. 463-470.

[14] Studying Of 2-((5-R-4-R1-4H-1,2,4-Triazole-3-Yl)Thio)Acetic Acid Salts Influence On Growth And Progress Of Blackberries (KIOWA Variety) Propagules / R. Shcherbyna, D. Danilchenko, V. Parchenko, et al. *Research Journal of Pharmaceutical, Biological and Chemical Sciences*. 2017. Vol. 8. Issue 3. P. 975-979.

[15] The development of HPLC-DAD method for determination of active pharmaceutical ingredient in the potassium 2-((4-amino-5-(morpholinomethyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)thio) acetate substance / R. Shcherbyna, V. Parchenko, B. Varynskyi, A. Kaplaushenko / *Current Issues in Pharmacy and Medical Sciences*. 2019 Vol. 32, Issue 1. P. 5-9.

References

[1] Bihdan, O. A. (2019). Fyzyko-khimichni vlastyivosti 2-((5-(3,4-florfenil)-4- R_2 -1,2,4-triazol-3-il)tio)-1-aryletanoniv ta yikhnikh vidnovlennykh system [Physical-chemical properties of 2-((5-(3,4-fluorophenyl)-4- R_2 -1,2,4-triazol-3-il)tio)-1-arylethanons and their reduced systems]. *Current issues in pharmacy and medicine: science and practice*, 2, 116122. doi: 10.14739/2409-2932.2019.2.170972 [in Ukrainian].

[2] Bihdan, O. A., Panasenko, O. I. Knysh, Je. G., & Parchenko, V. V. (2016). Doslidzhennja reakcij heterotsyklizatsii 3-tio- ta 3-tio-4-aminopokhidnykh 1,2,4-triazolu [Heterocyclization reactions study of 3-thio and 3-thio-4-amino derivatives of 1,2,4-triazole]. *Current issues in pharmacy and medicine: science and practice*, 1, 90-97. doi: 10.14739/2409-2932.2016.1.62048 [in Ukrainian].

[3] Kaplaushenko, A. H., Panasenko, T. O., Knysh, Ye. H., Panasenko, O. I., Samura, B. A., & Shykova V. V. (2008). Vychennia vplyvu 5- R_1 -4- R_2 -1,2,4-3-tioniv ta yikh S-pokhidnykh na trvalist etaminalnatrievoho snu [Study of the influence of 5- R_1 -4- R_2 -1,2,4-3-thiones and their S-derivatives on the duration of ethaminic sodium]. *Zaporozhye medical journal*, 6, 75-78. [in Ukrainian].

[4] Mashkovskij, M. D. (2000). *Lekarstvennye sredstva [Medicines]*. Vol. 1. Moskva. [in Russian].

[5] 2-[5-(furan-2-il)-4-fenil-4N-1,2,4-tryazol-3-ilitio]-1-(4-khlorfeniletanon), yakyy proiavlivaie protysudomnu aktyvnist. pat. 16835 Ukraina [2-[5-(furan-2-yl)-4-phenyl-4h-1,2,4-triazol-3-ylthio]-1-(4-chlorophenylethanone), revealing an anticonvulsant activity. pat. 16835] / Knysh, Je. G., Parchenko, V. V., Panasenko, T. O., Samura, I. B., Litovchenko, A. L. & Samura, B. A.; № u200603321 ; zaiavl. 27.03.06 ; opubl. 15.08.06, biul. 8. [in Ukrainian].

[6] Parchenko, V. V. (2006). *Syntezy, fizyko-khimichni ta biolohichni vlastyivosti pokhidnykh 1,2,4-triazol-3-tionu, yakyy mistyat yadro furanu*. (Dis. ... kand. farm. nauk). [Synthesis, physical, chemical and biological properties of derivatives of 1,2,4-triazole-3-thione containing the core of furan. Dr. farm. sci. diss.]. Kyiv. [in Ukrainian].

[7] Martynyshyn, V. P., Hunchak, V. M., Yaroshenko, A. I., & Parchenko, V. V. (2019). Chromatographic research of liniment, which active substance belongs to new derivatives of 1, 2, 4-triazole. *Research Journal of Pharmaceutical, Biological and Chemical Sciences*, Vol. 10. Issue 1. P. 806-811. doi: 10.13140/RG.2.2.35871.61609.

[8] Parchenko, V. V. (2014). *Syntezy, peretvorennia, fizyko-khimichni ta biolohichni vlastyivosti v riyadi 5-furylzamishchenykh 1,2,4-triazol-3-tioniv* (Dis. dokt. farm. nauk). [Synthesis, transformation, physico-chemical and biological properties in the number of 5-furylsubstituted 1,2,4-triazole-3-thiones Dr. farm. sci. diss.]. Zaporizhzhia. [in Ukrainian].

[9] Shcherbyna, R., Parchenko, V., Martynyshyn, V., & Hunchak, V. (2018). Evaluation of acute and subacute toxicity of oil liniment based on 4-((5-(decylthio)-4-methyl-4h-1,2,4-triazol-3-yl)methyl)morpholine. *J. Fac. Pharm. Ankara*, 42(1), 43-52. doi: 10.1501/eczfak_0000000601

[10] Bihdan, O., Gotsulya, A., Parchenko, V., & Izhboldin, O. (2019). Influence of different determination of 1,2,4-triazols on the growth, development and yield of grain sorghum. *Research Journal of Pharmaceutical, Biological and Chemical Sciences*. 10(2), 1156-1160.

- [11] Bihdan, O., Parchenko, V., Zazharskyi, V., Fotina, T., & Davydenko P. (2018). Influence Of 3-(3-Fluorophenyl)-6-(4-Methoxyphenyl)-7H-[1,2,4]-Triazolo-[3,4-B][1,3,4]Thiadiazine On The Cultural Properties Of Pathogenic Mycobacterium Bovis. *Research Journal of Pharmaceutical, Biological and Chemical Sciences*. 9(6), 166-170.
- [12] Bihdan, O., Parchenko, V., & Zazharskyi, V. (2019). Studying of physico-chemical properties of 5-(2-,3-fluorophenyl)-4-((aryl-, geteryl yliden) amino-1,2,4-triazole-3-thiols and any of their retrieval products. *Research Journal of Pharmaceutical, Biological and Chemical Sciences*. 10(1), 464-474.
- [13] Bihdan, O., Parchenko, V. (2018). Some aspects of synthesis 3-(2-florphenyl)-6-*r*1-[1,2,4]triazol[3,4-b][1,3,4] thiadiazole and 3-(2-, 3-*f*lorphenyl)-6-*r*2-7 h [1,2,4] triazolo [3,4-b][1,3,4] tiadiazines. *Research Journal of Pharmaceutical, Biological and Chemical Sciences*. 9(3), 463-470.
- [14] Shcherbyna, R., Danilchenko, D., Parchenko, V., Panasenko, O., Knysh, Ye., Hromyh, N., & Lyholat, Yu. (2017). Studying of 2-((5-*r*-4-*r*1-4h-1,2,4-triazole-3-yl)thio)acetic acid salts influence on growth and progress of blackberries (KIOWA variety) propagules. *Research Journal of Pharmaceutical, Biological and Chemical Sciences*. 8(3),975-979.
- [15] Shcherbyna, R., Parchenko, V., Varynskyi, B., & Kaplaushenko, A. (2019). The development of HPLC-DAD method for determination of active pharmaceutical ingredient in the potassium 2-((4-amino-5-(morpholinomethyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)thio) acetate substance. *Current Issues In Pharmacy And Medical Sciences*, 32(1), 5-9. doi: 10.2478/cipms-2019-0001