

# 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.  
Галузі знань – біологія (09),  
охорона здоров'я (22).  
Спеціальності: фармація,  
промислова фармація – 226,  
медицина – 222  
(наказ МОН України  
№ 1301 від 15.10.2019 р.);  
біологія – 91 (наказ МОН України  
№ 409 від 17.03.2020 р.);  
фізична терапія, ерготерапія – 227  
(наказ МОН України  
№ 886 від 02.07.2020 р.)

**Журнал включений** до міжнародних  
наукометричних баз даних.  
Статті 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 16.10.2020 р.  
Підписано до друку  
26.10.2020 р.

**Редакція:**  
Начальник редакційно-видавничого  
відділу В.М. Миклашевський  
Редактор О.С. Савеленко  
Дизайн і верстка Ю.В. Попупан

**Адреса редакції і видавця:**  
69035, Україна, м. Запоріжжя,  
пр. Маяковського, 26, ЗДМУ,  
e-mail: [med.jur@zsmu.zp.ua](mailto:med.jur@zsmu.zp.ua)  
<http://pharmed.zsmu.edu.ua>

**Віддруковано**  
у друкарні ТОВ «Х-ПРЕСС»  
69068, м. Запоріжжя,  
вул. Кругова, 165/18  
e-mail: [xpresszp@gmail.com](mailto:xpresszp@gmail.com)  
Свідоцтво про держреєстрацію  
АОО №198468 від 01.07.1999 р.  
Формат 60x841/8.  
© Папір крейдяний, безкислотний,  
Умов. друк. арк. 6.  
Тираж 200 прим. Зам. № 10/20.

Том 13, № 3(34), вересень – грудень 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 –**

канд. хім. наук Ю. В. Карпенко

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 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 Шєртаєва (Шимкєнт, Рєспубліка Казахстан)

## Editorial Board

**Editor-in-Chief –** О. І. Panasenko

**Deputy Editor-in-Chief –**

A. H. Kaplaushenko

S. Ya. Dotsenko

**Executive secretary –** Yu. V. Karpenko

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. 3 September – December 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](mailto:med.jur@zsmu.zp.ua)  
<http://pharmed.zsmu.edu.ua>

© Актуальні питання фармацевтичної і медичної науки та практики, 2020



## ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

### Гоцуля А. С., Куліш С. М.

Синтез і властивості деяких піразолопохідних 1,2,4-тріазол-3-тіолу

### Бушуєв А. С., Галстян А. Г., Котова В. В.

Рідиннофазне окиснення 2-хлортолуєну озоном до 2-хлорбензойної кислоти – напівпродукту для виробництва натрій диклофенаку

### Гоцуля А. С., Федотов С. О.

Синтез і властивості 2-((4-феніл-5-(((5-феніламіно-1,3,4-тіадіазол-2-іл)тіо)метил)-1,2,4-тріазол-3-іл)тіо)етанової кислоти та її солей

### Стешенко Я. М., Мазулін О. В.

Дослідження накопичення нітратів у траві *Thymus pulegioides* L. флори України

### Панасенко О. І., Аксьонова І. І., Денисенко О. М., Мозуль В. І., Головкін В. В.

Дослідження хімічного складу айланту найвищого (*Ailanthus altissima* (Mill.) Swingle)

### Кучеренко Л. І., Бєленічев І. Ф., Чонка О. О., Моряк З. Б., Портна О. О.

Вивчення протимікробної та фунгіцидної активності тіотриазоліну та декаметоксину як потенційно нової модельної суміші для застосування при захворюваннях слизової оболонки порожнини рота

### Карпун Є. О., Поліщук Н. М.

Протимікробна та протигрибкова активність нових 4-(5-(((5-(алкілтіо)-4-*R*-4*H*-1,2,4-тріазол-3-іл)тіо)-1*H*-1,2,4-тріазол-3-іл)піридинів

### Сафонов А. А., Невмывака А. В.

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

### Сафонов А. А.

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

### Варинський Б. О.

Визначення термодинамічних параметрів морфоліній 2-(5-(піридиніл)-1,2,4-тріазол-3-ілтіо)ацетату та його домішок в умовах оберненофазової хроматографії

### Хромильова О. В., Авраменко М. О., Німенко Г. Р., Гура Е. Ю.

Щодо стандартизації гліцину та тіотриазоліну в модельній суміші методом високоефективної рідинної хроматографії

### Мазур І. А., Акопян Р. Р., Черковська Л. Г., Павлюк І. В., Скорина Д. Ю.

Розробка методики стандартизації очних крапель Ангіолін

## ORIGINAL RESEARCH

### 318 Hotsulia A. S., Kulish S. M.

Synthesis and properties of some pyrazole derivatives of 1,2,4-triazole-3-thiol

### 324 Bushuiev A. S., Halstian A. H., Kotova V. V.

Liquid-phase oxidation of 2-chlorotoluene with ozone to 2-chlorobenzoic acid – an intermediate for diclofenac sodium production

### 330 Hotsulia A. S., Fedotov S. O.

Synthesis and properties of 2-(4-phenyl-5-(((5-phenylamino-1,3,4-thiadiazole-2-yl)thio)methyl)-1,2,4-triazole-3-yl)thio)ethanoic acid and its salts

### 337 Steshenko Ya. M., Mazulin O. V.

Study of nitrate accumulation in herbs of *Thymus pulegioides* L. for flora of Ukraine

### 341 Panasenko O. I., Aksonova I. I., Denysenko O. M., Mozul V. I., Holovkin V. V.

Investigation of chemical composition of *Ailanthus Altissima* (Mill.) Swingle

### 349 Kucherenko L. I., Bielenichev I. F., Chonka O. O., Moriak Z. B., Portna O. O.

Study of the antimicrobial and fungicidal activity of thiotriazoline and decamethoxinum as a potentially new model mixture for use of the oral mucosa

### 354 Karpun Ye. O., Polishchuk N. M.

Antimicrobial and antifungal activity of new 4-(5-(((5-(alkylthio)-4-*R*-4*H*-1,2,4-triazole-3-yl)thio)-1*H*-1,2,4-triazole-3-yl)pyridines

### 359 Safonov A. A., Nevmyvaka A. V.

A study of antimicrobial and antifungal activity of 2-((5-(2-bromophenyl)-4-substituted-4*H*-1,2,4-triazol-3-yl)thio)acetates

### 365 Safonov A. A.

A study of actoprotective activity of new 3-(thiophen-2-ylmethyl)-1*H*-1,2,4-triazole-5-thiol derivatives

### 371 Varynskyi B. O.

Determination of thermodynamic parameters of morpholinium 2-(5-(pyridinyl)-1,2,4-triazole-3-ylthio)acetate and its impurities in conditions of reverse phase chromatography

### 378 Khromylova O. V., Avramenko M. O., Nimenko H. R., Hura E. Yu.

Regarding the standardization of glycine and thiotriazoline in the model mixture by high-performance liquid chromatography

### 383 Mazur I. A., Akopian R. R., Cherkovska L. H., Pavliuk I. V., Skoryna D. Yu.

Development of standardization methods of Angiolin eye drops



## ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

**Британова Т. С., Самко А. В., Книш Є. Г.**

Національний ринок діагностичних тестів і тест-систем

**Ткаченко Н. О., Рижов О. А., Громовик Б. П.**

Теорія систем як інструмент пошуку нових наукових напрямів і проблемних аспектів фармації в контексті соціальної відповідальності

**Будняк Л. І., Дарзулі Н. П.**

Порівняльний аналіз асортименту лікарських засобів для антибіотикотерапії хронічного обструктивного захворювання легень фармацевтичного ринку України та Франції

**Пухальська І. О., Адаба Мухамед, Гудзенко О. П., Дроздов О. Л.**

Моніторинг асортиментної структури та динаміки цінкових показників гепатопротекторів на сучасному фармацевтичному ринку України

**Бесчасний С. П., Гасюк О. М.**

Донор монооксиду вуглецю (CORM-2) впливає на рівень імуноглобулінів сироватки крові та стан кісткового мозку в умовах імунної відповіді в мишей

**Вітомський В. В., Аль-Хавамдех Х. М.**

Вплив обструктивних порушень функції зовнішнього дихання на якість життя кардіохірургічних пацієнтів перед операцією та фізичною терапією

**Дорошенко Е. Ю., Ніканоров О. К., Ляхова І. М., Черненко О. Є., Гурєєва А. М., Глухих В. І., Польський С. Г., Сазанова І. О., Сиром'ятников М. М.**

Оцінювання ефективності комплексної програми фізичної терапії в пацієнтів після хірургічного лікування розриву ахіллового сухожилля

## ОГЛЯДИ

**Самура Б. Б., Панасенко М. О., Доценко С. Я.**

Множинна мієлома та кардіоваскулярний ризик (огляд літератури)

## ORIGINAL RESEARCH

**388 Brytanova T. S., Samko A. V., Knysh Ye. H.**

National market of diagnostic tests and test systems

**394 Tkachenko N. O., Ryzhov O. A., Hromovik B. P.**

System theory as a tool for searching for new scientific directions and problematic aspects of pharmacy in the context of social responsibility

**401 Budniak L. I., Darzuli N. P.**

Comparative analysis of medications for antibiotic therapy of chronic obstructive pulmonary disease in the pharmaceutical market of Ukraine and France

**407 Pukhalska I. O., Adaba Mukhamed, Hudzenko O. P., Drozdov O. L.**

Monitoring of the assortment structure and price dynamics of hepatoprotectors in the modern Ukrainian pharmaceutical market

**415 Beschasnyi S. P., Hasiuk O. M.**

The donor of carbon monoxide (CORM-2) affects the level of serum immunoglobulins and the state of the bone marrow during the immune response in mice

**421 Vitomskyi V. V., Al-Hawamdeh K. M.**

Influence of obstructive disorders of external respiration function on the life quality of cardiac surgery patients before surgery and physical therapy

**427 Doroshenko E. Yu., Nikanorov O. K., Liakhova I. M., Chernenko O. Ye., Hurieieva A. M., Hlukhykh V. I., Polyskyi S. H., Sazanova I. O., Syromiatnykov M. M.**

Evaluation of the effectiveness of a physical therapy complex program in patients after surgical treatment of ruptured Achilles tendon

## REVIEW

**437 Samura B. B., Panasenko M. O., Dotsenko S. Ya.**

Multiple myeloma and cardiovascular risk (a literature review)

## Міжнародна індексація журналу / Indexing

**Ulrich's Periodicals Directory (США)**

**Worldcat (США):** [http://www.worldcat.org/search?q=on%3ADGCNT+http%3A%2F%2Fjournals.urban.ua%2Findex.php%2Findex%2Foai+2306-8094+UANTU&fq=&dblist=638&qt=first\\_page](http://www.worldcat.org/search?q=on%3ADGCNT+http%3A%2F%2Fjournals.urban.ua%2Findex.php%2Findex%2Foai+2306-8094+UANTU&fq=&dblist=638&qt=first_page)

**Index Copernicus:** <http://www.journals.indexcopernicus.com/+++++,p5664,3.html>

**BASE (Bielefeld Academic Search Engine):** <http://www.base-search.net/Search/Results?lookfor=url%3Ahttp%3A%2F%2Fpharmed.zsmu.edu.ua%2F&type=all&ling=1&name=&thes=&refid=dcresen&newsearch=1>

**Google Scholar (Академія):** <https://scholar.google.com.ua/citations?user=4D2nRcgAAAAJ&hl=ru>

**ROAD (Франція):** [http://road.issn.org/issn/2409-2932-aktual-ni-pitanna-farmacevti-noi-i-medi-noi-nauki-ta-praktiki#.VtbnPH2LQ\\_5](http://road.issn.org/issn/2409-2932-aktual-ni-pitanna-farmacevti-noi-i-medi-noi-nauki-ta-praktiki#.VtbnPH2LQ_5)

**Publons:** <https://publons.com/journal/35108/current-issues-in-pharmacy-and-medicine-science-an>

**East View:** <https://shop.eastview.com/results/item?SKU=5121515P>

**eLibrary(РІНЦ):** <http://elibrary.ru/contents.asp?titleid=38053>



# Протимікробна та протигрибкова активність нових 4-(5-(((5-(алкілтіо)-4-*R*-4*H*-1,2,4-тріазол-3-іл)тіо)-1*H*-1,2,4-тріазол-3-іл)піридинів

Є. О. Карпун \*<sup>A,C,D,E,F</sup>, Н. М. Поліщук <sup>A,B</sup>

Запорізький державний медичний університет, Україна

A – концепція та дизайн дослідження; B – збір даних; C – аналіз та інтерпретація даних; D – написання статті; E – редагування статті; F – остаточне затвердження статті

Резистентність таких штамів, як *Staphylococcus aureus*, *Escherichia coli* поширюється на багато препаратів протимікробної дії. Ця проблема може бути вирішена тільки пошуком нових лікарських засобів із високою бактерицидною та антигрибковою дією. Дослідження останніх років показали перспективність пошуку біологічно активних речовин протимікробної та протигрибкової дії серед похідних 1,2,4-тріазолу.

**Мета роботи** – дослідити протимікробну та протигрибкову активність гомологічного ряду S-алкілзаміщених 4-*R*-5-(((3-(піридин-4-іл)-1*H*-1,2,4-тріазол-5-іл)тіо)метил)-4*H*-1,2,4-тріазол-3-іолів та зробити висновки щодо структурно-функціонального взаємозв'язку синтезованих сполук.

**Матеріали та методи.** Предмет дослідження – 4-(5-(((5-(алкілтіо)-4-метил-4*H*-1,2,4-тріазол-3-іл)тіо)-1*H*-1,2,4-тріазол-3-іл)піридини та 4-(5-(((5-(алкілтіо)-4-етил-4*H*-1,2,4-тріазол-3-іл)тіо)-1*H*-1,2,4-тріазол-3-іл)піридини. Активність проаналізували методом дворазових серійних розведень на тест-культурах *Staphylococcus aureus*, *Escherichia coli*, *Pseudomonas aeruginosa* і *Candida albicans*.

**Результати.** Під час біологічного скринінгу з'ясували: всі сполуки, що дослідили, мали антибактеріальну (МІК – у межах 31,25–62,50 мкг/мл, МБЦК – у межах 62,5–125,0 мкг/мл) і протигрибкову (МІК – у межах 31,25–62,5 мкг/мл, МФЦК – у межах 62,5–125,0 мкг/мл) дію щодо контролю. Сполуки, які отримали, проявляють вираженішу активність щодо штаму *Pseudomonas aeruginosa* (МІК – у межах 31,25–62,50 мкг/мл, МБЦК – у межах 62,5–125,0 мкг/мл) і протигрибкову дію до штаму *Candida albicans* (МІК – у межах 31,25–62,50 мкг/мл, МФЦК – у межах 62,5–125,0 мкг/мл) щодо контролю.

**Висновки.** Результати біологічного скринінгу свідчать про перспективність пошуку серед наведених похідних біс-1,2,4-тріазолів. Найбільш активною в ряду S-алкілзаміщених 4-*R*-5-(((3-(піридин-4-іл)-1*H*-1,2,4-тріазол-5-іл)тіо)метил)-4*H*-1,2,4-тріазол-3-іолів є сполука 4-(5-(((4-метил-5-(пентилтіо)-4*H*-1,2,4-тріазол-3-іл)тіо)-1*H*-1,2,4-тріазол-3-іл)піридин, що проявляє найбільш виражену протимікробну дію проти штаму *Staphylococcus aureus* (МІК – 15,6 мкг/мл, МБЦК – 31,25 мкг/мл). Встановили закономірності між хімічною будовою та біологічною активністю синтезованих сполук, що свідчать про перспективність пошуку в цьому ряді заміщених.

**Ключові слова:** 1,2,4-тріазол, протимікробна активність, протигрибкова активність.

**Актуальні питання фармацевтичної і медичної науки та практики.** 2020. Т. 13, № 3(34). С. 354–358

## Antimicrobial and antifungal activity of new 4-(5-(((5-(alkylthio)-4-*R*-4*H*-1,2,4-triazole-3-yl)thio)-1*H*-1,2,4-triazole-3-yl)pyridines

Ye. O. Karpun, N. M. Polishchuk

The resistance of such strains as *Staphylococcus aureus*, *Escherichia coli* extends to many antimicrobial drugs. This problem can be solved by searching for new drugs with high bactericidal and antifungal action. Recent studies have shown the promise of searching for biologically active substances of antimicrobial and antifungal action among 1,2,4-triazole derivatives.

**The aim of this work** was to develop the antimicrobial and antifungal effects of the homologous series of S-alkyl-substituted 4-*R*-5-(((3-(pyridin-4-yl)-1*H*-1,2,4-triazole-5-yl)thio)methyl)-4*H*-1,2,4-triazole-3-thiols and draw conclusions regarding the structural and functional relationship of the synthesized compounds.

**Materials and methods.** The subject of research was 4-(5-(((5-(alkylthio)-4-methyl-4*H*-1,2,4-triazole-3-yl)thio)-1*H*-1,2,4-triazole-3-yl)pyridines and 4-(5-(((5-(alkylthio)-4-ethyl-4*H*-1,2,4-triazole-3-yl)thio)-1*H*-1,2,4-triazole-3-yl)pyridines. The activity was analyzed by the method of two-fold serial dilutions on test cultures of *Staphylococcus aureus*, *Escherichia coli*, *Pseudomonas aeruginosa* and *Candida albicans*.

### ARTICLE INFO



<http://pharmed.zsmu.edu.ua/article/view/216204>

UDC 615.281/.282.015:547.792

DOI: [10.14739/2409-2932.2020.3.216204](https://doi.org/10.14739/2409-2932.2020.3.216204)

Current issues in pharmacy and medicine: science and practice 2020; 13 (3), 354–358

Key words: 1,2,4-triazole, antimicrobial activity, antifungal activity.

\*E-mail: [ekarpun@yahoo.com](mailto:ekarpun@yahoo.com)

Received: 31.08.2020 // Revised: 17.09.2020 // Accepted: 21.09.2020

**Results.** The results of the biological screening showed that all tested compounds exhibited antibacterial action (MIC – in the range of 31.25–62.50 µg/ml, MBC – in the range of 62.5–125.0 µg/ml) and antifungal effect (MIC – in within 31.25–62.50 µg/ml, MFC – within 62.5–125.0 µg/ml) relative to the control. The obtained compounds exhibit more pronounced activity against the *Pseudomonas aeruginosa* strain (MIC – in the range of 31.25–62.50 µg/ml, MBcC – in the range of 62.5–125.0 µg/ml) and antifungal activity against the *Candida albicans* strain (MIC – within 31.25–62.50 µg/ml, MFC – within 62.5–125.0 µg/ml) relative to the control.

**Conclusions.** The biological screening data indicate that the search among the given bis-1,2,4-triazole derivatives is promising. The most active among the series of *S*-alkyl-substituted 4-*R*-5-(((3-(pyridin-4-yl)-1*H*-1,2,4-triazole-5-yl)thio)methyl)-4*H*-1,2,4-triazole-3-thiols was compound 4-(5-(((4-methyl-5-(pentylthio)-4*H*-1,2,4-triazole-3-yl)thio)-1*H*-1,2,4-triazole-3-yl)pyridine, which exhibited the most pronounced antimicrobial effect against the *Staphylococcus aureus* strain (MIC – 15.6 µg/ml, MBC – 31.25 µg/ml) indicate the prospects of searching in the specified number of substituted.

**Key words:** 1,2,4-triazole, antimicrobial activity, antifungal activity.

**Current issues in pharmacy and medicine: science and practice 2020; 13 (3), 354–358**

## Противомікробна і протигрибкова активність нових 4-(5-((5-(алкілтіо)-4-*R*-4*H*-1,2,4-тріазол-3-іл)тіо)-1*H*-1,2,4-тріазол-3-іл)піридинів

Е. А. Карпун, Н. Н. Полищук

Резистентність таких штамів, як *Staphylococcus aureus*, *Escherichia coli* розповсюджується на багато препаратів противомікробного дії. Ця проблема може бути вирішена пошуком нових лікарських засобів з високим бактерицидним і антигрибковим дією. Дослідження останніх років показали перспективність пошуку біологічно активних речовин противомікробного і протигрибкового дії серед похідних 1,2,4-тріазолу.

**Цель работы** – дослідити противомікробну і протигрибкову дію гомологічного ряду *S*-алкілзаміщених 4-*R*-5-(((3-(піридин-4-іл)-1*H*-1,2,4-тріазол-5-іл)тіо)метил)-4*H*-1,2,4-тріазол-3-іолів і зробити висновки про структурно-функціональну взаємозв'язок синтезованих сполук.

**Матеріали і методи.** Предмет дослідження – 4-(5-(((5-(алкілтіо)-4-метил-4*H*-1,2,4-тріазол-3-іл)тіо)-1*H*-1,2,4-тріазол-3-іл)піридину і 4-(5-(((5-(алкілтіо)-4-етил-4*H*-1,2,4-тріазол-3-іл)тіо)-1*H*-1,2,4-тріазол-3-іл)піридину. Активність проаналізована методом двукратних серійних розведень на тест-культурах *Staphylococcus aureus*, *Escherichia coli*, *Pseudomonas aeruginosa* і *Candida albicans*.

**Результати.** В ході біологічного скринінгу встановили, що всі досліджувані сполуки проявили антибактеріальну (МІК – в межах 31,25–62,50 мкг/мл, МБЦК – в межах 62,5–125,0 мкг/мл) і протигрибкову (МІК – в межах 31,25–62,50 мкг/мл, МФЦК – в межах 62,5–125,0 мкг/мл) дію відносно контролю. Отримані сполуки проявляють більш виражену активність в порівнянні з штамом *Pseudomonas aeruginosa* (МІК – в межах 31,25–62,50 мкг/мл, МБЦК – в межах 62,5–125,0 мкг/мл) і протигрибкову активність до штаму *Candida albicans* (МІК – в межах 31,25–62,50 мкг/мл, МФЦК – в межах 62,5–125,0 мкг/мл) відносно контролю.

**Висновки.** Результати біологічного скринінгу свідчать про перспективність пошуку серед наведених похідних біс-1,2,4-тріазолів. Найбільш активним серед ряду *S*-алкілзаміщених 4-*R*-5-(((3-(піридин-4-іл)-1*H*-1,2,4-тріазол-5-іл)тіо)метил)-4*H*-1,2,4-тріазол-3-іолів є сполука 4-(5-(((4-метил-5(пентилтіо)-4*H*-1,2,4-тріазол-3-іл)тіо)-1*H*-1,2,4-тріазол-3-іл)піридин, яка проявляє найбільш виражене противомікробне дію проти штаму *Staphylococcus aureus* (МІК – 15,6 мкг/мл, МБЦК – 31,25 мкг/мл). Встановлені закономірності між хімічним будовою і біологічною активністю синтезованих сполук свідчать про перспективність пошуку в зазначеному ряду заміщених.

**Ключевые слова:** 1,2,4-тріазол, противомікробна активність, протигрибкова активність.

**Актуальные вопросы фармацевтической и медицинской науки и практики. 2020. Т. 13, № 3(34). С. 354–358**

Резистентність багатьох мікроорганізмів і грибів до противомікробних і протигрибкових засобів – складна проблема в ефективному лікуванні інфекційних хвороб різної етіології. Одним із напрямів подолання стійкості мікроорганізмів до ліків є пошук і створення нових діючих речовин з антимікробною активністю. 1,2,4-тріазолі – структурні фрагменти багатьох біологічно активних сполук, які характеризуються протизапальною, антибактеріальною, фунгіцидною, гепатопротекторною активністю [1,2]. Їх використовують для розроблення лікарських препаратів та активних фармацевтичних інгредієнтів [3] завдяки реакційній здатності молекули 1,2,4-тріазолу та можливості до наступного хімічного моделювання за різними активними центрами [4,5]. Тому останнім часом усе більшу увагу приділяють синтезу похідних ряду 1,2,4-тріазолів [6,7]. Нині відомий ряд ліків, які

застосовують для лікування вірусних і грибкових хвороб: рибавірин, флуконазол, ітраконазол тощо.

Отже, синтез і дослідження нових біологічно активних сполук на основі 1,2,4-тріазолу, які можуть бути потенційними лікарськими засобами з протимікробними та протигрибковими властивостями, а також вивчення закономірностей «будова – біологічна дія», є актуальним завданням сучасної фармації.

### Мета роботи

Дослідити протимікробну та протигрибкову активність гомологічного ряду *S*-алкілзаміщених 4-*R*-5-(((3-(піридин-4-іл)-1*H*-1,2,4-тріазол-5-іл)тіо)метил)-4*H*-1,2,4-тріазол-3-іолів та зробити висновки щодо

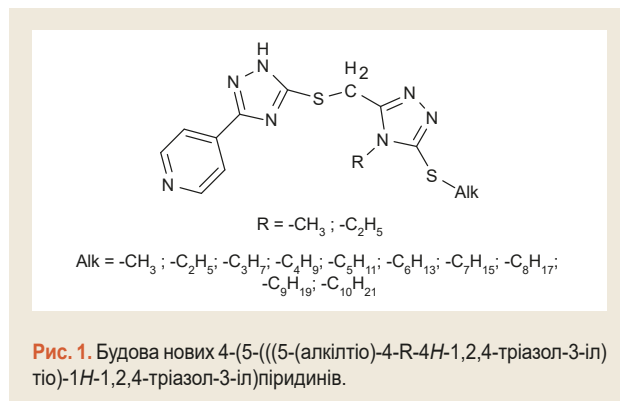
структурно-функціонального взаємозв'язку синтезованих сполук.

### Матеріали і методи дослідження

Предмет дослідження – 4-(5-(((5-(алкілтіо)-4-R-4H-1,2,4-тріазол-3-іл)тіо)-1H-1,2,4-тріазол-3-іл)піридини, де замісниками в четвертому положенні другого 1,2,4-тріазолового циклу були метильні й етильні радикали (рис. 1).

Синтез сполук здійснили за загальновідомою методикою, що описана в роботі [8].

Протимікробну та протигрибкову активність вивчали на кафедрі мікробіології, вірусології та імунології ЗДМУ. Як тест-культури використали *Staphylococcus aureus* штам ATCC ATCC 25923, *Escherichia coli* штам ATCC 25922, *Pseudomonas aeruginosa* штам ATCC 27853, *Candida albicans* штам ATCC 885-653. Досліджували активності щодо чинних методичних рекомендацій [9] стандартним методом дифузії в агар Мюллера–Хінтона на середовищах, що оптимальні для росту тест-культур мікроорганізмів у концентрації 10<sup>6</sup> м.к./мл. Використовували розчини досліджуваних сполук у диметилсульфоксиді (1 мг/мл). Мінімальну інгібувальну активність (МІК) визначали за відсутністю видимого росту у пробірці з мінімальною



концентрацією препарату, який досліджували. Також додатково зробили контроль поживних середовищ і розчинника за допомогою загальновідомих методик [9].

### Результати

Результати дослідження протимікробної та протигрибкової активності S-алкільних похідних біс-1,2,4-тріазолу щодо окремих тест-культур грампозитивних та грамнегативних бактерій і грибів наведені в таблиці 1.

**Таблиця 1.** Протимікробна та протигрибкова активність 4-(5-(((5-(алкілтіо)-4-R-4H-1,2,4-тріазол-3-іл)тіо)-1H-1,2,4-тріазол-3-іл)піридинів

Сполука			<i>Escherichia coli</i>		<i>Staphylococcus aureus</i>		<i>Pseudomonas aeruginosa</i>		<i>Candida albicans</i>	
№	R	Alk	МІК, мкг/мл	МБЦК, мкг/мл	МІК, мкг/мл	МБЦК, мкг/мл	МІК, мкг/мл	МБЦК, мкг/мл	МІК, мкг/мл	МФЦК, мкг/мл
1	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	62,5	125,0	125,0	250	62,5	125,0	31,25	62,5
2	CH <sub>3</sub>	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	62,5	125,0	62,5	125,0	62,5	125,0	62,5	125,0
3	CH <sub>3</sub>	C <sub>3</sub> H <sub>7</sub>	62,5	125,0	62,5	125,0	62,5	125,0	62,5	125,0
4	CH <sub>3</sub>	C <sub>4</sub> H <sub>9</sub>	62,5	125,0	62,5	125,0	62,5	125,0	62,5	62,5
5	CH <sub>3</sub>	C <sub>5</sub> H <sub>11</sub>	62,5	62,5	15,6	31,25	62,5	125,0	62,5	62,5
6	CH <sub>3</sub>	C <sub>6</sub> H <sub>13</sub>	62,5	125,0	125,0	125,0	62,5	125,0	31,25	62,5
7	CH <sub>3</sub>	C <sub>7</sub> H <sub>15</sub>	62,5	125,0	31,25	62,5	31,25	62,5	62,5	62,5
8	CH <sub>3</sub>	C <sub>8</sub> H <sub>17</sub>	62,5	125,0	31,25	62,5	62,5	125,0	31,25	62,5
9	CH <sub>3</sub>	C <sub>9</sub> H <sub>19</sub>	62,5	125,0	31,25	62,5	62,5	125,0	31,25	62,5
10	CH <sub>3</sub>	C <sub>10</sub> H <sub>21</sub>	62,5	125,0	31,25	62,5	62,5	125,0	31,25	62,5
11	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	CH <sub>3</sub>	62,5	125,0	31,25	62,5	62,5	125,0	62,5	62,5
12	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	62,5	125,0	125,0	250,0	62,5	125,0	62,5	125,0
13	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	C <sub>3</sub> H <sub>7</sub>	62,5	125,0	62,5	125,0	62,5	125,0	62,5	62,5
14	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	C <sub>4</sub> H <sub>9</sub>	62,5	125,0	62,5	125,0	62,5	125,0	62,5	125,0
15	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	C <sub>5</sub> H <sub>11</sub>	62,5	125,0	125,0	125,0	62,5	125,0	31,25	62,5
16	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	C <sub>6</sub> H <sub>13</sub>	62,5	125,0	62,5	125,0	31,25	62,5	62,5	125,0
17	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	C <sub>7</sub> H <sub>15</sub>	62,5	125,0	62,5	125,0	62,5	125,0	31,25	62,5
18	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	C <sub>8</sub> H <sub>17</sub>	62,5	125,0	31,25	62,5	31,25	62,5	31,25	62,5
19	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	C <sub>9</sub> H <sub>19</sub>	62,5	125,0	125,0	250,0	62,5	125,0	62,5	62,5
20	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	C <sub>10</sub> H <sub>21</sub>	62,5	125,0	31,25	62,5	62,5	125,0	62,5	125,0
Хлоргексидин			–	25,0	–	18,6	–	200,0	–	10,2

Як контроль протимікробної активності сполук щодо штамів мікроорганізмів, які вивчали, застосували субстанцію антибактеріального препарату хлоргексидину.

## Обговорення

За результатами дослідження, майже усі 4-(5-(((5-(алкілтіо)-4-метил-4*H*-1,2,4-тріазол-3-іл)тіо)-1*H*-1,2,4-тріазол-3-іл)піридині та 4-(5-(((5-(алкілтіо)-4-етил-4*H*-1,2,4-тріазол-3-іл)тіо)-1*H*-1,2,4-тріазол-3-іл)піридині мали помірну антимікробну активність щодо бактерії *Escherichia coli*, де мінімальна інгібіторна концентрація *S*-заміщених алкіл біс-1,2,4-тріазолів становила 62,5 мкг/мл, мінімальна бактерицидна концентрація – 125,0 мкг/мл.

Слід відзначити, що виражену активність до тест-штаму *Staphylococcus aureus* проявила сполука 4-(5-(((4-метил-5-(пентилтіо)-4*H*-1,2,4-тріазол-3-іл)тіо)-1*H*-1,2,4-тріазол-3-іл)піридин (МІК – 15,6 мкг/мл, МБЦК – 31,25 мкг/мл).

Сполуки, що одержали, мають вираженішу активність щодо штаму *Pseudomonas aeruginosa* (МІК – у межах 31,25–62,50 мкг/мл, МБЦК – у межах 62,5–125,0 мкг/мл) і протигрибкову дію до штаму *Candida albicans* (МІК – у межах 31,25–62,50 мкг/мл, МФЦК – у межах 62,5–125,0 мкг/мл) щодо контролю.

Щодо залежності біологічної дії від структури, то можна відзначити: збільшення вуглеводневого ланцюга для 4-(5-(((5-(алкілтіо)-4-метил-4*H*-1,2,4-тріазол-3-іл)тіо)-1*H*-1,2,4-тріазол-3-іл)піридинів призводить до незначного підвищення антимікробної активності. Сполуки, що мали як алкільний радикал гептил, октил, нонил, децил, характеризувалися більшою антимікробною та антигрибковою активністю щодо речовин з іншими вуглеводневими замісниками. Сполука 4-(5-(((5-(октилтіо)-4-етил-4*H*-1,2,4-тріазол-3-іл)тіо)-1*H*-1,2,4-тріазол-3-іл)піридин показала виражену протимікробну дію до *Staphylococcus aureus* (МІК – 31,25 мкг/мл, МБЦК – 62,50 мкг/мл), *Pseudomonas aeruginosa* (МІК – 31,25 мкг/мл, МБЦК – 62,5 мкг/мл), протигрибкову дію до грибів *Candida albicans* (МІК – 31,25 мкг/мл, МФЦК – 62,5 мкг/мл).

## Висновки

1. Сполуки 4-(5-(((5-(алкілтіо)-4-метил-4*H*-1,2,4-тріазол-3-іл)тіо)-1*H*-1,2,4-тріазол-3-іл)піридині та 4-(5-(((5-(алкілтіо)-4-етил-4*H*-1,2,4-тріазол-3-іл)тіо)-1*H*-1,2,4-тріазол-3-іл)піридині характеризуються протимікробною та протигрибковою активністю.

2. Найактивнішою в ряду *S*-алкілзаміщених 4-*R*-5-(((3-(піридин-4-іл)-1*H*-1,2,4-тріазол-5-іл)тіо)метил)-4*H*-1,2,4-тріазол-3-іолів є сполука 4-(5-(((4-метил-5-(пентилтіо)-4*H*-1,2,4-тріазол-3-іл)тіо)-1*H*-1,2,4-тріазол-3-іл)піридин, котра проявляє найбільш виражену протимікробну дію проти штаму *Staphylococcus aureus* (МІК – 15,6 мкг/мл, МБЦК – 31,25 мкг/мл).

3. Встановлені закономірності між хімічною будовою та біологічною активністю синтезованих сполук свідчать про перспективність пошуку в цьому ряді заміщених.

**Конфлікт інтересів:** відсутній.

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

## Відомості про авторів:

Карпун Є. О., асистент каф. природничих дисциплін для іноземних студентів та токсикологічної хімії, Запорізький державний медичний університет, Україна.

ORCID ID: [0000-0003-1816-812X](https://orcid.org/0000-0003-1816-812X)

Поліщук Н. М., канд. мед. наук, доцент каф. мікробіології, вірусології та імунології, Запорізький державний медичний університет, Україна.

ORCID ID: [0000-0002-9791-5818](https://orcid.org/0000-0002-9791-5818)

## Information about authors:

Karpun Ye. O., Teaching Assistant of the Department of Natural Sciences for Foreign Students and Toxicological Chemistry, Zaporizhzhia State Medical University, Ukraine.

Polishchuk N. M., MD, PhD, Associate Professor of the Department of Microbiology, Virology and Immunology, Zaporizhzhia State Medical University, Ukraine.

## Сведения об авторах:

Карпун Е. А., ассистент каф. естественных дисциплин для иностранных студентов и токсикологической химии, Запорожский государственный медицинский университет, Украина.

Полищук Н. Н., канд. мед. наук, доцент каф. микробиологии, вирусологии и иммунологии, Запорожский государственный медицинский университет, Украина.

## Список літератури

- [1] Histological study of a corrective influence of a compound potassium 2-((4-amino-5-(morpholinomethyl)-4*H*-1,2,4-triazol-3-yl)thio)acetate (PKR-173) on the state of chicken's liver under infection by *Pseudomonas aeruginosa* / Y. Vashchuk, R. Shcherbyna, V. Parchenko et al. *Ankara Universitesi Eczacilik Fakultesi Dergisi*. 2020. Vol. 44, Iss. 1. P. 1-17. <https://doi.org/10.33483/jfpau.567757>
- [2] Datoussaid Y., Othman A., Kirsch G. Synthesis and antibacterial activity of some 5,5'-(1,4-phenylene)-bis-1,3,4-oxadiazole and bis-1,2,4-triazole derivatives as precursors of new *S*-nucleosides. *South African journal of chemistry*. 2012. Vol. 65. P. 30-35.
- [3] Test of antimicrobial activity of morpholine 2-(5-(3-fluorophenyl)-4-amino-1,2,4-triazol-3-ylthio) acetate (BKP-115) by experimental model of pancreatitis in rats / O. A. Bigdan, V. V. Parchenko, B. P. Kyrychko et al. *Ukrainian Journal of Ecology*. 2020. Vol. 10, Iss. 3. P. 201-207.
- [4] Synthesis and antifungal potential of 1,2,3-triazole and 1,2,4-triazole thiol substituted strobilurin derivatives / P. M. Chaudhary, S. G. Tupe, S. U. Jourwekar et al. *Indian Journal of Chemistry – Section B Organic and Medicinal Chemistry*. 2015. Vol. 54B, Iss. 7. P. 908-917.
- [5] Synthesis and antifungal activity of 1,2,4-triazole containing fluconazole analogues / N. G. Aher, V. S. Pore, N. Mishra et al. *Bioorganic & medicinal chemistry letters*. 2009. Vol. 19, Iss 3. P. 759-763. <https://doi.org/10.1016/j.bmcl.2008.12.026>
- [6] Shcherbyna R. Microwave-assisted synthesis of some new derivatives of 4-substituted-3-(morpholinomethyl)-4*H*-1,2,4-triazole-5-thioles. *Ankara Universitesi Eczacilik Fakultesi Dergisi*. 2019. Vol. 43, Iss. 3. P. 220-229. <https://doi.org/10.33483/jfpau.533166>
- [7] Gilani S. J., Khan S. A., Siddiqui N. Synthesis and pharmacological evaluation of condensed heterocyclic 6-substituted 1,2,4-triazolo-[3,4-*b*]-1,3,4-thiadiazole and 1,3,4-oxadiazole derivatives of isoniazid. *Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters*. 2010. Vol. 20, Iss. 16. P. 4762-4765. <https://doi.org/10.1016/j.bmcl.2010.06.125>
- [8] Synthesis, Characterization and Antimicrobial Evaluation of Substituted 1,2,4-Triazole Thiones Containing Pyrazole Moiety / D. N. Rao, A. R. Prasad, Y. N. Spoorthy et al. *Journal of Clinical and Analytical Medicine*. 2015. Vol. 6, Iss. 5. <https://doi.org/10.4328/jcam.2323>
- [9] Вивчення специфічної активності протимікробних лікарських засобів : метод. рек. / Ю. Л. Волянський, В. П. Ширококов, С. В. Бірюкова, В. Г. Палій. Київ, 2004. 38 с.

## References

- [1] Vashchuk, Y., Shcherbina, R., Parchenko, V., Bushueva, i., Gutyj, B., Fotina, H., Fotina, T., & Stronskyi, Y. (2020). Histological study of a corrective influence of a compound potassium 2-((4-amino-5-(morpholinomethyl)-4h-1,2,4-triazol-3-yl)thio)acetate (PKR-173) on the state of chicken's liver under infection by *Pseudomonas Aeruginosa*. *Ankara Universitesi Eczacilik Fakultesi Dergisi*, 44(1), 1-17. <https://doi.org/10.33483/jfpau.567757>
- [2] Datoussaid, Y., Othman, A., & Kirsch, G. (2012). Synthesis and antibacterial activity of some 5,5'-(1,4-phenylene)-bis-1,3,4-oxadiazole and bis-1,2,4-triazole derivatives as precursors of new S-nucleosides. *South African journal of chemistry*, 65, 30-35.
- [3] Bigdan, O. A., Parchenko, V. V., Kyrychko, B. P., Zvenigorodska, T. V., Gutyj, B. V., Gunchak, A. V., Sliyivinska, L. G., Savchuk, L. B., Nazaruk, N. V., Kit, L. P., Dashkovskyy, O. O., & Guta, Z. A. (2020). Test of antimicrobial activity of morpholine 2- (5- (3-fluorophenyl) -4-amino-1,2,4-triazol-3-ilthio) acetate (BKP-115) by experimental model of pancreatitis in rats. *Ukrainian Journal of Ecology*, 10(3), 201-207.
- [4] Chaudhary, P. M., Tupe, S. G., Jorwekar, S. U., Sant, D. G., Deshpande, S. R., Maybhate, S. P., Likhite, A. P., Deshpande, M. V. (2015). Synthesis and antifungal potential of 1,2,3-triazole and 1,2,4-triazole thiol substituted strobilurin derivatives. *Indian Journal of Chemistry – Section B Organic and Medicinal Chemistry*, 54B(7), 908-917.
- [5] Aher, N. G., Pore, V. S., Mishra, N., Kumar, A., Shukla, P., Sharma, A., & Bhat, M. K. (2009). Synthesis and antifungal activity of 1,2,3-triazole containing fluconazole analogues. *Bioorganic & medicinal chemistry letters*, 19(3), 759-763. <https://doi.org/10.1016/j.bmcl.2008.12.026>
- [6] Shcherbina, R. (2019). Microwave-assisted synthesis of some new derivatives of 4-substituted-3-(morpholinomethyl)-4H-1,2,4-triazole-5-thioles. *Ankara Universitesi Eczacilik Fakultesi Dergisi*, 43(3), 220-229. <https://doi.org/10.33483/jfpau.533166>
- [7] Gilani, S. J., Khan, S. A., & Siddiqui, N. (2010). Synthesis and pharmacological evaluation of condensed heterocyclic 6-substituted 1,2,4-triazolo-[3,4-b]-1,3,4-thiadiazole and 1,3,4-oxadiazole derivatives of isoniazid. *Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters*, 20(16), 4762-4765. <https://doi.org/10.1016/j.bmcl.2010.06.125>
- [8] Rao, D. N., Prasad, A. R., Spoorthy, Y. N., Rao, D. R., & Ravindranath, L. K. (2015). Synthesis, Characterization and Antimicrobial Evaluation of Substituted 1,2,4-Triazole Thiones Containing Pyrazole Moiety. *Journal of Clinical and Analytical Medicine*, 6(5). <https://doi.org/10.4328/jcam.2323>
- [9] Volianskyi, Yu. L., Hrytsenko, I. S., Shyrobokov, V. P., Biriukova, S. V., & Palii, V. H. (2004). *Vyvchennia spetsyfychnoi aktyvnosti protymikrobnnykh likarskykh zasobiv* [Specific activity detection of antimicrobial medicines: Guidelines]. Kyiv. [in Ukrainian].