

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. Полупан

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
e-mail: 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. 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 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 Шєртаєва (Шимкєнт, Республіка 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
<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 піразолпохідних 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.,
Hromovyk 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

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

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>



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

A. A. Safonov*

Zaporizhzhia State Medical University, Ukraine

The issue of fatigue is quite topical for the modern humanity. In order to work harder and earn as much money as possible, a person takes various stimulants, which have a number of side effects. This problem is especially serious in Asian countries. To prevent such complications, scientists are trying to invent actoprotectors that would have minimal side effects. 1,2,4-triazole derivatives have proven themselves well as new substances with different spectrum of pharmacological activity.

The aim of this work is the investigation of actoprotective activity of new 3-(thiophen-2-ylmethyl)-1*H*-1,2,4-triazole-5-thiol derivatives.

Materials and methods. To study the actoprotective activity of new 3-(thiophen-2-ylmethyl)-1*H*-1,2,4-triazole-5-thiol derivatives, a group of 7 white nonlinear rats weighing 200–260 g was used. Pharmacological activity was studied with the method of forced swimming. The study compounds, as well as the reference standard – Riboxin® (manufactured by Kyiv Vitamin Plant) was administered orally 20 minutes prior to the immersion of animals at a dose of 100 mg/kg. For comparison, we also used a control group of animals that received saline 20 minutes prior to the 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 22 new compounds was investigated. Compounds Ia, IIb, IIh have been found to have an actoprotective effect. Compound Ia surpasses the comparison drug. The most active substance among the first synthesized salts is the potassium 2-((3-(thiophen-2-ylmethyl)-1*H*-1,2,4-triazol-5-yl)thio)acetate, which surpasses the comparison drug riboxin by 6.32 %.

Conclusions. Some conclusions are drawn regarding “structure – actoprotective effect” dependence: replacement of potassium cation by sodium cation leads to a decrease in biological activity; introduction of 4-chlorobenzylidene or 2,3-dimethoxybenzylidene substituent into the molecule of 2-((3-(thiophen-2-ylmethyl)-1*H*-1,2,4-triazol-5-yl)thio)acetohydrazide does not affect the actoprotective effect; introduction of benzylidene substituent, 3-nitrobenzylidene, 4-dimethylaminobenzylidene, 2,4-dimethylbenzylidene into the molecule of 2-((3-(thiophen-2-ylmethyl)-1*H*-1,2,4-triazol-5-yl)thio)acetohydrazide negatively affects the fatigue in rats.

Key words: triazoles, actoprotective activity, salts, heterocyclic compounds.

Current issues in pharmacy and medicine: science and practice 2020; 13 (3), 365–370

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

А. А. Сафонов

Питання втоми гостро постало перед людством. Адже людина, щоб більше працювати та гарно заробляти, починає вживати різні стимулятори для подолання втоми, а вони мають чимало побічних ефектів. Ця проблема особливо актуальна у країнах Азії. Науковці, аби запобігти їй, намагаються винайти актопротектори, які б мали мінімальну кількість побічних дій. Похідні 1,2,4-тріазолу зарекомендували себе як нові речовини з різними спектрами фармакологічної активності.

Мета роботи – дослідити актопротекторну активність серед нових похідних 3-(тіофен-2-ілметил)-1*H*-1,2,4-тріазол-5-тіолу.

Матеріали та методи. Для вивчення актопротекторної активності нових похідних 3-(тіофен-2-ілметил)-1*H*-1,2,4-тріазол-5-тіолу використали групу з 7 білих нелінійних щурів вагою 200–260 г. Фармакологічну активність вивчали методом примусового плавання.

Досліджувані сполуки, а також еталонний стандарт – Рибоксин® (виробник – Київський вітамінний завод) вводили перорально в дозі 100 мг/кг за 20 хвилин до занурення тварин у воду. Для порівняння використали контрольну групу тварин, які отримували сольовий розчин за 20 хвилин до занурення.

Гравіметричні вимірювання виконали на лабораторних електронних аналітичних вагах моделі ESJ-200-4 (США). Статистичні результати розраховували за допомогою критеріїв Колмогорова–Смирнова та Шапіро–Уїлка.

ARTICLE INFO



<http://pharmed.zsmu.edu.ua/article/view/216211>

UDC 615.015.11:547.792'367'732

DOI: [10.14739/2409-2932.2020.3.216211](https://doi.org/10.14739/2409-2932.2020.3.216211)

Current issues in pharmacy and medicine: science and practice 2020; 13 (3), 365–370

Key words: triazoles, actoprotective activity, salts, heterocyclic compounds.

*E-mail: 8Safonov@gmail.com

Received: 02.09.2020 // Revised: 08.09.2020 // Accepted: 10.09.2020

Результати. У результаті дослідили актопротекторну активність 22 нових сполук. Установили, що сполуки Ia, IIb, III мають актопротекторну дію. Речовина Ia перевищує препарат порівняння. Найактивніша речовина серед синтезованих солей – калій 2-((3-(тіофен-2-ілметил)-1*H*-1,2,4-тріазол-5-іл)тіо)ацетат, який перевищує препарат порівняння рибоксин на 6,32 %.

Висновки. Зробили висновки щодо залежності «структура – актопротекторний ефект»: заміна катіона калію на катіон натрію призводить до зниження біологічної активності; введення в молекулу 2-((3-(тіофен-2-ілметил)-1*H*-1,2,4-тріазол-5-іл)тіо)ацетогідрозиду 4-хлорбензиліденового замісника, або 2,3-диметоксибензиліденового не впливає на актопротекторний ефект; введення в молекулу 2-((3-(тіофен-2-ілметил)-1*H*-1,2,4-тріазол-5-іл)тіо)ацетогідрозиду бензиліденового радикалу, 3-нітробензиліденового, 4-диметиламінобензиліденового, 2,4-диметилбензиліденового негативно впливає на втому щурів.

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

Актуальні питання фармацевтичної і медичної науки та практики. 2020. Т. 13, № 3(34). С. 365–370

Исследование актопротекторной активности производных 3-(тиофен-2-илметил)-1*H*-1,2,4-триазол-5-тиола

А. А. Сафонов

Вопрос усталости достаточно остро стоит перед человечеством. Для того, чтобы больше работать и зарабатывать, люди начинают употреблять различные стимуляторы для борьбы с усталостью, но они имеют целый ряд побочных эффектов. Эта проблема актуальна в странах Азии. Для предотвращения таких осложнений ученые пытаются создать актопротекторы, которые имели бы минимальное количество побочных действий. Производные 1,2,4-триазола зарекомендовали себя в качестве новых веществ с различными спектрами фармакологической активности.

Цель работы – исследование актопротекторной активности среди новых производных 3-(тиофен-2-илметил)-1*H*-1,2,4-триазол-5-тиола.

Материалы и методы. Для изучения актопротекторной активности новых производных 3-(тиофен-2-илметил)-1*H*-1,2,4-триазол-5-тиола использовали группу из 7 белых нелинейных крыс весом 200–260 г. Фармакологическую активность изучали методом принудительного плавания. Исследуемые соединения, а также эталонный стандарт – Рибоксин® (производитель – Киевский витаминный завод) вводили перорально в дозе 100 мг/кг за 20 минут до погружения животных в воду. Для сравнения также использовали контрольную группу животных, получавших солевой раствор за 20 минут до погружения. Гравиметрические измерения проводили на лабораторных электронных аналитических весах модели ESJ-200-4 (США). Статистические результаты рассчитывали с помощью критериев Колмогорова–Смирнова и Шапиро–Уилка.

Результаты. Исследовали актопротекторную активность 22 новых соединений. Установили, что соединения Ia, IIb, III имеют актопротекторное действие. Вещество Ia превышает препарат сравнения. Самым активным веществом среди синтезированных солей является калій 2-((3-(тіофен-2-ілметил)-1*H*-1,2,4-тріазол-5-іл)тіо)ацетат, який перевищує препарат порівняння рибоксин на 6,32 %.

Выводы. Некоторые выводы сделаны по зависимости «структура – актопротекторный эффект»: замена катиона калия на катион натрия приводит к снижению биологической активности; введение в молекулу 2-((3-(тіофен-2-ілметил)-1*H*-1,2,4-тріазол-5-іл)тіо)ацетогідрозиду 4-хлорбензиліденового замісника, або 2,3-диметоксибензиліденового не впливає на актопротекторний ефект; введення в молекулу 2-((3-(тіофен-2-ілметил)-1*H*-1,2,4-тріазол-5-іл)тіо)ацетогідрозиду бензиліденового радикала, 3-нітробензиліденового, 4-диметиламінобензиліденового, 2,4-диметилбензиліденового негативно впливає на усталість крыс.

Ключевые слова: 1,2,4-триазол, актопротекторное действие, соли, гетероциклические соединения.

Актуальные вопросы фармацевтической и медицинской науки и практики. 2020. Т. 13, № 3(34). С. 365–370

Pharmaceutical industry is developing in accordance with the development of society and technology. Modern people cannot even imagine their lives without medical drugs.

Scientists around the world are competing for the leadership in creating new drugs that reduce fatigue and help athletes increase their speed and improve performance.

1,2,4-triazole molecule is globally used as a foundation to create potential highly active substances [1–4].

The review of scientific literature has proved the absence of verified data on the actoprotective effect of 3-(thiophen-2-ylmethyl)-1*H*-1,2,4-triazole-5-thiol derivatives [5–11].

Aim

Correspondingly, the aim of this work is the investigation of actoprotective activity of new 3-(thiophen-2-ylmethyl)-1*H*-1,2,4-triazole-5-thiol derivatives.

Materials and methods

In order to study the actoprotective activity of new 3-(thiophen-2-ylmethyl)-1*H*-1,2,4-triazole-5-thiol derivatives, a group of 7 white nonlinear rats weighing 200–260 g was used.

Pharmacological activity was studied with the method of forced swimming [12]. Loads (10 % of rats' weight) were attached to the tail bases of the animals. After immersing the animals in water for 10 seconds, the swimming time of the laboratory rats before exhaustion was measured (in seconds). Rats were immersed one by one in a large container (water temperature 24–27 °C) with a water level higher than 60 cm. The study compounds, as well as the reference standard – Riboxin® (manufactured by Kyiv Vitamin Plant) were administered orally 20 minutes prior to the immersion of animals at a dose of 100 mg/kg. For comparison, we also used a control group of animals that received saline 20 minutes prior to the 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 22 new compounds was investigated.

Compounds Ia, Iib, Iih, have been found to have an actoprotective effect. Compound Ia surpasses the comparison drug.

Some conclusions have been made regarding “structure – actoprotective activity” dependence.

Discussion

The most active substance among the initially synthesized salts is the compound Ia (potassium 2-((3-(thiophen-2-ylmethyl)-1H-1,2,4-triazol-5-yl)thio)acetate), which surpasses the comparison drug riboxin by 6.32 % (Table 1,2).

Replacement of potassium cation by sodium cation in the molecule potassium 2-((3-(thiophen-2-ylmethyl)-1H-1,2,4-triazol-5-yl)thio)acetate leads to a decrease in biological activity (Fig. 1).

The introduction of morpholine as a cation to the molecule 2-((3-(thiophen-2-ylmethyl)-1H-1,2,4-triazol-5-yl)thio)acetate leads to a sharp decrease in the pharmacological effect.

Regarding the actoprotective activity of R-idine-2-((3-(thiophen-2-ylmethyl)-1H-1,2,4-triazol-5-yl)thio)acetohydrazide, it should be noted that the compounds of this series both increase and reduce the actoprotective effect (Table 3,4).

It should be noted that compounds Iib, Iih, Iij reduce the fatigue of the studied rats and have an actoprotective

effect of 20.31 %, 24.27 % and 16.24 %, respectively. But despite the positive result, these compounds do not surpass the comparison drug riboxin (Fig. 2).

The introduction of 4-chlorobenzylidene substituent (compound Iid) or 2,3-dimethoxybenzylidene (compound Iim) into the molecule of 2-((3-(thiophen-2-ylmethyl)-1H-1,2,4-triazol-5-yl)thio)acetohydrazide does not affect the actoprotective effect.

Replacement of the above mentioned substituents with 2-chlorobenzylidene (Iic), 4-fluorobenzylidene (Iie), 2-nitrobenzylidene (Iif), 4-hydroxybenzylidene (Iii), 3-bromo-4-fluorobenzylidene (Iii), 3,4-dimethoxybenzylidene (Iio), 3,5-dimethoxybenzylidene (Iip) leads to a moderate actoprotective effect.

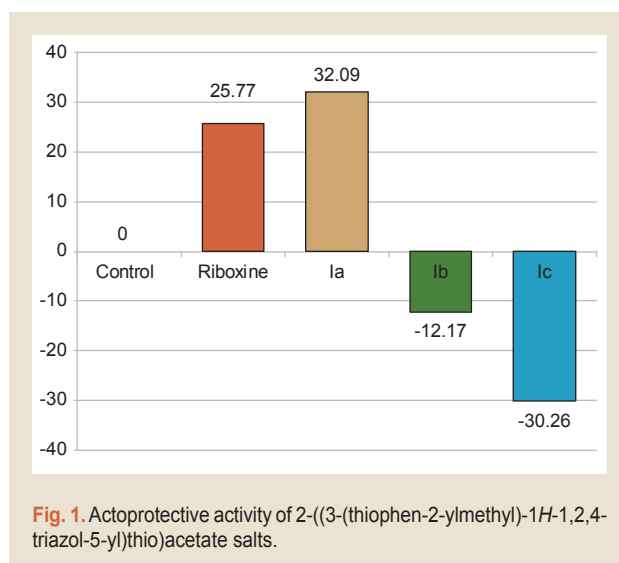
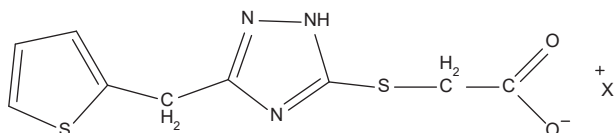


Fig. 1. Actoprotective activity of 2-((3-(thiophen-2-ylmethyl)-1H-1,2,4-triazol-5-yl)thio)acetate salts.

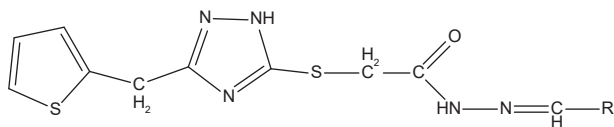
Table 1. “Structure–action” dependence of 2-((3-(thiophen-2-ylmethyl)-1H-1,2,4-triazol-5-yl)thio)acetates



| Compound | X | Effect |
|----------|------------|--------|
| Ia | K | ↑ |
| Ib | Na | ↓ |
| Ic | morpholine | ↓↓ |

Table 2. Actoprotective activity of 2-((3-(thiophen-2-ylmethyl)-1H-1,2,4-triazol-5-yl)thio)acetate salts

| | mean | std | m | Me | (Q1:Q3) | M ± m | % to mean control | % to Me control | ks-test | Shapiro |
|----------|--------|--------|------|-----|---------------|---------------|-------------------|-----------------|-----------|----------|
| Control | 241.71 | 40.58 | 3.38 | 240 | (218.5:264.0) | 241.71 ± 3.38 | 0 | 0 | P < 0.001 | P > 0.05 |
| Riboxine | 304 | 60.76 | 5.06 | 337 | (240.0:353.0) | 304.0 ± 5.06 | 25.77 | 40.42 | P < 0.001 | P < 0.05 |
| Ia | 319.28 | 103.43 | 8.61 | 369 | (277.0:389.5) | 319.29 ± 8.62 | 32.09 | 53.75 | P < 0.001 | P > 0.05 |
| Ib | 212.28 | 72.99 | 6.08 | 190 | (174.5:246.5) | 212.29 ± 6.08 | -12.17 | -20.83 | P < 0.001 | P > 0.05 |
| Ic | 168.57 | 117.73 | 9.81 | 100 | (97.5:194.5) | 168.57 ± 9.81 | -30.26 | -58.33 | P < 0.001 | P < 0.01 |

Table 3. "Structure–action" dependence of R-idene-2-((3-(thiophen-2-ylmethyl)-1H-1,2,4-triazol-5-yl)thio)acetohydrazides

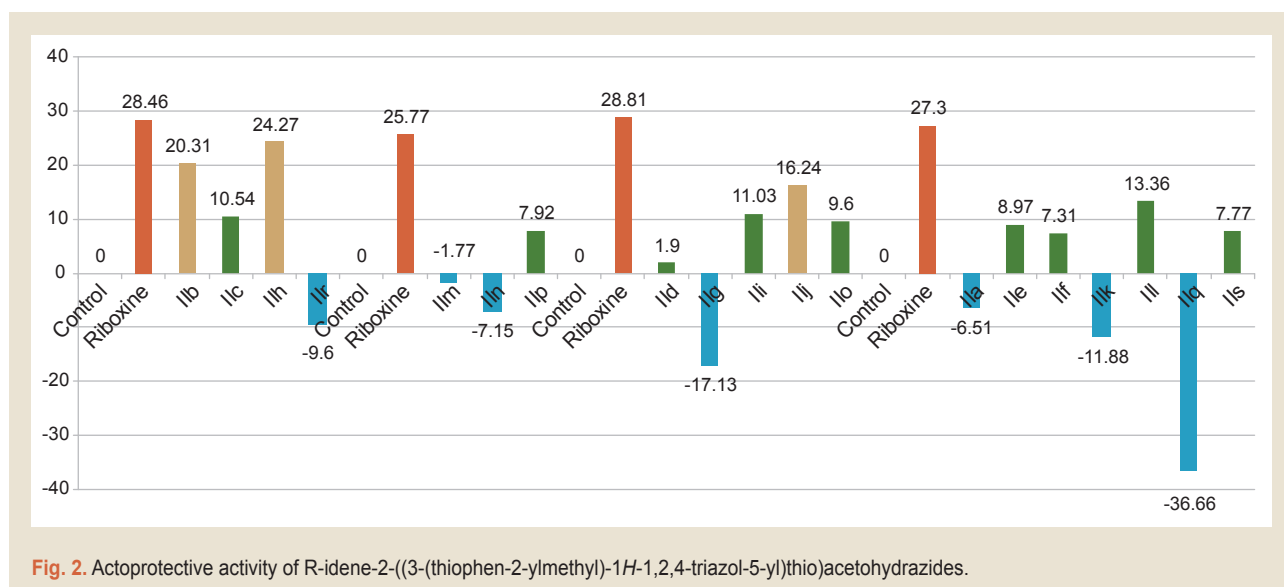
| Compound | R | Effect |
|----------|---|--------|
| IIa | C ₆ H ₅ | ↓ |
| IIb | 2-Br-C ₆ H ₄ | ↑↑ |
| IIc | 2-Cl-C ₆ H ₄ | ↑ |
| IId | 4-Cl-C ₆ H ₄ | ↔ |
| IIe | 4-F-C ₆ H ₄ | ↑ |
| IIf | 2-NO ₂ -C ₆ H ₄ | ↑ |
| IIg | 3-NO ₂ -C ₆ H ₄ | ↓ |
| IIh | 2-OHC ₆ H ₄ | ↑↑ |
| IIi | 4-OHC ₆ H ₄ | ↑ |
| IIj | 3-OCH ₃ -C ₆ H ₄ | ↑↑ |
| IIk | 4-N(CH ₃) ₂ -C ₆ H ₄ | ↓ |
| III | 3-Br-4-F-C ₆ H ₃ | ↑ |
| IIIm | 2,3-(OCH ₃) ₂ -C ₆ H ₃ | ↔ |
| IIIn | 2,4-(CH ₃) ₂ -C ₆ H ₃ | ↓ |
| IIo | 3,4-(OCH ₃) ₂ -C ₆ H ₃ | ↑ |
| IIp | 3,5-(OCH ₃) ₂ -C ₆ H ₃ | ↑ |
| IIq | 3-pyridin | ↓↓ |
| IIr | 5-nitrofurán | ↑ |
| IIs | tiophen | ↓ |

Table 4. Actoprotective activity of R-idene-2-((3-(thiophen-2-ylmethyl)-1H-1,2,4-triazol-5-yl)thio)acetohydrazides

| | mean | std | m | Me | (Q1:Q3) | M ± m | % to mean control | % to Me control | ks-test | Shapiro |
|----------|--------|--------|---------|-----|---------------|---------------|-------------------|-----------------|-----------|----------|
| Control | 245.42 | 33.69 | 2.80783 | 246 | (226.0:251.0) | 245.43 ± 2.81 | 0 | 0 | P < 0.001 | P > 0.05 |
| Riboxine | 315.28 | 66.70 | 5.55897 | 292 | (278.5:359.5) | 315.29 ± 5.56 | 28,46 | 18.7 | P < 0.001 | P > 0.05 |
| IIb | 295.28 | 100.97 | 8.41456 | 357 | (203.0:375.5) | 295.29 ± 8.41 | 20,31 | 45.12 | P < 0.001 | P > 0.05 |
| IIc | 271.28 | 102 | 8.49996 | 262 | (210.0:354.0) | 271.29 ± 8.5 | 10,54 | 06.5 | P < 0.001 | P > 0.05 |
| IIh | 305 | 104.48 | 8.70744 | 354 | (251.0:368.5) | 305.0 ± 8.71 | 24,27 | 43.9 | P < 0.001 | P > 0.05 |
| IIr | 221.85 | 108.62 | 9.05237 | 180 | (158.0:288.0) | 221.86 ± 9.05 | -9,6 | -26.83 | P < 0.001 | P > 0.05 |
| Control | 241.71 | 40.58 | 3.38218 | 240 | (218.5:264.0) | 241.71 ± 3.38 | 0 | 0 | P < 0.001 | P > 0.05 |
| Riboxine | 304 | 60.76 | 5.06349 | 337 | (240.0:353.0) | 304.0 ± 5.06 | 25,77 | 40.42 | P < 0.001 | P < 0.05 |
| IIIm | 237.42 | 91.71 | 7.64291 | 204 | (183.5:299.0) | 237.43 ± 7.64 | -1,77 | -15 | P < 0.001 | P > 0.05 |
| IIIn | 224.42 | 59.67 | 4.97304 | 211 | (197.0:251.5) | 224.43 ± 4.97 | -7,15 | -12.08 | P < 0.001 | P > 0.05 |
| IIp | 260.85 | 46.82 | 3.90199 | 266 | (219.0:301.0) | 260.86 ± 3.9 | 7,92 | 10.83 | P < 0.001 | P > 0.05 |
| Control | 241 | 52.83 | 4.40276 | 253 | (228.0:266.5) | 241.0 ± 4.4 | 0 | 0 | P < 0.001 | P > 0.05 |
| Riboxine | 310.42 | 41.69 | 3.44 | 317 | (277.0:348.0) | 310.43 ± 3.47 | 28,81 | 25.3 | P < 0.001 | P > 0.05 |
| IId | 245.57 | 75.91 | 6.32618 | 260 | (197.5:299.5) | 245.57 ± 6.33 | 01,9 | 2.77 | P < 0.001 | P > 0.05 |
| IIg | 199.71 | 95.35 | 7.94596 | 183 | (121.5:265.5) | 199.71 ± 7.95 | -17,13 | -27.67 | P < 0.001 | P > 0.05 |

Cont. of Table 4.

| | mean | std | m | Me | (Q1:Q3) | M ± m | % to mean control | % to Me control | ks-test | Shapiro |
|----------|--------|--------|---------|-----|---------------|---------------|-------------------|-----------------|-----------|----------|
| Ili | 267.57 | 115.66 | 9.63883 | 335 | (195.5:340.5) | 267.57 ± 9.64 | 11,03 | 32.41 | P < 0.001 | P < 0.05 |
| Ilj | 280.14 | 111.57 | 9.29785 | 292 | (193.0:372.5) | 280.14 ± 9.3 | 16,24 | 15.42 | P < 0.001 | P > 0.05 |
| Ilo | 264.14 | 111.32 | 9.27667 | 290 | (160.5:341.0) | 264.14 ± 9.28 | 9,6 | 14.62 | P < 0.001 | P > 0.05 |
| Control | 250.14 | 33.78 | 2.81548 | 252 | (233.0:258.5) | 250.14 ± 2.82 | 0 | 0 | P < 0.001 | P > 0.05 |
| Riboxine | 318.42 | 60.19 | 5.01591 | 312 | (283.0:354.0) | 318.43 ± 5.02 | 27,3 | 23.81 | P < 0.001 | P > 0.05 |
| Ila | 233.85 | 73.78 | 6.14908 | 244 | (199.0:282.0) | 233.86 ± 6.15 | -6,51 | -3.17 | P < 0.001 | P > 0.05 |
| Ile | 272.57 | 95.88 | 7.99042 | 253 | (210.0:354.0) | 272.57 ± 7.99 | 8,97 | 0.4 | P < 0.001 | P > 0.05 |
| Ilf | 268.42 | 93.92 | 7.82681 | 270 | (189.5:332.0) | 268.43 ± 7.83 | 7,31 | 7.14 | P < 0.001 | P > 0.05 |
| Ilk | 220.42 | 118.89 | 9.90824 | 211 | (111.5:324.5) | 220.43 ± 9.91 | -11,88 | -16.27 | P < 0.001 | P > 0.05 |
| Ill | 283.57 | 109.30 | 9.10889 | 277 | (225.0:379.0) | 283.57 ± 9.11 | 13,36 | 9.92 | P < 0.001 | P > 0.05 |
| Ilq | 158.42 | 42.66 | 3.55573 | 160 | (135.5:178.0) | 158.43 ± 3.56 | -36,66 | -36.51 | P < 0.001 | P > 0.05 |
| Ils | 269.57 | 112.85 | 9.46 | 293 | (175.5:363.0) | 269.57 ± 9.4 | 7,77 | 16.27 | P < 0.001 | P > 0.05 |

Fig. 2. Actoprotective activity of R-idene-2-((3-(thiophen-2-ylmethyl)-1*H*-1,2,4-triazol-5-yl)thio)acetohydrazides.

The introduction of benzylidene substituent (compound IIa), 3-nitrobenzylidene (compound IIg), 4-dimethylamino-benzylidene (IIk), 2,4-dimethylbenzylidene into the molecule of 2-((3-(thiophen-2-ylmethyl)-1*H*-1,2,4-triazol-5-yl)thio)acetohydrazide negatively affects the fatigue of rats, and the introduction of pyridin-3-ylmethylene radicals greatly reduces the actoprotective effect.

Conclusions

As a result, the actoprotective activity of 22 new compounds was investigated.

Compounds Ia, IIb, IIh have been found to have an actoprotective effect. Compound Ia surpasses the comparison drug.

The most active substance among the initially synthesized salts is the potassium 2-((3-(thiophen-2-ylmethyl)-1*H*-1,2,4-

triazol-5-yl)thio)acetate, which surpasses the comparison drug riboxin by 6.32 %. Some conclusions are drawn regarding “structure – actoprotective effect” dependence:

- replacement of potassium cation by sodium cation leads to a decrease in biological activity;
- introduction of 4-chlorobenzylidene substituent or 2,3-dimethoxybenzylidene into the molecule of 2-((3-(thiophen-2-ylmethyl)-1*H*-1,2,4-triazol-5-yl)thio)acetohydrazide does not affect the actoprotective effect;
- introduction of benzylidene substituent, 3-nitrobenzylidene, 4-dimethylaminobenzylidene, 2,4-dimethylbenzylidene into the molecule 2-((3-(thiophen-2-ylmethyl)-1*H*-1,2,4-triazol-5-yl)thio)acetohydrazide negatively affects the fatigue of rats.

Funding

The research is carried out in the framework of the research activities of Zaporizhzhia State Medical University “Synthesis, physicochemical

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 author:

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

Відомості про автора:

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

Сведения об авторе:

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

References

- [1] El-Wahab, H., Hamdy, A.-R. M., Gamal-Eldin, S. A., & El-Gendy, M. A. (2011). Synthesis, biological evaluation and molecular modeling study of substituted 1,2,4-triazole-3-acetic acid derivatives. *Der Pharma Chemica*, 3(6), 540-552.
- [2] Kaplaushenko, A. H., Sameliuk, Yu. H., & Kucheriavyi, Yu. M. (2016). Praktychne znachennia ta zastosuvannia pokhidnykh 1,2,4-triazolu [Practical value and application of derivatives of 1,2,4-triazole]. *Zaporizhzhia*. [in Ukrainian].
- [3] Hulina, Yu. S., & Kaplaushenko, A. G. (2018). Synthesis, physical and chemical properties of 5-((1H-tetrazole-1-yl)methyl)-4-R-4H-1,2,4-triazole-3-thiols and their chemical transformations. *Russian Journal of Biopharmaceuticals*, 10(1), 26-30.
- [4] Rud, A. M., Kaplaushenko, A. G., & Yurchenko, I. O. (2018). Synthesis, physical and chemical properties of 2-((5-(hydroxy(phenyl)methyl)-4R-4H-1,2,4-triazole-3-yl)thio)acetic acids and its salts. *Zaporozhye medical journal*, 20(1), 105-109. <https://doi.org/10.14739/2310-1210.2018.1.122126>
- [5] Wu, J. W., Yin, L., Liu, Y. Q., Zhang, H., Xie, Y. F., Wang, R. L., & Zhao, G. L. (2019). Synthesis, biological evaluation and 3D-QSAR studies of 1,2,4-triazole-5-substituted carboxylic acid bioisosteres as uric acid transporter 1 (URAT1) inhibitors for the treatment of hyperuricemia associated with gout. *Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters*, 29(3), 383-388. <https://doi.org/10.1016/j.bmcl.2018.12.036>
- [6] Hassan, A. A., Mohamed, N. K., Aly, A. A., Bräse, S., & Nieger, M. (2019). Eschenmoser-Coupling Reaction Furnishes Diazenyl-1,2,4-triazole-5(4H)-thione Derivatives. *ChemistrySelect*, 4(2), 465-468. <https://doi.org/10.1002/slct.201802870>
- [7] Moreno-Fuquen, R., Arango-Daraviña, K., Becerra, D., Castillo, J. C., Kennedy, A. R., & Macías, M. A. (2019). Catalyst- and solvent-free synthesis of 2-fluoro-N-(3-methylsulfanyl-1H-1,2,4-triazol-5-yl)benzamide through a microwave-assisted fries rearrangement: X-ray structural and theoretical studies. *Acta crystallographica. Section C, Structural chemistry*, 75(Pt 3), 359-371. <https://doi.org/10.1107/S2053229619002572>
- [8] Hulina, Yu. S., & Kaplaushenko, A. G. (2016). Syntez i fizyko-khimichni vlastyvyosti 2-(5-(1H-tetrazol-1-ilmetyl)-4-R-4H-1,2,4-triazol-3-iltio)-atsetatnykh(propanovykh), 2-, 4-(5-(1H-tetrazol-1-ilmetyl)-4-fenil-4H-1,2,4-triazol-3-iltiometyl)-benzoinykh kyslot ta yikh soli [Synthesis and physical-chemical properties of 2-(5-(1H-tetrazol-1-ylmethyl)-4-R-4H-1,2,4-triazol-3-yltio)-acetic (propanoic), 2-, 4-(5-(1H-tetrazol-1-ylmethyl)-4-phenyl-4H-1,2,4-triazol-3-yltiometil)-benzoic acids and their salts]. *Current issues in pharmacy and medicine: science and practice*, 2, 32-37. [in Ukrainian]. <https://doi.org/10.14739/2409-2932.2016.2.71115>
- [9] Tang, Y., Yu, F., Huang L., & Hu, Z. (2019). The changes of antifungal susceptibilities caused by the phenotypic switching of *Candida* species in 229 patients with vulvovaginal candidiasis. *Journal of Clinical Laboratory Analysis*, 33(1), e22644. <https://doi.org/10.1002/jcla.22644>
- [10] Pillai, R., Karrouchi, K., Fettach, S., Armaković, S., Armakovic, S., 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>
- [11] Shcherbyna, R. O., Panasenko, O. I., Knysh, Ye. H., & Varynskyi, B. O. (2014). Syntez i fizyko-khimichni vlastyvyosti 2-((4-R-3-(morpholinometylen)-4H-1,2,4-triazol-5-iltio) atsetatnykh kyslot [Synthesis and physical-chemical properties of 2-((4-R-3-(morpholinometylen)-4H-1,2,4-triazole-5yl)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>
- [12] Stefanov, O. V. (Ed.). (2001). *Doklinichni doslidzhennia likarskykh zasobiv* [Preclinical research of medicinal products]. Kyiv: Avitsena.