

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ І НАУКИ УКРАЇНИ

Дніпровський державний аграрно-економічний університет

Факультет ветеринарної медицини

Навчально-науково-виробничий клініко-діагностичний центр «Univet»



**«ВІД ДІАГНОСТИКИ ДО ЛІКУВАННЯ:  
НОВІ ГОРИЗОНТИ»**

Всеукраїнська науково-практична конференція лікарів ветеринарної медицини  
та здобувачів вищої освіти

присвячена пам'яті доктора ветеринарних наук, професора О.А. Ткаченка  
(1952-2021 роки життя)

13-14 грудня 2024 року

ДНІПРО, 2024

### Список використаної літератури

1. Kassich, V., Kasianenko, O., Zazharskyi, V., Yatsenko, I., & Klishchova, Z. (2022). Influence of Ionizing Radiation on the Allergic Reactivity of Tuberculosis-Infected Laboratory Animals. *Scientific Horizons*, 24(10), 17–27. Internet Archive. [https://doi.org/10.48077/scihor.24\(10\).2021.17-27](https://doi.org/10.48077/scihor.24(10).2021.17-27)
2. Tkachenko, A. A., Davydenko, P. O., Zazharskiy, V. V., & Brygadyrenko, V. V. (2016). Biological properties of dissociative L- and other forms of *Mycobacterium bovis*. *Biosystems Diversity*, 24 (2). <https://doi.org/10.15421/011644>
3. Zazharskyi, V. V., Alifonova, K. V., Brygadyrenko, V. V., Zazharska, N. M., Goncharenko, V. P., & Solomon, V. V. (2023). The ability of *Sitophilus oryzae* (Coleoptera, Curculionidae) to transmit *Mycobacterium bovis*: Morphology, cultural biochemical properties of the bacteria. *Regulatory Mechanisms in Biosystems*, 14(3), 476–486. <https://doi.org/10.15421/10.15421/022368>

## МОЛЕКУЛЯРНІ ОСОБЛИВОСТІ МОДЕЛЮВАННЯ НОВИХ ЗАМІЩЕНИХ 1,2,4-ТРИАЗОЛІВ ТА ДОСЛІДЖЕННЯ ЇХ ВЛАСТИВОСТЕЙ

Карпенко Ю. В.<sup>1</sup> Парченко В. В.<sup>1</sup>, Зажарський В.В.<sup>2</sup>, Давиденко П.О.<sup>2</sup>, Кулішенко О.М.<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Запорізький державний медико-фармацевтичний університет, Запоріжжя, Україна

<sup>2</sup>Дніпровський державний аграрно-економічний університет, Дніпро, Україна

[karpenko.y.v@gmail.com](mailto:karpenko.y.v@gmail.com)

**Вступ.** Гетероциклічні сполуки займають важливе місце серед органічних молекул, оскільки вони широко представлені як природними, так і синтетичними з'єднаннями. 1,2,4-Триазол є потужним фармакофорним фрагментом, здатним утворювати численні нові молекули з потенційно високою біологічною активністю, коли поєднується з іншими замісниками. Огляд літератури підтверджує наявність різноманітних властивостей похідних 1,2,4-триазолу.

**Метою** цієї роботи є детальніший аналіз сучасних підходів до вивчення властивостей нових похідних 1,2,4-триазолу за останні роки.

**Матеріали і методи.** Нову методику синтезу гібридних похідних 1,2,4-триазолу з піридином було запропоновано науковцями через реакцію нікотиногідрозиду з сірковуглецем [1]. Реакція призводить до утворення калій-3-піридилдитіокарбазату, який піддається циклізації в аміачному розчині. Далі були проведені хімічні перетворення для отримання серії нових похідних 1,2,4-триазол-піридину. Оцінка антимікробної активності *in vitro* показала, що два з отриманих похідних виявили найбільшу активність проти грамнегативних і грам-позитивних бактерій, а також грибів.

**Результати та їх обговорення.** У іншому дослідженні було отримано низку нових похідних 1,2,4-триазолпіридину у поєднанні з основами Шиффа [2]. Для перевірки чистоти використано метод тонкошарової хроматографії та визначення температури плавлення. Структури сполук були підтверджені методами фізико-хімічного аналізу. Антимікробні властивості та мінімальну інгібуючу концентрацію (МІК) визначали на різних бактеріях. Серед синтезованих сполук дві проявили високу активність проти грампозитивних і грамнегативних бактерій. Інші роботи з синтезу нових біс-1,2,4-триазолів і біс-1,3,4-тіадіазолів на основі піридинових кілець також показали цікаві результати, зокрема щодо біологічної активності нових 1,2,4-триазоловмісних сполук [3].

Деякі з нових похідних продемонстрували перспективні фунгіцидні властивості, а також були вивчені за допомогою комп'ютерного моделювання (*in silico*), що дозволило з'ясувати структуру-активність зв'язки для подальшого застосування. Також були синтезовані молекули, які продемонстрували протипухлинну активність, підтверджену проти ракових клітин [4, 5].

Серед синтезованих похідних дві сполуки: (Z)-2-((4-((5-(піридин-3-іл)-4Н-1,2,4-триазол-3-ілтіо)метил)феніліміно)метил) феноленд і (Z)-2-метокси-5-((4-((5-(піридин-3-іл)-4Н-1,2,4-триазол-3-ілтіо)метил)феніліміно)метил)фенол виявились перспективними анти-бактеріальними молекулами. Ряд нових біс-1,2,4-триазолів і біс-1,3,4-тіадіазолів, що містять піридинові кільця, було синтезовано за допомогою багатоступеневої послідовності реакцій Реакція піридин-2,5-біс- і піридин-2,6-біс-карбогідрозидів з алкіл- або арилизотіоціанатами давала відповідні біс(тіо-семікарбазидні) похідні, які було зациклізовано в лужному середовищі з отриманням нового піридин-біс(1,2,4-триазол-3-іолу). Однак у сильно кислих умовах були отримані відповідні біс(2-аміно-1,3,4-тіадіазолі). Щоб дослідити біологічну активність нових 1,2,4-триазоловмісних сполук, науковцями було синтезовано сімнадцять нових похідних 1,2,4-триазолу, що містять піридинову частину в умовах мікрохвильового випро-мінювання за допомогою багатоступеневих реакцій. Структури молекул охарактеризовані за допомогою <sup>1</sup>H ЯМР, MS та елементного аналізу. Цільові сполуки оцінювали щодо їх фунгіцидної активності проти *Stemphylium lycopersici* (Enfoji)

*Yamamoto, Fusarium oxysporum. sp. cucumebrium, і Botrytis cinerea in vivo.* Результати показали, що деякі з них проявляють чудову фунгіцидну активність. Повну оптимізацію геометрії було проведено з використанням базисного набору 6-31G (d,p), обговорювалися гранична орбітальна енергія, чисті заряди атомів, а також вивчався зв'язок структура-активність. Оригінальні дослідження щодо синтезу катіонного комплексу іридію(III),  $[\text{Ir}(\text{2,4-F2ppy})_2(\text{F2bpyta})]\text{PF}_6$  з використанням 1,2,4-триазолпіридилу як допоміжного ліганду, модифікованого 2,6-дифторбензильним замісником. Ароматичні сигнали піридилтриазолу та протону фенілпіридину були виявлені в спектрі  $^1\text{H}$ -ЯМР між 10,00 і 7,00 ppm. Також було виявлено лише один синглетний пік при 8,46 ppm H(8), зміщений у верхнє поле, демонструючи, що C5 був скоординований з центральним металом іридію.

До гетероциклів належить найбільша частина сполук органічної хімії, вони мають величезне біологічне та промислове значення, і приблизно половина з понад шести мільйонів сполук, зареєстрованих у хімічних рефератах, є гетероциклічними. Більшість фармацевтичних препаратів і біологічно активних агрохімікатів є гетероциклічними похідними. Також було знайдено найпотужнішу інгібіторну активність однієї сполуки щодо вивільнення NO у відповідь на стимуляцію ліпополісахаридом (LPS) та інгібування міграції, індукованої білком MCP-1 на макрофагах. На основі даних скринінгу було проведено аналіз імуофлуоресценції та аналіз qPCR у реальному часі, що вказує на те, що зазначена сполука пригнічує транслокацію NF- $\kappa$ B p65 та експресію запальних генів. Крім того, дані проточної цитометрії (FCM) показали, що ця сполука інгібувала накопичення MDSCs у печінці мишей. Продовжуючи аналіз літературних джерел, увагу привернула робота щодо розробки та синтезу ряду нових похідних 1,2,4-триазолу, що містять оксимовий ефір і феноксипіридиновий фрагмент. Нові сполуки були ідентифіковані за допомогою спектроскопії ядерного магнітного резонансу (ЯМР) і маспектрометрії високої роздільної здатності (HRMS). Будова (Z)-1-(6-(4-нітрофенокси)піридин-3-іл)-2-(1H-1,2,4-триазол-1-іл)етан-1-ону була додатково підтверджена рентгенівською дифракцією монокристалів. Також науковцями вивчена протигрибкова активність сполук проти восьми фітопатогенів. Біотести *in vitro* показали, що сполуки виявляють помірну або високу фунгіцидну активність. (Z)-1-(6-(4-Бром-2-хлорофенокси)піридин-3-іл)-2-(1H-1,2,4-триазол-1-іл)етан-1-он продемонстрував протигрибкову дію широкого спектру зі значеннями EC50 1,59, 0,46, 0,27 та 11,39 мг/л проти *S. sclerotiorum*, *P. infestans*, *R. solani* та *B. cinerea* відповідно.

Деякі тіосемікарбази були отримані взаємодією гідразиду піридин-4-карбонової кислоти з п'ятьма різними похідними ізотіоціанатів (RNCS). Додаванням КОН до реакційного середовища одержували етил-, аліл-, феніл- та бензилзаміщені 1,2,4-триазоли. Структури кінцевих сполук були підтверджено елементним аналізом, FT-IR,  $^1\text{H}$  ЯМР та  $^{13}\text{C}$  ЯМР. Також сполуки були перевірені на їх антиоксидантну, протимікробну та протиракову дію. Було помічено, що активність деяких сполук була близькою до стандартного антиоксиданту ВНТ. Крім того, протипухлинну дію сполук досліджували проти клітин аденокарциноми товстої кишки людини HT29. Встановлено, що всі сполуки інгібували ракові клітини статистично значущо порівняно з контролем. Для вимірювання антимікробної активності кращим є метод дифузії в агарі. Для антимікробного дослідження використовували *S. aureus*, *E. faecalis*, *P. aeruginosa*, *E. coli* та один гриб *C. albicans*. Отриманий діапазон значень МІК для хімічних речовин був між 15,625 - >125 мкМ. Ряд нових 3-(4-хлорфеніл)-5-(піридин-4-іл)-4-(арилметиленаміно)-4H-1,2,4-триазолдериватів було отримано за оригінальними методиками. Сполуки було відновлено  $\text{NaBH}_4$  для отримання відповідних похідних 3-(4-хлорфеніл)-5-(піридин-4-іл)-4-(арилметиламіно)-4H-1,2,4-триазолу. Вісімнадцять нових молекул було синтезовано та охарактеризовано за допомогою сучасних фізико-хімічних методів аналізу. Сполуки перевіряли на їх антиоксидантну та антирадикальну активність.

**Висновки.** Комбінаторні бібліотеки біологічно активних сполук серед похідних 1,2,4-триазолу постійно поповнюється новими перспективними молекулами. Широкий спектр їх активностей відкриває можливості для розробки нових хіміотерапевтичних засобів. Оскільки проблема токсичності та лікарської резистентності є актуальною, дослідження нових ефективних препаратів є необхідним. Враховуючи численні напрямки досліджень, подальші роботи можуть сприяти розширенню застосування цих сполук у фармацевтичній, ветеринарній та агрохімічній промисловості.

### Література

1. Ahirwar, J., Ahirwar, D., Lanjhiyana, S., Jha, A. K., Dewangan, D., and Badwaik, H. (2018) Synthesis, Characterization, Molecular Modeling, and Biological Evaluation of 1,2,4-Triazole-pyridine Hybrids as Potential Antimicrobial Agents. *J. Heterocyclic Chem.*, 55: 2598–2609. <https://doi.org/10.1002/jhet.3319>.

СЕКЦІЯ 6. Інфекційні, паразитарні та інвазійні хвороби тварин

2. Dewangan D., Vaishnav Y., Mishra A., Jha A.K., Verma S., Badwaik H. Synthesis, molecular docking, and biological evaluation of Schiff base hybrids of 1,2,4-triazole-pyridine as dihydrofolate reductase inhibitors, *Current Research in Pharmacology and Drug Discovery*, Volume 2, 2021, 100024, ISSN 2590-2571. <https://doi.org/10.1016/j.crphar.2021.100024>
3. Foroughifar N, Mobinikhaledi A, Rafiee A. Efficient synthesis of Some Novel Symmetrical and Unsymmetrical Pyridine bis-1,2,4-triazoles and bis-1,3,4-thiadiazoles. *Journal of Chemical Research*. 2014;38(2):111-114. <https://doi.org/10.3184/174751914X13896291543361>
4. Gotsulya A., Zazharskyi V., Davydenko P. et al. (2022). Antitüberküler ajan olarak n'-(2-(5-((teofilin-7-il)metil)-4-etil-1,2,4-triazol-3-iltio)acetil)izonikotinohidrazit. *Hacettepe University Journal of the Faculty of Pharmacy*. <https://doi.org/10.52794/hujpharm.1011368>
5. Zazharskyi, V. V., Bigdan, O. A., Parchenko, V. V., Karpenko, Y. V., Zazharska, N. M., Mykhailiuk, Y. O., Kulishenko, O. M., Davydenko, P. O., Kulish, S. M., & Guttyj, B. V. (2024). Toxicity parameters of a new 1,2,4-triazole derivative when subcutaneously injected to guinea pigs. *Regulatory Mechanisms in Biosystems*, 15(1), 166–170. <https://doi.org/10.15421/022424>

## ХІМІЧНИЙ СКЛАД ТА РОСТОВІ ВЛАСТИВОСТІ ЖИВИЛЬНИХ СЕРЕДОВИЩ ДЛЯ КУЛЬТИВУВАННЯ МІКОБАКТЕРІЙ

Кассіч В. Ю.

Сумський національний аграрний університет, м. Суми, Україна

[kassich\\_v\\_u@ukr.net](mailto:kassich_v_u@ukr.net)

**Вступ.** Документи МЕБ та ЄС в якості основного методу для виявлення заражених туберкульозом тварин передбачають тест на наявність гіперчутливості сповільненого типу (ГЧСТ) – туберкулінову пробу. Для діагностики та боротьби з туберкульозом тварин в Україні нині використовують препарати-алергени – ППД-туберкулін для ссавців, ППД-туберкулін для птиці та алерген з атипичних мікобактерій (ААМ). Застосування туберкулінів дозволяє виявляти інфікованих та хворих на туберкульоз тварин на різних стадіях інфекційного та епізоотичного процесів. Тому для тваринництва України актуальним напрямком досліджень є пошук та впровадження у виробництво високопротейногенних виробничих штамів *Mycobacterium bovis* для виготовлення туберкуліну, розробка ефективних і високопродуктивних живильних середовищ для їх культивування, а також оптимізація технології виготовлення і контролю вітчизняних алергенів у відповідності з вимогами ЄС.

**Матеріали та методи.** З метою оптимізації ростових властивостей живильних середовищ, що використовують для культивування мікобактерій в процесі виготовлення ППД-туберкуліну для ссавців випробовували зразки синтетичних елективних живильних середовищ, що мали різний склад інгредієнтів. В роботі використано референтний (він же виробничий при виготовленні ППД-туберкуліну для ссавців) штам *Mycobacterium bovis* *Vallee KMIEB-9*, депонований в Депозитарії ДНКІБШМ (реєстраційний № 538). Культивування мікобактерій проводили на нативних та синтетичних живильних середовищах, що різнились за складом хімічних компонентів.

**Результати досліджень.** Сублімований штам збудника туберкульозу, який згідно паспорту штаму має назву «*Mycobacterium bovis* *Vallee KMIEB-9*» розконсервували та адаптували до щільних елективних живильних середовищ Павловського, Левенштейна-Ієнсена, ІЕКВМ, та рідких синтетичних живильних середовищ Сотона. Для прискорення накопичення бактеріальної маси мікобактерій виробничого штаму нами сконструйоване синтетичне живильне середовище, що отримало назву Сотона КФ. Поставлене завдання вирішували шляхом заміни у складі середовища Сотона за класичним медичним прописом заліза лимоннокислого аміачного двухвалентного на залізо сірчанокисле ( $\text{FeSO}_4$ ) та додавання амонію лимоннокислого двохзаміщеного ( $\text{C}_6\text{H}_{14}\text{O}_7\text{N}_2$ ), цинку сірчанокислого ( $\text{ZnSO}_4$ ) та вітамінів В1 ( $\text{C}_{17}\text{H}_{20}\text{N}_{4}\text{O}_6$ ) і В12 ( $\text{C}_{63}\text{H}_{88}\text{CoN}_{14}\text{O}_{14}\text{P}$ ). На середовищі нового складу (Сотона КФ), у порівнянні з стандартним середовищем, ріст виробничого штаму *M. bovis* *Vallee KMIEB-9* спостерігали на  $(3,0 \pm 0,1)$  доби раніше; формування суцільного росту (мікробної плівки) – на  $(6,0 \pm 0,3)$  діб раніше. Вихід бактеріальної маси був на  $(7,4 \pm 0,3)$  мг більшим. Тобто середовище Сотона КФ стимулює ріст мікобактерій.

В подальшому визначали ростові властивості середовища Сотона ХБ. При його конструюванні за основу було взяте середовище Сотона за прописом компанії HIMEDIA. Модифікація полягала в додаванні до основного складу інгредієнтів середовища HIMEDIA вітамінів групи В, як факторів росту. Культура *M. bovis* *Vallee KMIEB 9* починала рости на середовищі Сотона ХБ

|                                                                                                                                                                                                                          |     |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----|
| Дорошенко А. Я., Рисований В. І.<br><b>Поширення токсокарозу серед домашніх собак та котів у міських умовах.....</b>                                                                                                     | 118 |
| Зажарський В. В., Палій А. П., Сосницька А. О.<br><b>Інфекційний процес індукований <i>Mycobacterium bovis</i> на білих щурах.....</b>                                                                                   | 119 |
| Карпенко Ю. В., Парченко В. В., Зажарський В.В., Давиденко П.О., Кулішенко О.М.<br><b>Молекулярні особливості моделювання нових заміщених 1,2,4-триазолів та дослідження їх властивостей.....</b>                        | 121 |
| Кассіч В. Ю.<br><b>Хімічний склад та ростові властивості живильних середовищ для культивування мікобактерій.....</b>                                                                                                     | 123 |
| Коне М. С.<br><b>Заходи лікування та профілактики чуми собак в умовах ветеринарної клініки ТОВ «Біоцентр» міста Полтава.....</b>                                                                                         | 124 |
| Кручиненко О. В., Петренко М. О., Геть Т. А.<br><b>Поширення колібактеріозу поросят в умовах свинокомплексу.....</b>                                                                                                     | 126 |
| Панкєєв М. С., Сосницький О. І., Зажарський В. В.<br><b>Ефективність застосування метронідазолу й секнідазолу при лікуванні гіардіозу кішок в умовах ветеринарної клініки «VetVille» міста Дніпро.....</b>               | 128 |
| Плис В. М., Мурашко Л. В.<br><b>Епізоотологічний моніторинг гельмінтозів сільськогосподарської птиці і вивчення патолого-анатомічних змін.....</b>                                                                       | 130 |
| Рисований В. І., Івашина К. В., Школьний Р. В., Дорошенко А. Я.<br><b>Розповсюдження пістряка лісового в Поліському регіоні України.....</b>                                                                             | 132 |
| Родигіна Т. А., Мінаєва У., Білан М. В., Лещова М. О.<br><b>Вплив амаранту на мікробіоту кишечника лабораторних щурів, які отримували високожирову дієту.....</b>                                                        | 134 |
| Соловійова Л. М.<br><b>Асоційована інвазія диких тварин.....</b>                                                                                                                                                         | 136 |
| Сосницький А. І., Зажарський В. В., Шелухіна Г. І.<br><b>Порівняльна ефективність лікування бабезіозу собак в умовах ветеринарної клініки VETVILLE» міста Дніпро.....</b>                                                | 138 |
| Ушкалов А. В.<br><b>Поширення стафілококової інфекції серед тварин у Харківській області за період 2019–2024 років.....</b>                                                                                              | 140 |
| Шевченко М. В., Пантелєєнко О. В., Мазур Т. Г., Богатко Н. М., Савченко М. О., Царенко Т. М.<br><b><i>Escherichia coli</i> у птахівництві: оцінка резистентності та підбір ефективних протимікробних препаратів.....</b> | 142 |

## СЕКЦІЯ 7. Забезпечення концепції «Єдине здоров'я» правові основи діяльності лікаря ветеринарної медицини

|                                                                                                                                         |     |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----|
| Бегас В. Л., Романишина Т. О., Лахман А. Р.<br><b>Правові засади розвитку та систематизації ветеринарного законодавства України....</b> | 144 |
| Зажарська Н. М., Маковська Д. К.<br><b>Солі важких металів у козиному молоці.....</b>                                                   | 146 |
| Зажарський В. В., Норова Ю. Д.<br><b>Особливості організації ветеринарної справи в лікарні «Фміка» м. Дніпро.....</b>                   | 147 |