



Ю. М. Кучерявий

Пошук потенційних протидіабетичних засобів серед деяких 3-тіопохідних 5-(феноксиметилен)-4-R-1,2,4-тріазол-3-тіонів

Запорізький державний медичний університет

Ключові слова: 1,2,4-тріазол, гіпоглікемічна дія, алоксановий діабет.

Сучасний фармацевтичний ринок налічує численну кількість цукрознижувальних препаратів. Однак майже відсутня інформація щодо вітчизняних протидіабетичних лікарських засобів на основі ядра 1,2,4-тріазолу. Робота у цьому напрямі є актуальним завданням для науковців у галузі синтетичної та органічної хімії.

Мета роботи. Скринінговий пошук потенційних цукрознижувальних засобів серед 3-тіопохідних 5-(феноксиметилен)-4-R-1,2,4-тріазол-3-тіонів ($R = C_2H_5, C_6H_5$), а також поглиблене фармакологічне дослідження найбільш перспективних сполук.

Матеріали та методи. Гіпоглікемічну дію похідних 1,2,4-тріазолу оцінювали при внутрішньоочеревинному тесті толерантності до глюкози (ВЧТТГ), яку відтворювали шляхом навантаження тварин глюкозою в дозі 2 г/кг від маси тіла щура. Через 30 хвилин із моменту навантаження визначали вміст глюкози у крові. Визначення здійснили глюкозооксидазним методом із використанням експрес-аналізатора «Accu-Chek Active». Для найактивніших речовин вивчалась гіпоглікемічна дія на моделі алоксанового діабету, котрий відтворювали на білих нелінійних щурах. Алоксановий діабет моделювали шляхом внутрішньоочеревинного введення розчину алоксану моногідрату у дозі 75 мг/кг у вигляді 5% розчину в цитратному буфері (рН 4,5) після попередньої 24-годинної депривації їжі (при вільному доступі до води).

Результати. Дані досліджень опрацьовані сучасними статистичними методами аналізу на персональному комп'ютері з використанням стандартного пакета програм Microsoft Office 2010 (Microsoft Excel) та «STATISTICA® for Windows 6.0». За результатами скринінгових досліджень на моделі ВЧТТГ виявили ряд сполук, котрі здатні знижувати рівень глюкози при навантаженні тварин глюкозою. Провівши аналіз даних, що отримали, встановили закономірності відносно хімічної будови та гіпоглікемічної дії досліджуваних сполук. Для встановлення динаміки та розрахунку середньоєфективної дози речовин, що досліджували, обрали три рівні доз: 1/5, 1/10 та 1/20 від LD_{50} .

Висновки. На підставі даних і за допомогою методу пробіт-аналізу для найактивнішої речовини була розрахована середньоєфективна доза.

Поиск потенциальных противодиабетических средств в ряду 3-тиопроизводных 5-(феноксиметилен)-4-R-1,2,4-триазол-3-тионов

Ю. Н. Кучерявий

Современный фармацевтический рынок насчитывает большое количество сахароснижающих препаратов. Однако отсутствует информация о противодиабетических лекарственных средствах на основе ядра 1,2,4-триазола отечественного производства. Работа в данном направлении является актуальной задачей для учёных в области синтетической и органической химии.

Цель работы – скрининговый поиск потенциальных сахароснижающих средств среди 3-тиопроизводных 5-(феноксиметилен)-4-R-1,2,4-триазол-3-тионов ($R = C_2H_5, C_6H_5$), а также углублённое фармакологическое исследование наиболее перспективных соединений.

Материалы и методы. Гипогликемическое действие производных 1,2,4-триазола оценивали при внутрибрюшинном тесте толерантности к глюкозе (ВБТТГ), воспроизводимом путём нагрузки животных глюкозой в дозе 2 г/кг от массы тела крысы. Через 30 минут с момента нагрузки определяли содержание глюкозы в крови. Определение проводили глюкозооксидазным методом с использованием экспрес-анализатора «Accu-Chek Active». Для активных веществ изучалось гипогликемическое действие на модели аллоксанового диабета, который воспроизводили на белых нелинейных крысах. Аллоксановый диабет моделировали внутрибрюшинным введением раствора аллоксана моногидрата в дозе 75 мг/кг в виде 5% раствора в цитратном буфере (рН 4,5) после предыдущей 24-часовой депривации пищи (при свободном доступе к воде).

Результаты. Данные исследований обработаны современными статистическими методами анализа на персональном компьютере с использованием стандартного пакета программ Microsoft Office 2010 (Microsoft Excel) и «STATISTICA® for Windows 6.0». По результатам скрининговых исследований на модели ВБТТГ был выявлен ряд соединений, которые способны снижать уровень глюкозы при нагрузке животных глюкозой. После анализа полученных данных нами были установлены закономерности относительно химического строения и гипогликемического действия исследуемых соединений. Для установления динамики и расчёта среднеэффективной дозы изученных веществ было выбрано три уровня доз: 1/5, 1/10 и 1/20 от LD_{50} .

Выводы. На основе полученных данных с помощью метода пробит-анализа для самого активного вещества была рассчитана среднеэффективная доза.

Ключевые слова: 1,2,4-триазол, гипогликемическое действие, аллоксановый диабет.

Актуальные вопросы фармацевтической и медицинской науки и практики. – 2016. – № 2 (21). – С. 15–19

Search of potential antidiabetic drugs in range of 5-(phenoxymethylene)-4-R-1,2,4-triazole-3-thions

Yu. M. Kucheryavii

The modern pharmaceutical market has countless number of hypoglycemic drugs. But information about domestic antidiabetic drugs based on 1,2,4-triazole nucleus is almost unknown. Researches in this field of science are an important task for scientists of synthetic and organic chemistry.

Aim. That's why the purpose of our work is the search for potential hypoglycemic drugs among 3-thioderivatives of 5-(phenoxymethylene)-4-R-1,2,4-triazoles-3-thiones ($R=C_2H_5, C_6H_5$) using screening method and next detailed pharmacological study of the most promising compounds.

Materials and methods. Hypoglycemic effect of 1,2,4-triazole derivatives has been evaluated using intraperitoneal glucose tolerance test (IPGTT), which has been reproduced by glucose administering to animals at a dose of 2 g/kg of rat body weight. The glucose level has been determined in blood after 30 minutes. Determination was carried out with the glucose oxidase method using the express analyzer «Accu-Chek Active». The hypoglycemic effect has been studied for active substances using alloxan induced diabetes, which has been reproduced on white nonlinear rats. The alloxan induced diabetes was modeled with intraperitoneal administration of alloxan monohydrate solution at a dose of 75 mg/kg in a 5% citrate buffer solution (pH 4.5), after the 24 h of food deprivation (with free access to water).

Results. The research results have been processed with modern statistical analysis methods on PC using the standard package of Microsoft Office 2010 software (Microsoft Excel) and «STATISTICA® for Windows 6.0». A number of compounds which can decrease the level of glucose have been identified based on result of IPGTT. We have established the dependence of the hypoglycemic effect on the chemical structure.

Conclusions. The median effective dose has been calculated for most active compound with probit analysis.

Key words: 1,2,4-triazole, Hypoglycemic Effect, Alloxan Induced Diabetes.

Current issues in pharmacy and medicine: science and practice 2016; № 2 (21): 15–19

Незважаючи на профілактичні заходи щодо цукрового діабету, котрі здійснюються ВООЗ та урядами різних країн, поширеність цього захворювання продовжує стрімко зростати.

Так, згідно з прогнозом ВООЗ, рівень смертності від цукрового діабету до 2030 року зріс удвічі. Зараз 80% смертей відзначають у країнах із низьким рівнем прибутку на душу населення.

В Україні також зафіксовано збільшення поширеності цукрового діабету. Згідно з даними, котрі опубліковані на сайті МОЗ України, на 1 січня 2015 року у країні зареєстровано 1 млн 198,5 тис. хворих, що становить майже 2,9% від усього населення.

У фармакотерапії цукрового діабету головною метою є зниження рівня цукру, близького до фізіологічно нормального. Це дає можливість запобігти та послабити розвиток діабетичних мікро- та макроангіопатій, котрі суттєво знижують тривалість та якість життя хворих.

Сучасний фармацевтичний ринок налічує велику кількість цукрознижувальних препаратів. Похідні 1,2,4-триазол-3-тіонів за останні десятиліття зарекомендували себе як високоєфективні кардіопротектори, антиоксиданти, гепатопротектори, антимиотики та протипухлинні препарати [1]. Проте досі не має інформації щодо лікарських препаратів із гіпоглікемічною активністю на основі ядра 1,2,4-триазолу. При цьому, зважаючи на велику кількість праць, що присвячені пошуку протидіабетичних сполук, похідних 1,2,4-триазолу [2,3], робота в цьому напрямі є актуальною для науковців у галузі синтетичної та органічної хімії.

Мета роботи

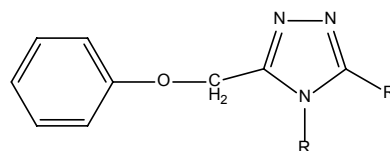
Скринінговий пошук потенційних цукрознижувальних засобів серед 3-тіопохідних 5-(феноксиметил)-4-R-1,2,4-триазол-3-тіонів ($R=C_2H_5, C_6H_5$), а також поглиблене фармакологічне дослідження найбільш перспективних сполук.


Матеріали і методи дослідження

Гіпоглікемічну дію похідних 1,2,4-триазолу (табл. 1) оцінювали при внутрішньоочеревинному тесті толерантності до глюкози (ВЧТТГ) [4,5], яку відтворювали шляхом навантаження тварин глюкозою в дозі 2 г/кг від маси тіла щура. У дослідах використані білі нелінійні щури масою 184–226 г.

Таблиця 1

Похідні 5-(феноксиметил)-4-R-1,2,4-триазол-3-тіонів



№ з/п	Сполука	R	R ₁
1	ЮК-19	C ₆ H ₅	SH
2	ЮК-39	C ₂ H ₅	SH
3	ЮК-71	C ₂ H ₅	SCH ₂ COOH
4	ЮК-30	C ₆ H ₅	SCH ₂ COOH
5	ЮК-129	C ₂ H ₅	C ₃ H ₇
6	ЮК-24	C ₆ H ₅	C ₃ H ₇
7	ЮК-25	C ₆ H ₅	C ₆ H ₁₃
8	ЮК-78	C ₂ H ₅	SCH ₂ COO ⁻ 
9	ЮК-54	C ₆ H ₅	SCH ₂ COO ⁻ Na ⁺
10	ЮК-79	C ₂ H ₅	SCH ₂ COO ⁻ H ₂ N ⁺ (C ₂ H ₅) ₂
11	ЮК-31	C ₆ H ₅	SCH ₂ C≡N
12	ЮК-84	C ₂ H ₅	SCH ₂ C≡N

Сполуки, виходячи з дози 1/10 від LD₅₀, розчиняли в дистильованій воді з розрахунку 1 мл розчину на 100 г тварини та вводили внутрішньоочеревинно, нерозчинні речовини перед введенням стабілізували твіном-80. Через 30 хвилин із моменту навантаження визначали вміст глюкози у крові. Визначення здійснили глюкозооксидазним методом із використанням експрес-аналізатора «Accu-Chek Active».

Для найактивніших сполук вивчалась гіпоглікемічна дія на моделі алоксанового діабету, який відтворювали у серії експериментів на 84 білих нелінійних щурах. Алоксановий діабет моделювали шляхом внутрішньоочеревинного введення розчину алоксану моногідрату (Sigma, США) у дозі 100 мг/кг у вигляді 5% розчину в цитратному буфері, рН 4,5 після попередньої 24-годинної депривації їжі (при вільному доступі до води) [6,7]. Тварини були поділені на 12 груп: 1 група – діабет 11 днів; 2 – інтактні тварини; 3 – отримували глібенкламід; 4–12 групи одержували найактивніші сполуки, котрі відібрані за результатами скринінгових досліджень у тесті.

Для найактивнішої сполуки серед досліджуваних розраховували середньоєфективну дозу методом пробіт-аналізу, для якого попередньо розраховували активність речовини, що досліджували, за формулою:

$$A = \frac{\Gamma_k - \Gamma_d}{\Gamma_k - \Gamma_i} \cdot 100\%$$

де: А – активність сполуки в %;

Γ_k – рівень глюкози контрольної групи в мг/дл;

Γ_d – рівень глюкози дослідних груп в мг/дл;

Γ_i – рівень глюкози інтактної групи в мг/дл.

Результати досліджень опрацьовані сучасними статистичними методами аналізу на персональному

комп'ютері з використанням, у тому числі, стандартного пакета програм Microsoft Office 2010 (Microsoft Excel) та «STATISTICA® for Windows 6.0». Розраховували середні арифметичні (М) і стандартні похибки середньої ($\pm m$). Вірогідність міжгрупових відмінностей за даними експериментів встановлювали за допомогою *t*-критерію Стьюдента. Використовували три рівні статистичної значущості відмінностей результатів досліджень – $p < 0,05$; $p < 0,01$ та $p < 0,001$ [8,9].

Результати та їх обговорення

За результатами скринінгових досліджень на моделі ВЧТТГ (табл. 2) виявили ряд сполук, що здатні знижувати рівень глюкози при навантаженні тварин глюкозою. Так, найактивнішими сполуками виявились 2-(4-етил-5-(феноксиметил)-4*H*-1,2,4-тріазол-3-ілтіо)ацетатна кислота (сполука ЮК-71) та 2-(4-феніл-5-(феноксиметил)-4*H*-1,2,4-тріазол-3-ілтіо)ацетонітрил (сполука ЮК-31), які знижували рівень глюкози дослідних тварин на 74,69 і 49,55% відповідно та виявились ефективнішими за препарат порівняння глібенкламід, який знижував обговорюваний показник на 48,23%.

Варто відзначити натрієву сіль 2-(4-феніл-5-(феноксиметил)-4*H*-1,2,4-тріазол-3-ілтіо)ацетатної кислоти (сполука ЮК-54), котра не перевищувала за своєю дією референс-препарат, але приводила показники глюкози у крові до норми, що відповідає даним інтактних тварин, які не отримували навантаження глюкозою.

Провівши аналіз даних, встановили закономірності стосовно хімічної будови та гіпоглікемічної дії сполук, що досліджували

Отже, найбільш активними виявились речовини, що є 2-((5-феноксиметил)-4-*R*-1,2,4-тріазол-3-ілтіо)ацетатними кислотами чи їх нітрилами.

Таблиця 2

Результати скринінгових досліджень на моделі ВЧТТГ

№ з/п	Сполука/Група	Доза, мг/кг	Середній вміст глюкози крові щурів, мг/дл, М \pm m	Співвідношення порівняно з контрольною групою, Δ %
1	Контроль	-	173,86 \pm 4,273	-
2	Інтактна	-	111,71 \pm 6,757*	-35,74
3	Глібенкламід	1	90,00 \pm 6,020*	-48,23
4	ЮК-19	56,6	168,57 \pm 10,078	-3,04
5	ЮК-39	38,6	126,14 \pm 4,538*	-27,44
6	ЮК-71	77,6	44,00 \pm 4,071*	-74,69
7	ЮК-30	72,6	137,71 \pm 27,082	-20,79
8	ЮК-129	48,5	157,71 \pm 27,082	-9,29
9	ЮК-24	76,4	125,43 \pm 20,355	-27,86
10	ЮК-25	62,7	213,57 \pm 12,407*	22,84
11	ЮК-78	71,4	135,43 \pm 20,355	-22,10
12	ЮК-54	83,4	106,86 \pm 10,84*	-38,54
13	ЮК-79	62,7	181,14 \pm 20,306	4,19
14	ЮК-31	62,4	87,71 \pm 10,151*	-49,55
15	ЮК-84	55,1	153,71 \pm 10,954	-11,59

Результати дослідження гіпоглікемічної дії на моделі алоксанового діабету

№ з/п	Сполука/Група	Доза, мг/кг	Середній вміст глюкози крові щурів, мг/дл, $M \pm m$	Співвідношення порівняно з контрольною групою, $\Delta\%$	Активність, %
1	Контроль		262,43 \pm 14,973		-
2	Інтактна		123,71 \pm 6,757*	-52,86	-
3	Глібенкламід	5	148,00 \pm 8,056*	-43,60	82,44
4	ЮК-31	31,2	222,71 \pm 2,476*	-15,13	28,41
5	ЮК-31	62,4	204,71 \pm 2,476*	-21,99	41,43
6	ЮК-31	124,8	202,00 \pm 2,182*	-23,03	43,39
7	ЮК-71	38,8	158,00 \pm 10,617*	-39,79	75,20
8	ЮК-71	77,6	124,00 \pm 19,39*	-52,75	99,79
9	ЮК-71	155,2	125,43 \pm 20,355*	-52,20	98,76

За результатами скринінгових досліджень для поглиблених досліджень відібрали дві сполуки: найактивнішу 2-(4-етил-5-(феноксиметил)-4H-1,2,4-тріазол-3-ілтіо)ацетатну кислоту (сполука ЮК-71) і 2-(4-феніл-5-(феноксиметил)-4H-1,2,4-тріазол-3-ілтіо)ацетонітрил (сполука ЮК-31), які піддалися поглибленим дослідженням гіпоглікемічної дії на моделі алоксанового діабету. Для встановлення динаміки та розрахунку середньо-ефективної дози досліджуваних сполук вибрано три рівні доз: 1/5, 1/10 та 1/20 від LD₅₀ (табл. 3).

Згідно з даними досліджень, найактивнішою серед сполук виявилась 2-(4-етил-5-(феноксиметил)-4H-

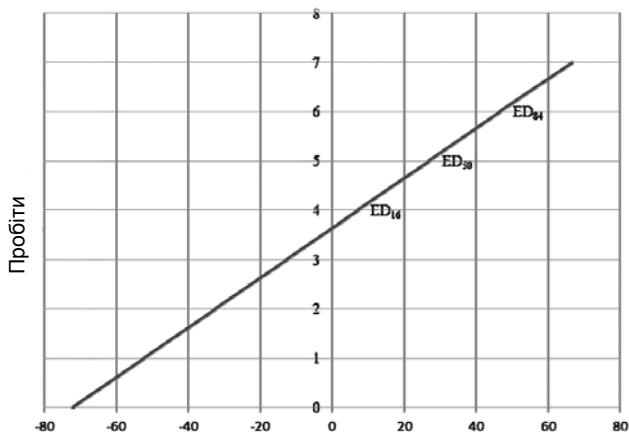


Рис. 1. Середньо-ефективна доза 2-(4-етил-5-(феноксиметил)-4H-1,2,4-тріазол-3-ілтіо)ацетатної кислоти, мг/кг.

1,2,4-тріазол-3-ілтіо)ацетатна кислота, котра на цій моделі гіперглікемії знижувала рівень глюкози в межах від 39,79 до 52,75%, тоді як референс-препарат глібенкламід знижував значення цього показника на 43,60%.

На підставі даних і за допомогою методу пробіт-аналізу для 2-(4-етил-5-(феноксиметил)-4H-1,2,4-тріазол-3-ілтіо)ацетатної кислоти розраховали середньо-ефективну дозу (рис. 1), яка становить 21,81 \pm 8,86 мг/кг.

Висновки

1. Здійснили скринінгове вивчення гіпоглікемічної дії в ряду сполук, що дало змогу встановити в них закономірності впливу наявності та характеру замісників по 1,2,4-тріазоловому циклу на досліджувану активність.

2. Сполуки, що на скринінговій моделі мали найбільший відсоток зниження рівня цукру у крові тварин: 2-(4-етил-5-(феноксиметил)-4H-1,2,4-тріазол-3-ілтіо)ацетатна кислота та 2-(4-феніл-5-(феноксиметил)-4H-1,2,4-тріазол-3-ілтіо)ацетонітрил, дослідили на цукрознижувальну активність із застосуванням моделі алоксанового діабету.

3. Для 2-(4-етил-5-(феноксиметил)-4H-1,2,4-тріазол-3-ілтіо)ацетатної кислоти визначили середню ефективну дозу, що може надалі використовуватися у клінічних випробуваннях.

Перспективи подальших досліджень полягають у плануванні більш поглибленого вивчення цукрознижувальної властивості сполук, що синтезовані.

Конфлікт інтересів: відсутній.

Список літератури

1. Похідні 4-аміно та 3-тіо-1,2,4-тріазолу як потенційні лікарські засоби : монографія / Ю.М. Колесник, А.Г. Каплаушенко, С.Г. Книш та ін. – Запоріжжя, 2014. – 278 с.
2. Патент 97632 Україна, С07D 249/00, А61К31/41. ферум(II) 2-(5-(3-нітрофеніл)-4-аміно-1,2,4-тріазол-3-ілтіо)ацетат, що виявляє гіпоглікемічну активність / М.О. Щербак, А.Г. Каплаушенко, С.Д. Тржецинський, В.С. Клеванова ; патентовласник Запорізький держ. мед. ун-т. – заявл. 06.10.14 ; опубл. 25.03.15 // Бюлетень. – №6.
3. Патент 97634 Україна, С07D 249/00, А61К31/41. МПК6: С07D 249/00, А61К 31/41. 2-((3-меркапто-5-(3-нітрофеніл)-4H-1,2,4-тріазол-4-іл-іміно)метил)фенол, що виявляє гіпоглікемічну активність / М.О. Щербак, А.Г. Каплаушенко, С.Д. Тржецинський, В.С. Клеванова ; патентовласник Запорізький держ. мед. ун-т. – заявл. 06.10.14 ; опубл. 25.03.15 // Бюлетень. – №6.
4. Synthesis, invitro and invivo anti-hyperglycemic activity of 1,2,4-triazolebenzylidene and 1,3,4-thiadiazole derivatives / A. Chandrashekar, B. Eswarappa, D.B. Yadav et al. // International Journal of PharmTech Research. – 2014. – №4. – P. 1245–1255.
5. New potent antihyperglycemic agents in db/db mice: synthesis and structure-activity relationship studies of (4-substituted

- benzyl) (trifluoromethyl)pyrazoles and –pyrazolones / K. Kees, J. Fitzgerald, K. Steiner, J. Matter // *Journal of Medicinal Chemistry*. – 1996. – Vol. 39. – №20. – P. 3920–3928.
- Dave K.R. Effect of alloxan-induced diabetes on serum and cardiac butyrylcholinesterases in the rat / K.R. Dave, S.S. Katyare // *Journal of Endocrinology*. – 2002. – Vol. 175. – №1. – P. 241–250.
 - Diabetes-induced changes in the 5-hydroxytryptamine inhibitory receptors involved in the pressor effect elicited by sympathetic stimulation in the pithed rat / M. Garcia, A. Moran, E. Calama et al. // *British Journal of Pharmacology*. – 2005. – Vol. 145. – №5. – P. 593–601.
 - Treatment of alloxan-induced diabetic rats with metformin or glitazones is associated with amelioration of hyperglycaemia and neuroprotection / O. Akinola, M. Gabriel, A.-A. Suleiman, F. Olorunsogbon // *The Open Diabetes Journal*. – 2012. – Vol. 5. – №1. – P. 8–12.
 - Synthesis and biological evaluation of new Thiadiazole analogues for anti-diabetic activity against Alloxan induced diabetes / P. Thrilochana, C.S. Nimain, H. Kuntal, S. Ramachandran // *Journal of Pharmacy Research*. – 2014. – №8. – C. 1559–1562.
 - Shcherbak, M. O., Kaplaushenko, A. H., Trzhetsynskyi, S. D., & Klevanova, V. S. (patentee) (2015) Patent 97634 Ukraine, C07D 249/00, A61K31/41. МРК6: S07D 249/00, A61K 31/41. 2-((3-меркапто-5-(3-нітрофеніл)-4N-1,2,4-тріазол-4-іл-іміно)метил)фенол, shcho vyavliaie hipohlikemichnu aktyvnist [2-((3-mercapto-5-(3-nitrophenyl)-4H-1,2,4-triazol-4-yl-imino)methyl)phenol which shows hypoglycemic activity]. *Biuletен*, 6. [in Ukrainian].
 - Chandrashekar, A., Eswarappa, B., & Yadav D. B. (2014) Synthesis, invitro and invivo anti-hyperglycemic activity of 1,2,4-triazolebenzylidene and 1,3,4-thiadiazole derivatives. *International Journal of PharmTech Research*, 4, 1245–1255.
 - Kees, K., Fitzgerald, J., Steiner, K., Matter, J., Mihan, B., Tosi, T., et al. (1996). New potent antihyperglycemic agents in db/db mice: synthesis and structure-activity relationship studies of (4-substituted benzyl) (trifluoromethyl)pyrazoles and –pyrazolones. *Journal of Medicinal Chemistry*, 39(20), 3920–3928. doi: 10.1021/jm960444z.
 - Dave, K. R., & Katyare, S. S. (2002) Effect of alloxan-induced diabetes on serum and cardiac butyrylcholinesterases in the rat. *Journal of Endocrinology*, 175(1), 241–250.
 - Garcia, M., Moran, A., Calama, E., Martín, M. L., Barthelmebs, M., & Román, L. S. (2005) Diabetes-induced changes in the 5-hydroxytryptamine inhibitory receptors involved in the pressor effect elicited by sympathetic stimulation in the pithed rat. *British Journal of Pharmacology*, 145(5), 593–601. doi: 10.1038/sj.bjp.0706216.
 - Akinola, O., Gabriel, M., Suleiman, A.-A., & Olorunsogbon, F. (2012) Treatment of alloxan-induced diabetic rats with metformin or glitazones is associated with amelioration of hyperglycaemia and neuroprotection. *The Open Diabetes Journal*, 5(1), 8–12.
 - Thrilochana, P., Nimain, C. S., Kuntal, H., & Ramachandran, S. (2014) Synthesis and biological evaluation of new Thiadiazole analogues for anti-diabetic activity against Alloxan induced diabetes. *Journal of Pharmacy Research*, 8, 1559–1562.

References

- Kolesnyk, Yu. M., Kaplaushenko, A. H., Knish, Ye. H., Panasenko, O. I., Shcherbak, M. O., & Sameliuk, Yu. H. (2014) Pokhidni 4-amino ta 3-tio-1,2,4-тріазолу yak potentsiini likarski zasoby [Derivatives of 4-amino-3 and then-1,2,4-triazole as potential drugs]. *Zaporizhzhya*. [in Ukrainian].
- Shcherbak, M. O., Kaplaushenko, A. H., Trzhetsynskyi, S. D., & Klevanova, V. S. (patentee) (2015) Patent 97632 Ukraine, C07D 249/00, A61K31/41. ferum(II) 2-(5-(3-нітрофеніл)-4-аміно-1,2,4-тріазол-3-ілітіо)атсетат, shcho viyavlyae gipoglikemichnu aktivnist' [iron (II) 2-(5-(3-nitrophenyl)-4-amino-1,2,4-triazole-3-ylthio)acetate, which shows hypoglycemic activity]. *Biuletен*, 6. [in Ukrainian].

Відомості про автора:

Кучерявий Ю. М., очний аспірант каф. фізколоїдної хімії, Запорізький державний медичний університет,
E-mail: kucherjavy@zsmu.zp.ua.

Сведения об авторе:

Кучерявый Ю. Н., очный аспирант каф. физколоидной химии, Запорожский государственный медицинский университет,
E-mail: kucherjavy@zsmu.zp.ua.

Information about author:

Kucheryavyi Yu. M., Postgraduate student, Department of Physical and Colloidal Chemistry, Zaporizhzhia State Medical University,
E-mail: kucherjavy@zsmu.zp.ua.

Надійшла в редакцію 10.05.2016 р.