

**МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я
ЗАПОРІЗЬКИЙ ДЕРЖАВНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ**

**ВСЕУКРАЇНСЬКА НАУКОВО-ПРАКТИЧНА
КОНФЕРЕНЦІЯ**

**АКТУАЛЬНІ ПИТАННЯ СУЧАСНОЇ
МЕДИЦИНИ І ФАРМАЦІЇ**

(ДО 50-РІЧЧЯ ЗАСНУВАННЯ ЗДМУ)

ТЕЗИ ДОПОВІДЕЙ

18 – 25 КВІТНЯ 2018 р.

30 ТРАВНЯ 2018 р.

М. ЗАПОРІЖЖЯ

ОРГАНІЗАЦІЙНИЙ КОМІТЕТ

Голова оргкомітету: ректор Запорізького державного медичного університету, **проф. Колесник Ю.М.**

Заступники голови: проф. Туманський В.О., доц. Авраменко М.О.

Члени оргкомітету: проф. Візір В.А.; доц. Моргунцова С.А.; доц. Компанієць В.М.; доц. Кремзер О.А., д.біол.н., доц. Павлов С.В., доц. Полковніков Ю.Ф.; д.мед.н., доц. Разнатовська О.М.; доц. Шишкін М.А.

Секретаріат: Підкович Н.В.; Баранова Н.В.

.....

2-хлороацетамідами (метод Б) у пропанолі-2 або діоксані. Останній метод синтезу має ряд переваг, а саме незначну тривалість (60-90 хв.), високі виходи і досить високу чистоту кінцевих продуктів реакції.

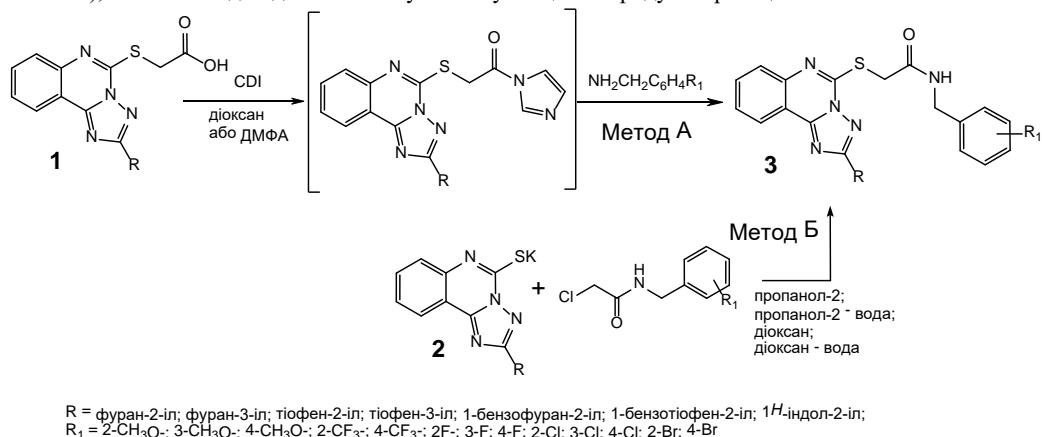


Рис. Методи синтезу *N*-бензил-2-(2-гетерил-[1,2,4]триазоло[1,5-*c*]хіназолін-5-ілтіо)ацетамідів

Структура та чистота синтезованих сполук підтверджена комплексом сучасних фізико-хімічних методів, а саме хроматомас-, ^1H та ^{13}C , ЯМР- та мас-спектрометрією. Для синтезованих сполук (3) був проведений скринінг методом серійних розведень на протимікробну та протигрибкову активність на штамах мікроорганізмів: *Staphylococcus aureus*, *Escherichia coli*, *Pseudomonas aeruginosa* та грибів: *Candida albicans*, який показав, що для даних сполук загалом притаманна невисока протимікробна та протигрибкова активність. **Висновки.** Невисока протимікробна та протигрибкова активність *N*-бензил-2-(2-гетерил-[1,2,4]триазоло[1,5-*c*]хіназолін-5-ілтіо)ацетамідів є фактором до подальшої модифікації молекул даних сполук для підвищення їх біологічної активності.

DETERMINATION OF GENE TOXICITY OF NOVEL ACYL THIOUREAS DERIVATIVES

Buhaiova V.^{1,2}, Cao S.¹, Troianova A.^{1,2}, Jirásková T.¹, Antypenko L.¹, Sadykova Zh.¹, Hassan F.¹, Kholodniak O.², Kovalenko S.², Steffens K.¹

¹Hochschule Neubrandenburg, Neubrandenburg, Germany, ²Zaporizhzhya State Medical University, Zaporizhzhya, Ukraine

Introduction: Considering the antifungal activity of novel acyl thiourea **B** and growth promoting properties of **A** (Fig. 1) [1], it was decided to measure their mutagenic potential in case of future usage in human healthcare or agriculture.

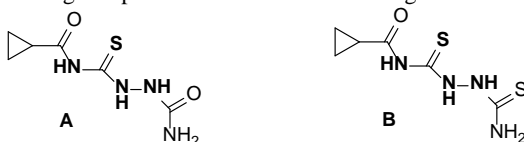


Figure 1. Formulas of studied acyl thioureas.

The Salmonella reverse mutagenicity assay ("Ames Test") is a fast and convenient method to estimate the mutagenic potential of novel compounds. Since mutagenicity often is related to carcinogenicity, the test results may help to decide whether or not to enter time consuming and cost demanding follow-up animal-studies. The test relies on two histidine auxotrophic strains of *Salmonella typhimurium*, each carrying a frame-shift (TA 98) or base-substitution (TA 100) mutation in the histidine operon. In the strain TA 98 the enzyme "ATP phosphoribosyltransferase" (hisG 46 gene), which catalyzes the first step of the histidine synthesis pathway, is truncated by a premature stop codon; the "HisD dehydrogenase" (hisD 3052 gene), which catalyzes the last step of histidine biosynthesis, is dysfunctional in TA 100 due to a leucine to proline exchange. On minimal glucose media these strains show a characteristic frequency for reverse mutations. In instances, where the mutants are challenged with mutagenic compounds, this then results in a significantly enhanced drift. Such results indicate a potential gene toxicity, which may be linked to uncontrolled cell proliferation in mammalian organisms [2]. Some chemicals are not mutagenic or cancerogenic *per se*. However, they might become activated by modification of liver oxygenases, which are part of the mammalian detoxification system. This effect can be mimicked by adding liver extract from arochlor fed rats ("S9 mix") to the test system. **Aim:** To study mutagenic properties of novel acyl derivatives of thiourea using Ames test. **Materials and methods:** The mutagenicity test was applied as a standard plate incorporation assay with *Salmonella typhimurium* strains TA 98 and TA 100 as described by Maron and Ames [3]. Tested strains *Salmonella typhimurium* TA98 and TA100 were obtained from Culture Collection, University of Göteborg (Göteborg, Sweden). 2-Nitrofluorene (2-NF), dimethylsulfoxide (DMSO), 2-aminofluorene (2-AF), methyl methanesulfonate (MMS), β -nicotinamide adenine dinucleotide phosphate hydrate (β -NADP) and glucose-6-phosphate were purchased from Sigma-Aldrich (Steinheim, Germany), whereas D (+)-biotin, D(+)-glucose anhydrous, L-histidine and $\text{NaNH}_4\text{HPO}_4$ were sourced from Carl Roth GmbH & Co. KG (Karlsruhe, Germany). Citric acid monohydrate, NaCl, NaH_2PO_4 , K_2HPO_4 anhydrous, $\text{MgCl}_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$, KCl were purchased from Applichem GmbH (Darmstadt, Germany). NaOH solution was obtained from Riedel deHaen/Seelze (Hannover, Germany), MgSO_4 anhydrous was obtained from Merck (Darmstadt, Germany). **The experiment without S9-mix.** Stock solutions of control and acyl thioureas were solved in DMSO. Their final doses in top agar was adjusted to 50 and 500 $\mu\text{g}/\text{plate}$. All other experimental conditions were as described. The positive controls were 2-NF (10 mg/mL in DMSO; 10 $\mu\text{L}/\text{plate}$) for TA98 and MMS (10 % (v/v) in DMSO; 10 $\mu\text{L}/\text{plate}$) for TA100, and negative – buffer with 100 μL of DMSO for both strains. **The experiment with S9-mix.** The procedure was similar to the experiment without S9, but instead of buffer, S9-mix (kept on ice) was used. The negative controls were plates with the addition of S9-mix, and positive ones – with 2-AF (10 mg/mL in DMSO; 10 $\mu\text{L}/\text{plate}$) with and without S9-mix. **Results and**

discussion: The proper function of *Salmonella* mutants TA 98 and TA 100 was tested. Whereby, TA 98 and TA 100 responded positively on 2-nitrofluorene and methyl methanesulfonate, respectively. In addition, the activity of rat liver extract could be confirmed with 2-aminofluorene. Acyl thioureas **A** and **B** were tested with both mutants in the presence or absence of S9-mix (Table). For all tests the mutagenicity index was below 2, i.e. in any case the number of revertants had not doubled or increased, like in the absence of any test substance (DMSO control: 20 for TA 98; 129 for TA 100) [3]. The tenfold increase in the amount from 50 µg to 500 µg per plate did not lead to a dose correlated increase in the number of revertants. The presence of S9-mix did not alter significantly the feedback of the tester strains (Table).

Table. Calculated mutagenicity indexes (M_i) of the revertants mean data in the presence of test substances and controls (in DMSO) from triplicate experiments.

Substances	dose, µg/plate	TA 98		TA 100	
		+S9-mix		+S9-mix	
2-nitrofluorene	10	52.68			
methyl methansulfonate	1			8.34	
2-aminofluorene	10	1.56	47.35	1.01	4.58
A	50	0.60	0.55	1.82	0.76
	500	0.73	0.88	1.17	0.69
B	50	0.60	0.81	0.95	0.74
	500	0.60	0.68	1.84	1.00

Conclusion: According to the data presented here and the interpretation recommended by Maron and Ames [3] we consider substances **A** and **B** as *non-mutagenic*; furthermore, they were not activated by rat liver oxygenases. These findings stimulate further studies on biological properties as antimicrobial/antifungal activity as well as chemical modifications in the close structural area.

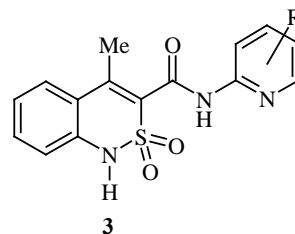
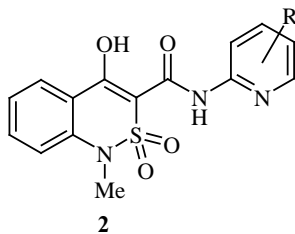
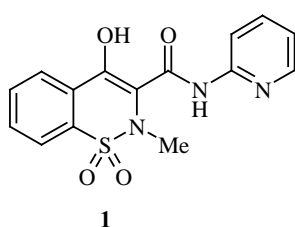
References: 1). Troianova A. *et al.* All-ukrainian scientific and practical conference "Actual problems of modern medicine and pharmacy", ZSMU, Zaporizhzhya, Ukraine, 2018, in print. 2). Mortelmans K. & Zeiger E. *Mutat. Res. - Fundam. Mol. Mech. Mutagen.* 2000, 455 (1–2), 29–60. 3). Maron D. M. & Ames B. N. *Mut. Res.* 1983, 113, 173-215. Authors gratefully acknowledges German Federal Ministry of Education and Research (Grant: FKZ 03FH025IX4) for financial support of this work.

СИНТЕЗ ТА БІОЛОГІЧНА АКТИВНІСТЬ *N*-ПРИДИЛ-4-МЕТИЛ-2,2-ДІКСО-1*H*-2*λ*⁶,1-БЕНЗОТІАЗИН-3-КАРБОКСАМІДІВ

Бур'ян Г. О.¹, Українець І. В.¹, Хамза Г. М.¹, Волощук Н. І.², Мальченко О. В.²

¹ Національний фармацевтичний університет, Харків, ² Вінницький національний медичний університет ім. М.І. Пирогова, Вінниця

Досить широка фармакологічна група НПЗС включає в себе і клінічно важливі ненаркотичні анальгетики оксикамового ряду. Аналіз їх хімічної будови показує, що декілька з цих добре відомих препаратів є піридил-2-амідами: піроксикам (**1**), який став "золотим стандартом", теносикам, лорноксикам. Нещодавно нами вивчені створені за методологією "flip-flop drugs" ізомерні оксикамам *N*-піридил-4-гідрокси-1-метил-2,2-діоксо-1*H*-2*λ*⁶,1-бензотіазин-3-карбоксаміди формули **2**, серед яких були виявлені високоактивні анальгетики.



Враховуючи цю обставину, уявляється доцільним та цікавим вивчення створених за методологією біоізомерних переміщень їх 4-метилзаміщених аналогів, тобто піридиламідів **3**, яким і присвячене дане дослідження. Згідно з даними РСА, сполуки **3** є звичайними амідомідами (на відміну від своїх попередників **2**, які існують у вигляді внутрішніх солей). Анальгетичну та протизапальну активність синтезованих сполук **3** визначали на білих щурах на моделі експериментального запального процесу, викликаного субплантарним введенням розчину карагеніну. За результатами проведених фармакологічних випробовувань серед амідів **3** виявлені речовини, які за здатністю понижувати поріг больової чутливості та за антиексудативним ефектом значно перевищують препарат порівняння піроксикам в однаковій з ним дозі (20 мг/кг внутрішньочеревно) і заслуговують на подальше поглиблене дослідження.

ПОРІВНЯЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА МЕТОДИК ВИЗНАЧЕННЯ ПОХІДНИХ 1,2,4-ТРИАЗОЛА В ЯЙЦЯХ ПТАХІВ

Варинський Б. О., Матвієнко Л. Б.

Запорізький державний медичний університет

Метою дослідження являється порівняльна характеристика двох ВЕРХ-МС методик визначення похідних 1,2,4-триазола в яйцях птахів. Методики нами були розроблені для активних фармацевтичних інгредієнтів препаратів «Авесстим» на основі морфоліній 2-(5-(піридин-4-іл)-1,2,4-триазол-3-ілтіо)ацетату (АФІ-1) та «Трифозол» на основі піперидин-1-ій{[5-(2-фурил)-4-феніл-4*H*-1,2,4-триазол-3-ілтіо]ацетат (АФІ-2) які виявляють біологічну активність, що застосовуються у ветеринарії. Вони мають антиоксидантну, імуномодулюючу, протизапальну, гепатопротекторну та детоксикаційну дію, нормалізують обмін речовин. В першому та другому способі визначення було використано прилад ВЕРХ Agilent 1260 Infinity (дегазатор, бінарний насос, автосамплер, термостат колонки, діодно-матричний детектор). Одноквадрупольний

Yasinskyi R. M., Cherukuri R. THE COURSE OF THE DISEASE IN TUBERCULOSIS PATIENTS WHO RECIEVE METHADONE SUBSTITUTION THERAPY.....	139
РОЗДІЛ III	
ВІД ОРГАНІЧНОГО СИНТЕЗУ ТА ПОШУКУ РОСЛИННОЇ СИРОВИНИ – ДО СТВОРЕННЯ НОВИХ ЛІКАРСЬКИХ ПРЕПАРАТІВ.....	140
Абдуллаєва А. А. ПРОБЛЕМИ ПРАВОВОГО РЕГУЛЮВАННЯ МЕДИЧНОЇ ДОПОМОГИ ХВОРИМ ДІТЬМ НА РАК КРОВІ В УКРАЇНІ ТА ШЛЯХИ ЇХ ВИРІШЕННЯ	140
Александрова К. В., Михальченко Є. К., Сінченко Д. М. ПОШУК БІОЛОГІЧНО АКТИВНИХ СПОЛУК СЕРЕД ГІДРАЗИДУ ТА ІЛІДЕНГІДРАЗИНОВИХ ПОХІДНИХ 3-БЕНЗИЛ-8- ПРОПІЛКСАНТИНІЛ-7 АЦЕТАТНОЇ КИСЛОТИ	140
Александрова К. В., Сінченко Д. М., Михальченко Є. К. ВИВЧЕННЯ АНТИОКСИДАНТНОЇ АКТИВНОСТІ ПОХІДНИХ 3-АРИЛ(АРАЛКІЛ)-8-ГІДРОКСИМЕТИЛКСАНТИНІВ.....	141
Алексєєва В. О. МІЖНАРОДНИЙ ДОСВІД ПРАВОВОГО РЕГУЛЮВАННЯ ІНСТИТУТУ ЛІКАРСЬКОЇ ТАЄМНИЦІ: ДОСВІД РЕСПУБЛІКИ ПОЛЬЩА	141
Аніщенко М. А. ВДОСКОНАЛЕННЯ ПРАВОВОГО РЕГУЛЮВАННЯ АПТЕРАПІЇ ЯК ВИДУ ДІЯЛЬНОСТІ В СФЕРІ ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я	141
Аніщенко М. А., Соколовський Д. М. ПРОБЛЕМНІ ПИТАННЯ ФІНАНСУВАННЯ МЕДИЧНОГО ОБСЛУГОВУВАННЯ	141
Ассани-Доси Раисса, Нищенко А. Р. СТАНДАРТИЗАЦІЯ ТАБЛЕТОК «ТИОТРИАЗОЛИН» 200 МГ МЕТОДОМ СПЕТРОФОТОМЕТРИИ	142
Ассани-Доси Раинна, Нищенко А. Р. ОПТИМІЗАЦІЯ МЕТОДИК СТАНДАРТИЗАЦІИ ТАБЛЕТОК «АМИОДАРОН» МЕТОДОМ СПЕКТРОФОТОМЕТРИИ.....	142
Бабак К. С., Іванченко Д. Г. СТВОРЕННЯ НОВИХ БІОАКТИВНИХ СПОЛУК НА ОСНОВІ 8-БРОМО-7-(2-ГІДРОКСИ-3- АЛКІЛФЕНОКСИПРОПІЛ)КСАНТИНУ	142
Басенко Ю. І., Алексєєв О. Г. ОСОБЛИВОСТІ ЗБЕРЕЖЕННЯ ЛІКАРСЬКОЇ ТАЄМНИЦІ І ВІДПОВІДАЛЬНОСТІ ЗА ЇЇ РОЗГОЛОШЕННЯ.....	143
Баюрка С. В., Богоутдінова В. Т., Карпушина С. А. ТОКСИКОЛОГІЧНИЙ СКРИНІНГ ВОРТІОКСЕТИНУ МЕТОДОМ ТОНКОШАРОВОЇ ХРОМАТОГРАФІЇ.....	143
Безрук І. В., Матерієнко А. С., Губарь С. М., Георгіянци В. А. РОЗРОБКА КІЛЬКІСНОГО ВИЗНАЧЕННЯ ГЕДЕРАКОЗИДУ С В СКЛАДІ БАГАТОКОМПОНЕНТНОГО СИРОПУ МЕТОДОМ ВИСОКОЕФЕКТИВНОЇ РІДИННОЇ ХРОМАТОГРФІЇ	143
Бігдан О. А., Парченко В. В. ДОСЛІДЖЕННЯ СИНТЕЗУ ТА ДЕЯКИХ БІОЛОГІЧНИХ ВЛАСТИВОСТЕЙ НОВИХ БІЦИКЛІЧНІ ПОХІДНІ 1,2,4- ТРИАЗОЛІВ ІЗ ФТОРФЕНІЛЬНИМИ ЗАМІСНИКАМИ.....	144
Бідненко О. С., Троянова А. М. ЩОДО СТАНДАРТИЗАЦІЇ ТАБЛЕТКОВОЇ МАСИ «АНГІОЛІН».....	144
Білий А. К., Холодняк С. В., Коваленко С. І. N-БЕНЗИЛ-2-[[2-ГЕТЕРИЛ[1,2,4]ТРИАЗОЛО[1,5-С]ХІНАЗОЛІН-5-ІЛ]ТІО] АЦЕТАМІДИ: СИНТЕЗ, ФІЗИКО-ХІМІЧНІ ВЛАСТИВОСТІ ТА ЇХ ПРОТИМІКРОБНА АКТИВНІСТЬ	144
Buhaiova V., Cao S., Troianova A., Jirásková T., Antypenko L., Sadykova Zh., Hassan F., Kholodniak O., Kovalenko S., Steffens K. DETERMINATION OF GENE TOXICITY OF NOVEL ACYL THIOUREAS DERIVATIVES	145
Бур'ян Г. О., Українець І. В., Хамза Г. М., Волощук Н. І., Мальченко О. В. СИНТЕЗ ТА БІОЛОГІЧНА АКТИВНІСТЬ N-ПІРИДИЛ-4-МЕТИЛ-2,2-ДІКСО-1 <i>H</i> -2λ ⁶ ,1-БЕНЗОТІАЗИН-3-КАРБОКСАМІДІВ	146
Варинський Б. О., Матвієнко Л. Б. ПОРІВНЯЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА МЕТОДИК ВИЗНАЧЕННЯ ПОХІДНИХ 1,2,4-ТРИАЗОЛА В ЯЙЦЯХ ПТАХІВ	146
Верба Д. П., Скріпкін С. В., Гоцуля А. С. СУДОВА ФАРМАЦІЯ ЯК ОДИН З МЕТОДІВ КОНТРОЛЮ ОБІГУ ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ, ЩО МІСТЯТЬ КОДЕЇН	147
Вронська Л. В., Чубка М. Б., Демид А. Є., Спеціальна Г. Б. ЩОДО ВИБОРУ ІДЕНТИФІКАЦІЙНИХ КРИТЕРІВ ЯКОСТІ ПРИ СТАНДАРТИЗАЦІЇ ПАГОНІВ ЧОРНИЦІ.....	147
Гілевич К. Д., Іванченко Д. Г. СИНТЕЗ, ФІЗИКО-ХІМІЧНІ ТА БІОЛОГІЧНІ ВЛАСТИВОСТІ 5-(7-АЛКІЛ-3-МЕТИЛКСАНТИН-8-ІЛТІОМЕТИЛ)-3-ТІО- 1,2,4-ТРИАЗОЛУ	148
Голік М. Ю., Українець І. В., Сидоренко Л. В. СИНТЕЗ ТА ДІУРЕТИЧНА ДІЯ 2-ФЕНІЛЕТІЛАМІДІВ 6-ГІДРОКСИ-2-МЕТИЛ-4-ОКСО-2,4- ДИГІДРО-1 <i>H</i> -ПІРОЛО[3,2,1- <i>ij</i>]ХІНОЛІН-5-КАРБОНОВОЇ КИСЛОТИ.....	148