



Результати визначення показників морфологічного складу крові тварин та окремі біохімічні показники під час використання потенційного препарату з сумішшю двох активних сполук (4-((5-(децилтіо)-4-метил-4H-1,2,4-тріазол-3-іл)метил)морфоліну та 5-(2-фторфеніл)-4-((4-бромфеніл)іліден)аміно-1,2,4-тріазол-3-тіолу) в олії насіння розторопші

М. В. Оглобліна¹, I. В. Бушуєва², В. В. Парченко²

¹Чорноморський національний університет імені Петра Могили, м. Миколаїв, Україна, ²Запорізький державний медичний університет, Україна

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

Впровадження в медичну і ветеринарну практику нових вітчизняних високоефективних і безпечних лікарських засобів – надважливе завдання сучасної фармацевтичної науки. Продовження пошуку та здійснення досліджень з доведення біологічної активності похідних 1,2,4-тріазолу є перспективними напрямками у цій галузі. Відомо, що такі похідні 1,2,4-тріазолу, як 4-((5-(децилтіо)-4-метил-4H-1,2,4-тріазол-3-іл)метил)морфолін і 5-(2-фторфеніл)-4-((4-бромфеніл)іліден)аміно-1,2,4-тріазол-3-тіол мають широкий спектр біологічної активності. Інтерес для наступних ґрунтовних досліджень становить саме протимікробна та протигрибкова дії. Для впровадження в медичну і ветеринарну практику новостворених лікарських препаратів для лікування грибкових захворювань шкіри тварин потрібні нові дослідження властивостей цих сполук і їхніх сумішей.

Мета роботи – визначення показників морфологічного складу крові тварин та окремих біохімічних показників під час використання потенційного препарату з сумішшю двох активних сполук: 4-((5-(децилтіо)-4-метил-4H-1,2,4-тріазол-3-іл)метил)морфоліну та 5-(2-фторфеніл)-4-((4-бромфеніл)іліден)аміно-1,2,4-тріазол-3-тіолу – в олії насіння розторопші.

Матеріали та методи. Матеріал для лабораторних досліджень – сироватка та плазма крові, стабілізована шляхом додавання трілону-Б, тканинний біоптат. Показники визначали у здорових і тварин з експериментальною патологією на третю і десятю добу від початку захворювання за загальноприйнятою методикою. Під час роботи у процесі лікування здійснили загальні клінічні дослідження та місцеве обстеження гнійних ран, а також аналіз зразків крові, що взяті від кожної вівці дослідної та контрольної груп, до початку, на третю та десятю добу експерименту. Гнійно-запальний процес спричиняли травмуванням м'яких тканин у ділянці крупа з лівого боку за допомогою спеціально виготовленого шаблону з наступним пошкодженням м'язової тканини ангіотриптором та імплантацією культур аеробно-анаеробної хірургічної інфекції, взятих із підстилки. Утворені рани були завдовжки 10 см, завширшки – 1 см, глибина – 2 см. Через 24 години після індукції експериментального гнійного запалення в овець виявляли характерні клінічні ознаки: загальний стан усіх 12 тварин дещо пригнічений, але апетит нормальний; температура тіла – 38,6–40,3 °C, пульс – 76–82 уд./хв, частота дихальних рухів – 16–18 за хвилину; частота скорочень рубця – 3–6 разів за 2 хвилини. Під час обстеження виявили незначний набряк у ділянці рани та її країв, на її поверхні – мала кількість серозно-кров'янистого ексудату. На 3 добу в усіх 12 овець визначили максимальну маніфестацію клінічних ознак гострого гнійного запалення: загальний стан пригнічений, часткова втрата апетиту, загальна температура – 40,4–40,8 °C, пульс – 75–82 уд./хв, частота дихальних рухів – 18–22 за хвилину; частота скорочень рубця – 3–6 разів за 2 хвилини. Видимі слизові оболонки – блідо-рожевого кольору, під час натискання в ділянці рани спостерігали виділення серозно-гнійного ексудату.

Результати. Позитивні зміни клінічного статусу тварин групи дослідження підтверджуються кращими, ніж у контролі, лабораторними показниками крові та тканинного біоптату. Застосування потенційного препарату з сумішшю двох активних сполук (4-((5-(децилтіо)-4-метил-4H-1,2,4-тріазол-3-іл)метил)морфоліну та 5-(2-фторфеніл)-4-((4-бромфеніл)іліден)аміно-1,2,4-тріазол-3-тіолу) в олії насіння розторопші призводить до швидшого загоєння гнійних ран порівняно з показниками при використанні лініменту «Ветміко-дерм» (контрольна група). Різниця за площами ранового дефекту на 10–11 добу становила 17,5 %. Клінічні дані підтверджено лабораторними дослідженнями та аналізом ранового біоптату.

Висновки. Потенційний препарат із двома сполуками: 4-((5-(децилтіо)-4-метил-4H-1,2,4-тріазол-3-іл)метил)морфоліном і 5-(2-фторфеніл)-4-((4-бромфеніл)іліден)аміно-1,2,4-тріазол-3-тіолом – має виражені фармакокінетичні параметри та є біодоступним.

ARTICLE INFO



<http://pharmed.zsmu.edu.ua/article/view/263015>

UDC 59:616.15-074:[615.31:547.792+615.322:582.998.1]

DOI: [10.14739/2409-2932.2022.3.263015](https://doi.org/10.14739/2409-2932.2022.3.263015)

Current issues in pharmacy and medicine: science and practice 2022; 15 (3), 283–287

Key words: clinical studies, laboratory studies, 4-((5-(decylthio)-4-methyl-4H-1,2,4-triazol-3-yl)methyl)morpholine, 5-(2-fluorophenyl)-4-((4-bromophenyl)ylidene)amino-1,2,4-triazole-3-thiol, a mixture of active compounds.

*E-mail: valery999@ukr.net

Received: 16.08.2022 // Revised: 30.08.2022 // Accepted: 07.09.2022

Ключові слова: клінічні дослідження, лабораторні дослідження, 4-((5-(децилтіо)-4-метил-4*H*-1,2,4-тріазол-3-іл)метил)морфолін, 5-(2-фторфеніл)-4-((4-бромфеніл)іліден)аміно-1,2,4-тріазол-3-тіол, суміш активних сполук.

Актуальні питання фармацевтичної і медичної науки та практики. 2022. Т. 15, № 3(40). С. 283–287

The results of determining the indicators of the morphological composition of the blood of animals and individual biochemical indicators using a potential drug with a mixture of two active compounds: 4-((5-(decylthio)-4-methyl-4*H*-1,2,4-triazole-3-yl)methyl)morpholine and 5-(2-fluorophenyl)-4-((4-bromophenyl)ylidene)amino-1,2,4-triazole-3-thiol in milk thistle seed oil

M. V. Ohloblina, I. V. Bushuieva, V. V. Parchenko

The introduction of new domestic highly effective and safe medicines into medical and veterinary practice is an important task of modern pharmaceutical science. Continuation of the search and conduct of research to bring the biological activity of 1,2,4-triazole derivatives is one of the promising areas of such activity. At this stage of research, it is known that such 1,2,4-triazole derivatives as 4-((5-(decylthio)-4-methyl-4*H*-1,2,4-triazole-3-yl)methyl)morpholine and 5-(2-fluorophenyl)-4-((4-bromophenyl)ylidene)amino-1,2,4-triazole-3-thiol have a wide spectrum of biological activity. Interest for further thorough research is precisely the antimicrobial and antifungal effects. The introduction into medical and veterinary practice of newly created drugs for the treatment of fungal diseases on the skin of animals requires further studies of the properties of these compounds and their mixtures.

The aim of the work was to determine the indicators of the morphological composition of the blood of animals and individual biochemical indicators when using a preparation with a mixture of two active compounds: 4-((5-(decylthio)-4-methyl-4*H*-1,2,4-triazole-3-yl)methyl)morpholine and 5-(2-fluorophenyl)-4-((4-bromophenyl)ylidene)amino-1,2,4-triazole-3-thiol in thistle seed oil.

Materials and methods. The material for laboratory research was serum and blood plasma, stabilized by adding trilon-B, tissue biopsy. Indicators were determined in healthy animals and experimentally diseased animals on the third and tenth days after the onset of the disease according to the generally accepted method. During the research, in the course of treatment, general clinical examinations and local examinations of purulent wounds were carried out, as well as blood samples taken from each head of the sheep in the experimental and control groups before the beginning and on the third and tenth days of the experiment. The purulent-inflammatory process was caused by injuring the soft tissues in the groin area on the left side, with the help of a specially made template, followed by dilation of the muscle tissue with an angiotrip and implantation of aerobic-anaerobic surgical infection cultures taken from the bed. The resulting wounds had the following dimensions: 10 cm in length, 1 cm in width, and 2 cm in depth. As early as 24 hours after induction of experimental purulent inflammation, characteristic clinical signs appeared in sheep. The general condition of all 12 animals was somewhat depressed, the appetite was normal. The body temperature was in the range of 38.6–40.3 °C, the pulse was 76–82 beats, and the frequency of respiratory movements was 16–18 per minute. The frequency of scar contractions was 3–6 times in 2 minutes. During the examination, slight swelling was also found in the area of the wound and its edges. There was a small amount of serous-bloody exudate on the surface of the wound. On the 3rd day, the maximum manifestation of clinical signs of acute purulent inflammation was observed in all 12 sheep. In particular, the general condition of the animals is depressed. A partial loss of appetite was observed. General temperature 40.4–40.8 °C, pulse 75–82 beats, frequency of respiratory movements 18–22 per minute. The frequency of scar contractions was 3–6 times in 2 minutes. Visible mucous membranes are pale pink in color. When pressing on the area of the wound, a serous-purulent exudate was observed.

Results. Laboratory indicators of blood and tissue biopsy that are more optimal than in the control group confirm positive changes in the clinical status of the animals in the experimental group. The use of a potential preparation with a mixture of two active compounds: 4-((5-(decylthio)-4-methyl-4*H*-1,2,4-triazole-3-yl)methyl)morpholine and 5-(2-fluorophenyl)-4-((4-bromophenyl)ylidene)amino-1,2,4-triazole-3-thiol in thistle seed oil leads to faster healing of purulent wounds, in relation to the use of "Vetmikoderm" liniment (control group). The difference in the areas of the wound defect on the 10–11th day was 17.5 %. Clinical studies were confirmed by laboratory studies and wound biopsies.

Conclusions. The preparation with two compounds: 4-((5-(decylthio)-4-methyl-4*H*-1,2,4-triazole-3-yl)methyl)morpholine and 5-(2-fluorophenyl)-4-((4-bromophenyl)ylidene)amino-1,2,4-triazole-3-thiol had pronounced pharmacokinetic parameters and was bioavailable.

Key words: clinical studies, laboratory studies, 4-((5-(decylthio)-4-methyl-4*H*-1,2,4-triazole-3-yl)methyl)morpholine, 5-(2-fluorophenyl)-4-((4-bromophenyl)ylidene)amino-1,2,4-triazole-3-thiol, a mixture of active compounds.

Current issues in pharmacy and medicine: science and practice 2022; 15 (3), 283–287

Впровадження в медичну і ветеринарну практику нових вітчизняних високоефективних і безпечних лікарських засобів – надзвичайне завдання сучасної фармацевтичної науки. Продовження пошуку та здійснення досліджень з доведення біологічної активності похідних 1,2,4-тріазолу є перспективними напрямками у цій галузі. Відомо, що такі похідні 1,2,4-тріазолу, як 4-((5-(децилтіо)-4-метил-4*H*-1,2,4-тріазол-3-іл)метил)морфолін і 5-(2-фторфеніл)-4-((4-бромфеніл)іліден)аміно-1,2,4-тріазол-3-тіол мають широкий спектр біологічної активності. Інтерес для наступних ґрунтовних досліджень становить саме

протимікробна та протигрибкова дії. Для впровадження в медичну і ветеринарну практику новостворених лікарських препаратів для лікування грибкових захворювань шкіри тварин потрібні нові дослідження властивостей цих сполук і їхніх сумішей [1–9].

Мета роботи

Визначення показників морфологічного складу крові тварин та окремих біохімічних показників під час використання потенційного препарату з сумішшю двох активних сполук: 4-((5-(децилтіо)-4-метил-4*H*-1,2,4-тріазол-3-іл)

метил)морфоліну та 5-(2-фторфеніл)-4-((4-бромфеніл)ліден)аміно-1,2,4-тріазол-3-тіолу – в олії насіння розторопші.

Матеріали і методи дослідження

Матеріал для лабораторних досліджень – сироватка та плазма крові, стабілізована шляхом додавання трилону-Б, тканинний біоптат. Показники визначали у здорових і тварин з експериментальною патологією на третю і десятю добу від початку захворювання за загальноприйнятою методикою. Під час роботи у процесі лікування здійснили загальні клінічні дослідження та місцеве обстеження гнійних ран, а також аналіз зразків крові, що взяті від кожної вівці дослідної та контрольної груп, до початку, на третю та десятю добу експерименту.

Гнійно-запальний процес спричиняли травмуванням м'язових тканин у ділянці крупа з лівого боку за допомогою спеціально виготовленого шаблону з наступним пошкодженням м'язової тканини ангіотриптором та імплантацією культур аеробно-анаеробної хірургічної інфекції, взятих із підстилки. Утворені рани були завдовжки 10 см, завширшки – 1 см, глибина – 2 см. Через 24 години після індукції експериментального гнійного запалення в овець виявляли характерні клінічні ознаки: загальний стан усіх 12 тварин дещо пригнічений, але апетит нормальний; температура тіла – 38,6–40,3 °С, пульс – 76–82 уд./хв, частота дихальних рухів – 16–18 за хвилину; частота скорочень рубця – 3–6 разів за 2 хвилини. Під час обстеження

виявили незначний набряк у ділянці рани та її країв, на її поверхні – мала кількість серозно-кров'янистого ексудату. На 3 добу в усіх 12 овець визначили максимальну маніфестацію клінічних ознак гострого гнійного запалення: загальний стан пригнічений, часткова втрата апетиту, загальна температура – 40,4–40,8 °С, пульс – 75–82 уд./хв, частота дихальних рухів – 18–22 за хвилину; частота скорочень рубця – 3–6 разів за 2 хвилини. Видимі слизові оболонки – блідо-рожевого кольору, під час натискання в ділянці рани спостерігали виділення серозно-гнійного ексудату (згідно з рекомендаціями «Доклінічні дослідження ветеринарних лікарських засобів» за ред. І. Я. Коцюмба. Львів: Тріада плюс, 2006. 360 с.).

Результати

Під час дослідження визначали показники морфологічного (обрахунок кількості еритроцитів, лейкоцитів, виведення лейкограми) складу крові й окремі біохімічні показники (рівні гемоглобіну, загального білка, білкових фракцій, малонового діальдегіду, ізольованих подвійних зв'язків, гідроперекисів ліпідів, дієнових, трієнових і оксодієнових кон'югатів, міді, заліза, церулоплазміну, каталази, супероксиддисмутази, загальних ліпідів, загального холестерину, загальної окиснювальної активності плазми, лужної фосфатази) (табл. 1).

На 10 добу запального процесу (7 доба лікування) спостерігали поступове покращення загального стану овець обох груп. Загальний стан тварин дослідної групи

Таблиця 1. Показники морфологічного складу крові й окремі біохімічні показники

Показник, одиниці вимірювання	Клінічно здорові тварини (клінічна норма)	Перебіг запалення, доба	
		Третя	Десята
Гематологія			
Гемоглобін, г/л (дослідна група)	105,22 ± 2,85	79,33 ± 8,35	88,68 ± 2,52
Гемоглобін, г/л (контрольна група)	105,21 ± 2,74	73,22 ± 2,74	79,88 ± 6,45
Еритроцити, г/л (дослідна група)	7,85 ± 0,27	6,72 ± 0,35	7,52 ± 0,14
Еритроцити, г/л (контрольна група)	7,85 ± 0,27	6,77 ± 0,45	6,74 ± 0,33
Лейкоцити, г/л (дослідна група)	8,37 ± 0,33	16,44 ± 1,65	17,16 ± 1,45
Лейкоцити, г/л (контрольна група)	8,37 ± 0,32	19,33 ± 1,87	18,65 ± 1,15
Загальний білок і білкові фракції			
Загальний білок, г/л (дослідна група)	64,67 ± 1,12	60,12 ± 2,21	67,42 ± 2,13
Загальний білок, г/л (контрольна група)	64,67 ± 1,12	65,77 ± 1,03	72,21 ± 1,27
Альбуміни, % (дослідна група)	38,65 ± 1,92	30,72 ± 1,47	36,35 ± 1,56
Альбуміни, % (контрольна група)	38,65 ± 1,91	33,85 ± 1,12	40,23 ± 1,44
α-глобуліни, % (дослідна група)	12,04 ± 0,62	14,25 ± 1,11	12,74 ± 1,12
α-глобуліни, % (контрольна група)	12,05 ± 0,82	11,23 ± 0,65	10,74 ± 1,06
β-глобулін, % (дослідна група)	6,05 ± 0,74	23,44 ± 2,23	13,05 ± 0,74
β-глобулін, % (контрольна група)	6,05 ± 0,72	26,12 ± 0,54	12,52 ± 0,63
γ-глобулін, % (дослідна група)	43,23 ± 1,55	31,21 ± 2,23	37,66 ± 1,45
γ-глобулін, % (контрольна група)	43,25 ± 1,51	28,56 ± 2,13	35,42 ± 1,09

Продовження таблиці 1.

Показник, одиниці вимірювання	Клінічно здорові тварини (клінічна норма)	Перебіг запалення, доба	
		Третя	Десята
ПОЛ-АОЗ			
СОД, од. акт. (дослідна група)	1,25 ± 0,12	2,33 ± 0,26	3,06 ± 0,33
СОД, од. акт. (контрольна група)	1,25 ± 0,13	1,26 ± 0,21	1,26 ± 0,37
Каталаза, мккат/л (дослідна група)	73,22 ± 7,03	47,04 ± 8,75	56,38 ± 2,24
Каталаза, мккат/л (контрольна група)	73,22 ± 7,07	51,96 ± 11,02	41,74 ± 4,56
Гідроперекиси ліпідів, у. о./мл, (дослідна група)	3,88 ± 0,44	11,95 ± 2,21	5,39 ± 1,88
Гідроперекиси ліпідів, у. о./мл, (контрольна група)	3,88 ± 0,52	5,33 ± 1,12	2,69 ± 1,55
Дієнові кон'югати, у. о./мл (дослідна група)	2,07 ± 0,29	5,77 ± 1,52	5,46 ± 0,33
Дієнові кон'югати, у. о./мл (контрольна група)	2,07 ± 0,28	5,32 ± 0,55	5,12 ± 0,34
Малоновий діальдегід, мкмоль/л (дослідна група)	1,98 ± 0,08	3,10 ± 0,11	3,20 ± 0,21
Малоновий діальдегід, мкмоль/л (контрольна група)	1,98 ± 0,06	3,07 ± 0,04	3,03 ± 0,07
Загальні ліпіди, г/л (дослідна група)	0,93 ± 0,07	1,78 ± 0,54	0,77 ± 0,12
Загальні ліпіди, г/л (контрольна група)	0,93 ± 0,06	1,22 ± 0,23	1,07 ± 0,13
Загальна окиснювальна активність плазми, % (дослідна група)	40,46 ± 1,55	50,46 ± 2,44	52,43 ± 3,32
Загальна окиснювальна активність плазми, % (контрольна група)	40,46 ± 1,46	46,46 ± 2,37	55,28 ± 1,71

задовільний, віці активно вживали корм. Температура тіла – 38,8–39,6 °С, пульс – 73–77 уд./хв, частота дихальних рухів – 16–17 за хвилину. Розміри рани зменшилися до 11,70 ± 0,75 см², її поверхня присохла. При руйнуванні висохлих кірочок виділялася незначна кількість серозно-кров'янистого ексудату. Рана заповнена зрілими здоровими грануляціями. Загальний стан тварин контрольної групи задовільний, віці активно вживали корм. Температура тіла – 38,5–39,2 °С, пульс – 72–74 уд./хв, частота дихальних рухів – 15–16 за хвилину. Розміри рани зменшилися до 14,00 ± 1,02 см², її поверхня присохла. При руйнуванні висохлих кірочок виділявся серозно-кров'янистий ексудат. Рана заповнена частково здоровими грануляціями.

Обговорення

Встановлення показників морфологічного складу крові тварин та окремих біохімічних показників у разі використання потенційного препарату з сумішшю двох активних сполук: (4-((5-(децилтіо)-4-метил-4H-1,2,4-тріазол-3-іл)метил)морфоліну та 5-(2-фторфеніл)-4-((4-бромфеніл)іліден)аміно-1,2,4-тріазол-3-тіолу) – в олії насіння розторопші довело позитивні зміни клінічного статусу тварин дослідної групи. Це підтверджується кращими, ніж у контрольній групі, лабораторними показниками крові та тканинного біоптату.

Висновки

1. Застосування потенційного препарату з сумішшю двох активних сполук (4-((5-(децилтіо)-4-метил-4H-1,2,4-тріазол-3-іл)метил)морфоліну та 5-(2-фторфеніл)-4-((4-бромфеніл)іліден)аміно-1,2,4-трі-

азол-3-тіолу) в олії насіння розторопші призводить до швидшого загоєння гнійних ран порівняно з показниками при використанні лініменту «Ветмікодерм» (контрольна група). Різниця за площами ранового дефекту на 10–11 добу становила 17,5 %. Клінічні дані підтверджено лабораторними дослідженнями та аналізом ранового біоптату.

2. Потенційний препарат із двома сполуками: 4-((5-(децилтіо)-4-метил-4H-1,2,4-тріазол-3-іл)метил)морфоліном і 5-(2-фторфеніл)-4-((4-бромфеніл)іліден)аміно-1,2,4-тріазол-3-тіолом – має виражені фармакокінетичні параметри та є біодоступним.

Перспективи подальших досліджень. Результати роботи дали змогу спланувати наступні дослідження ембріо-летального, фето- та ембріотоксичного ефектів суміші 4-((5-(децилтіо)-4-метил-4H-1,2,4-тріазол-3-іл)метил)морфоліну та 5-(2-фторфеніл)-4-((4-бромфеніл)іліден)аміно-1,2,4-тріазол-3-тіолу в олії насіння розторопші у постнатальному періоді.

Фінансування

Дослідження здійснене у рамках ініціативної науково-дослідної роботи кафедри фармації, фармакології, медичної, біоорганічної та біологічної хімії Медичного інституту Чорноморського національного університету імені Петра Могили.

Подяка

Автори статті щиро дякують Збройним силам України та редакції наукового журналу за можливість здійснювати дослідження та публікувати їхні результати.

Конфлікт інтересів: відсутній.

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

Відомості про авторів:

Оглобліна М. В., канд. фарм. наук, доцент, зав. каф. фармації, фармакології, медичної, біоорганічної та біологічної хімії, Медичний інститут Чорноморського національного університету імені Петра Могили, м. Миколаїв, Україна.

ORCID ID: [0000-0001-5696-3621](https://orcid.org/0000-0001-5696-3621)

Бушуєва І. В., д-р фарм. наук, професор, зав. каф. управління і економіки фармації та фармацевтичної технології, Запорізький державний медичний університет, Україна.

ORCID ID: [0000-0002-5336-3900](https://orcid.org/0000-0002-5336-3900)

Парченко В. В., д-р фарм. наук, професор каф. природничих дисциплін для іноземних студентів та токсикологічної хімії, Запорізький державний медичний університет, Україна.

ORCID ID: [0000-0002-2283-1695](https://orcid.org/0000-0002-2283-1695)

Information about authors:

Ohloblina M. V., PhD, Associate Professor, Head of the Department of Pharmacology, Medical, Bioorganic and Biological Chemistry, Medical Institute of the Petro Mohyla Black Sea National University, Mykolaiv, Ukraine.

Bushuieva I. V., PhD, DSc, Professor, Head of the Department of Management and Economics of Pharmacy and Pharmaceutical Technology, Zaporizhzhia State Medical University, Ukraine.

Parchenko V. V., PhD, DSc, Professor of the Department of Natural Disciplines for Foreign Students and Toxicological Chemistry, Zaporizhzhia State Medical University, Ukraine.

Список літератури

- [1] Evaluation of acute and subacute toxicity of oil liniment based on 4-((5-(decylthio)-4-methyl-4H-1,2,4-triazol-3-yl)methyl)morpholine / R. Shcherbina, V. Parchenko, V. Martynyshyn, V. Hunchak. *Ankara Universitesi Eczacilik Fakultesi Dergisi*. 2018. Vol. 42, Iss. 1. P. 43-52.
- [2] Доклінічні дослідження лікарських засобів : метод. реком. / за ред. О. В. Стефанова ; Держ. фармакол. центр. Київ, 2001. 527 с.
- [3] Положення про Комітет з питань етики (біоетики) : наказ МОУ України від 19.11.2012 № 1287. URL : <https://ips.ligazakon.net/document/view/MUS19313?an=1>
- [4] Застосування морфолінії 2-[5-(піридин-4-іл)-1,2,4-тріазол-3-ілтіо]ацетату для лікування і профілактики деяких захворювань / І. В. Бушуєва, Л. І. Пархоменко, Є. Г. Книш, О. І. Панасенко. *Запорізький медичний журнал*. 2014. № 2. С. 97-99. <https://doi.org/10.14739/2310-1210.2014.2.25443>
- [5] Застосування препарату «Авесстим» для підвищення ефективності вакцинопрофілактики та вплив препарату на резистентність курчат / І. В. Бушуєва, А. В. Березовський, Є. Г. Книш, О. І. Панасенко. *ScienceRise*. 2014. Т. 4, № 1. С. 94-97. <https://doi.org/10.15587/2313-8416.2014.29279>
- [6] Вивчення впливу морфолінії 2-[5-(піридин-4-іл)-1,2,4-тріазол-3-ілтіо]ацетату на профілактику стресових станів / І. В. Бушуєва, Б. П. Киричко, Є. Г. Книш та ін. *Актуальні питання фармацевтичної і медичної науки та практики*. 2014. № 2. С. 64-66.
- [7] Пат. 138684, Україна. Спосіб лікування дерматологічних захворювань / В. П. Мартинишин, В. М. Гунчак, О. І. Панасенко та ін. № u201904928 ; заявл. 10.05.2019 ; опубл. 10.12.2019, бюл. № 23/2019. URL: <https://sis.ukrpatent.org/uk/search/detail/1396036/>
- [8] Бушуєва І. В., Книш Є. Г., Панасенко О. І. Дослідження лікувальної ефективності морфолінії 2-[5піридин-4-іл)-1,2,4-тріазол-3-ілтіо]ацетату при хворобах деяких видів тварин. 2014. *ScienceRise*. Т. 3, № 1. С. 100-104. <https://doi.org/10.15587/2313-8416.2014.27998>
- [9] Доклінічні дослідження ветеринарних лікарських засобів / І. Я. Коцюмбас, О. Г. Малик, І. П. Патерега та ін.; за ред. І. Я. Коцюмбаса. Львів : Тріада плюс, 2006. 360 с.

References

- [1] Shcherbina, R., Parchenko, V., Martynyshyn, V., & Hunchak, V. (2018). Evaluation of acute and subacute toxicity of oil liniment based on 4-((5-(decylthio)-4-methyl-4H-1,2,4-triazol-3-yl)methyl)morpholine. *Ankara Universitesi Eczacilik Fakultesi Dergisi*, 42(1), 43-52.
- [2] Stefanov, O. V. (Ed.). (2001). *Doklinichni doslidzhennya likarskih zasobiv* [Preclinical studies of medicines]. Kyiv: Avitsena. [in Ukrainian].
- [3] *Ministry of Education and Science of Ukraine. (2012, November 19). Polozhennia pro Komitet z pytan etyky (bioetyky)* [Regulations on the Committee on Ethics (Bioethics) (No. 1287)]. <https://ips.ligazakon.net/document/view/MUS19313?an=1>

- [4] Bushuieva, I. V., Parkhomenko, L. I., Knyshe, Ye. H., & Panasenko, O. I. (2014). Zastosuvannia morfolinii 2-[5-(pirydyn-4-il)-1,2,4-triazol-3-iltio]atsetatu dlia likuvannia i profilaktyky deiakykh zakhvoriuvan [Application of the morpholines of 2-[5-(pyridin-4-yl)-1,2,4-triazol-3-ylthio] acetates for the treatment and prevention of some diseases]. *Zaporozhye medical journal*, (2), 97-99. [in Ukrainian]. <https://doi.org/10.14739/2310-1210.2014.2.25443>
- [5] Bushuieva, I. V., Berezovskiy, A. V., Knyshe, Ye. H., & Panasenko, O. I. (2014). Zastosuvannia preparatu "Avesstym" dlia pidvyshchennia efektyvnosti vaktsynoprofilaktyky ta vplyv preparatu na rezystentnist kurchat [Use of the drug "Avastin" to increase the effectiveness of vaccination and the effect of the drug resistance of chickens]. *Science Rise*, 4(1), 94-97. [in Ukrainian]. <https://doi.org/10.15587/2313-8416.2014.29279>
- [6] Bushuieva, I. V., Kirichko, B. P., Knyshe, E. G., Panasenko, O. I., & Izdepskiy V. I. (2014). Vyvchennia vplyvu morfolinii 2-[5-(pirydyn-4-il)-1,2,4-triazol-3-iltio]atsetatu na profilaktyku stresovykh staniv [The study of morpholinium 2-[5-(pyridin-4-yl)-1,2,4-triazol-3-ylthio]acetate effect on prevention of stressful conditions]. *Current issues in pharmacy and medicine: science and practice*, (2), 64-66. [in Ukrainian].
- [7] Martynyshyn V. P., Hunchak, V. M., Panasenko, O. I., Parchenko, V. V., & Shcherbina R. O. (2019). *Sposib likuvannia dermatologichnykh zakhvoriuvan* [Method of treatment of dermatological diseases]. Ukraine Patent UA 138684. <https://sis.ukrpatent.org/uk/search/detail/1396036/>
- [8] Bushuieva I. V., Knyshe Ye. H., & Panasenko O. I. (2014). Doslidzhennia likuvalnoi efektyvnosti morfolinii 2-[5pirydyn-4-il)-1,2,4-tryazol-3-iltio]atsetatu pry khvorobakh deiakykh vydiv tvaryn [Therapeutic effectiveness investigation of morpholine 2 [5-(pyridin-4-yl) -1,2,4-triazole-3-yl-thio] acetate at diseases of some animal species]. *ScienceRise*, 3(1), 100-104. [in Ukrainian]. <https://doi.org/10.15587/2313-8416.2014.27998>
- [9] Kotsiumbas, I. Ya., Malyk, O. H., Patereha, I. P., Tishyn, O. L., & Kosenko, Yu. M. (2006). *Doklinichni doslidzhennya veterynarnykh likarskykh zasobiv* [Preclinical studies of veterinary medicinal products]. Triada plus. [in Ukrainian].