



В. М. Одинцова

Протимікробна та протигрибкова активність деяких заміщених (5-(адамантан-1-іл)-4R-1,2,4-тріазол-3-ілтіолів

Запорізький державний медичний університет

Ключові слова:

1,2,4-тріазол, адамантан,
антимікробні засоби,
протигрибкові засоби.

Останнім часом серед каркасних похідних велике поширення одержали адамантан-вімісні речовини. Поєднання в одній молекулі адамантану та 1,2,4-тріазолу створює вагомі передумови для дизайну нових потенційних лікарських засобів із незначною токсичністю та вираженою фармакологічною активністю.

Мета роботи – дослідження антимікробної та протигрибкової активності заміщених (5-(адамантан-1-іл)-4R-1,2,4-тріазол-3-ілтіолів.

Матеріали та методи. Визначення протимікробної та протигрибкової активності здійснювали методом 2-кратних серійних розведень у рідких поживних середовищах.

Як контроль протимікробної активності сполук щодо штамів мікроорганізмів, що досліджували, застосовували субстанцію антибактеріального препарату триметоприм.

Результати. Згідно з даними дослідження, 5-(((5-(адамантан-1-іл)-4-етил-4H-1,2,4-тріазол-3-іл)тіо)метил)-4-етил-4H-1,2,4-тріазол-3-тіол виявляє таку саму активність, як триметоприм щодо *P. aeruginosa*, МІК яких 62,5 мкг/мл, МБЦК – 125 мкг/мл; виражену активність до *S. aureus*, МІК – 15,6 мкг/мл, МБЦК – 31,25 мкг/мл (триметоприм – 31,25 мкг/мл, МБЦК – 62,5 мкг/мл); більшу фунгістатичну та фунгістичну активність до *C. albicans*, яка дорівнювала 31,25 мкг/мл, МФЦК – 62,5 мкг/мл (триметоприм – 62,5 мкг/мл, МФЦК – 125 мкг/мл).

Відновлення бензиліденгідразидної групи до гідразидної призводить до деякого збільшення бактериостатичної активності. Заміна радикала R з -N на -C₂H₅ не впливає на зміну фунгістичної активності. Але поряд з тим це призвело до зниження бактериостатичної активності стосовно до *E. coli*. Те саме спостерігається щодо *P. aeruginosa*: з 62,5 мкг/мл, МФЦК – 125 мкг/мл до 125 мкг/мл, МФЦК – 125 мкг/мл відповідно.

Висновки. Дослідження показали, що серед синтезованих речовин виявлені сполуки, сила протимікробної та протигрибкової дії котрих наближається, а в деяких випадках перевищує еталон порівняння триметоприм.

Найактивнішою щодо тест-штаму *C. albicans* виявилася сполука 2 (5-(((5-(адамантан-1-іл)-4H-1,2,4-тріазол-3-іл)тіо)метил)-1,3,4-тіодіазол-2-амін), котра за активністю у 8 разів перевищує еталон порівняння.

Дослідження біологічної та фармакологічної активності синтезованих сполук, встановлення закономірностей залежності «структура-дія» створюють сприятливе підґрунтя для дизайну нових лікарських засобів у ряду похідних 1,2,4-тріазолу.

Противомикробная и противогрибковая активность некоторых замещённых (5-(адамантан-1-ил)-4R-1,2,4-триазол-3-илтиолов

В. Н. Одинцова

В последнее время среди каркасных производных широкое распространение нашли адамантансодержащие вещества. Сочетание в одной молекуле адамантана и 1,2,4-триазола создаёт весомые предпосылки для дизайна новых потенциальных лекарственных средств с незначительной токсичностью и выраженной фармакологической активностью.

Цель работы – исследование антимикробной и противогрибковой активности замещённых (5-(адамантан-1-ил)-4R-1,2,4-триазол-3-илтиолов.

Материалы и методы. Определение противомикробной и противогрибковой активности проводили методом 2-кратных серийных разведений в жидких питательных средах. Как контроль противомикробной активности соединений касательно исследуемых штаммов микроорганизмов использовали субстанцию антибактериального препарата триметоприм.

Результаты. Согласно данным исследования, 5-(((5-(адамантан-1-ил)-4-этил-4H-1,2,4-триазол-3-ил)тио)метил)-4-этил-4H-1,2,4-триазол-3-тиол проявляет такую же активность, как триметоприм по отношению к *P. aeruginosa*, МИК которых 62,5 мкг/мл, МБЦК – 125 мкг/мл; выраженную активность к *S. aureus* МИК – 15,6 мкг/мл, МБЦК – 31,25 мкг/мл (триметоприм – 31,25 мкг/мл, МБЦК – 62,5 мкг/мл); большую фунгистатическую и фунгистическую активность к *C. albicans*, равную 31,25 мкг/мл, МФЦК – 62,5 мкг/мл (триметоприм – 62,5 мкг/мл, МФЦК – 125 мкг/мл).

Восстановление бензиліденгідразидної групи к гідразидної приводит к некоторому увеличению бактериостатической активности. Замена радикала R с -N на -C₂H₅ не влияет на изменение фунгистической активности. Но вместе с тем это привело к снижению бактериостатической активности по отношению к *E. coli*. То же самое наблюдается по отношению к *P. aeruginosa*: с 62,5 мкг/мл, МФЦК – 125 мкг/мл до 125 мкг/мл, МФЦК – 125 мкг/мл соответственно.

Выводы. Проведённые исследования показали, что среди синтезированных веществ обнаружены соединения, сила противомикробного и противогрибкового действия которых приближается, а в некоторых случаях превышает эталон сравнения триметоприм.

Активным по отношению к тест-штамму *C. albicans* оказалось соединение 2-(5-(((5-(адамантан-1-ил)-4H-1,2,4-триазол-3-ил)тио)метил)-1,3,4-тиодиазол-2-амин), которое по активности в 8 раз превышает эталон сравнения.

Исследование биологической и фармакологической активности синтезированных соединений, установление закономерностей зависимости «структура-действие» создают благоприятную почву для создания новых лекарственных средств в ряду производных 1,2,4-триазола.

Ключевые слова: 1,2,4-триазол, адамантан, антимикробные средства, противогрибковые средства.

Актуальные вопросы фармацевтической и медицинской науки и практики. – 2016. – № 3 (22). – С. 49–53

Antimicrobial and antifungal activity of some (5-(adamantane-1-yl)-4R-1,2,4-triazole-3-ylthiols substitutes

V. M. Odyntsova

Lately adamantane containing substances have found wide use among the skeleton derivatives. The combination of adamantane and 1,2,4-triazole in one molecule creates significant preconditions to design new potential drugs with low toxicity and pronounced pharmacological activity.

The aim of the research is the study of antimicrobial and antifungal activity of (5-(adamantane-1-yl)-4R-1,2,4-triazole-3-ylthiols substitutes.

Materials and methods. Determination of antimicrobial and antifungal activity has been carried out by 2-fold serial dilutions method in liquid nutrient media.

The substance of the antibacterial drug Trimethoprim has been applied as a control in determining antimicrobial activity of the compounds against the investigated strains of microorganisms.

Results. According to the data of experiments the 5-(((5-(adamantane-1-yl)-4-ethyl-4H-1,2,4-triazole-3-yl)thio)methyl)-4-ethyl-4H-1,2,4-triazole-3-thiol shows the same activity as Trimethoprim against *P. aeruginosa* (MIC is 62.5 µg/ml, MBC – 125 µg/ml), marked activity towards *S. aureus* (MIC is 15.6 µg/ml, MBC – 31.25 µg/ml while trimethoprim – 31.25 µg/ml, MBC – 62.5 µg/ml), greater fungistatic and fungicidal activity towards *C. albicans*, which amounted to 31.25 µg/ml, MFC – 62.5 µg/ml (while trimethoprim 62.5 µg/ml, MFC – 125 µg/ml).

Reconstruction of benzyldenydrazide group to hydrazide one leads to the slight increase of bacteriostatic activity. Replacing the radical R from -H to -C₂H₅ does not influence on the change of fungistatic activity. However, this resulted to the decrease in bacteriostatic activity against *E. coli*. The same is observed in relation to *P. aeruginosa*: from 62.5 µg/ml, MFC – 125 mcg/ml to 125 µg/ml, MFC – 125 µg/ml respectively.

Conclusion. The conducted study has showed that among the synthesized compounds there are some substances which strength of the antimicrobial and antifungal action in some cases exceeds the standard of comparison - Trimethoprim.

The most active compound against the test strain of *C. albicans* was 2-(5-(((5-(adamantane-1-yl)-4H-1,2,4-triazole-3-yl)thio)methyl)-1,3,4-thiodiazole(todosol)-2-amine), which activity in 8 times higher than the standard of comparison.

The study of biological and pharmacological activity of the synthesized compounds, and also the determination of the regularities between structure and activity create a favorable basis for the search of new medicines in a number of 1,2,4-triazole derivatives.

Key words: 1,2,4-triazole, Adamantane, Anti-Bacterial Agents, Antifungal Agents.

Current issues in pharmacy and medicine: science and practice 2016; №3 (22): 49–53

Сьогодні в Україні зареєстровано понад 700 найменувань препаратів антимікробного спрямування на основі більше ніж 130 активних речовин [1]. Незважаючи на своєчасне їх застосування, кількість захворювань, що викликані мікроорганізмами, не зменшується.

Протимікробна та протигрибкова активність притаманна гетероциклічним сполукам – похідним 1,2,4-триазолу [2–6]. Доволі широкі можливості хімічної модифікації триазолового циклу створюють вагомні передумови для дизайну нових потенційних лікарських засобів. Аналіз даних фахової літератури засвідчує особливу зацікавленість дослідників у розширенні спектра біологічних похідних триазолу, скринінговому оцінюванні їхніх біологічних властивостей, встановленні зв'язку «структура-активність» і механізму дії [7–11]. Останнім часом серед каркасних похідних велике поширення одержали адамантанвмісні речовини. Поєднання в одній молекулі адамантану та 1,2,4-триазолу створюють сприятливе підґрунтя для синтезу нових сполук із незначною токсичністю та вираженою фармакологічною активністю [12].

Мета роботи

Дослідження антимікробної та протигрибкової активності заміщених (5-(адамантан-1-іл)-4R-1,2,4-триазол-3-ілтіолів.

Матеріали і методи дослідження

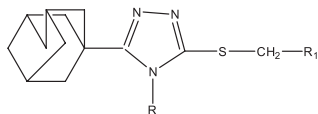
Об'єктом дослідження стали сполуки, що синтезовані на кафедрі токсикологічної та неорганічної хімії Запорізького державного медичного університету, котрі наведені у таблиці 1.

Своєю чергою, на базі мікробіологічної лабораторії кафедри мікробіології, вірусології та імунології Запорізького державного медичного університету вивчали протимікробну та протигрибкову активність сполук, що одержали.

Чутливість мікроорганізмів до синтезованих сполук визначали згідно з методичними вказівками «Визначення чутливості мікроорганізмів до антибактеріальних препаратів», що затверджені наказом МОЗ України №167 від 05.04.2007 р. та методичними рекомендаціями «Вивчення

Таблиця 1

Показники протимікробної та протигрибкової активності деяких заміщених (5-(адамантан-1-іл)-4R-1,2,4-тріазол-3-ілтіолів



№ з/п	R	R ₁	Штами, що використовували під час досліджень	Результат дослідження	
				МІК, мкг/мл	МБЦК (МФЦК для <i>C. albicans</i>), мкг/мл
1	C ₂ H ₅		<i>E. coli</i>	62,5	125
			<i>S. aureus</i>	15,6	31,25
			<i>P. aeruginosa</i>	62,5	125
			<i>C. albicans</i>	31,25	62,5
2	H		<i>E. coli</i>	62,5	125
			<i>S. aureus</i>	–	–
			<i>P. aeruginosa</i>	62,5	125
			<i>C. albicans</i>	7,8	15,6
3	H		<i>E. coli</i>	62,5	125
			<i>S. aureus</i>	–	–
			<i>P. aeruginosa</i>	62,5	125
			<i>C. albicans</i>	15,6	31,25
4	C ₂ H ₅		<i>E. coli</i>	62,5	125
			<i>S. aureus</i>	–	–
			<i>P. aeruginosa</i>	62,5	125
			<i>C. albicans</i>	15,6	15,6
5	C ₂ H ₅		<i>E. coli</i>	62,5	125
			<i>S. aureus</i>	15,6	31,25
			<i>P. aeruginosa</i>	62,5	125
			<i>C. albicans</i>	62,5	125
6	C ₂ H ₅		<i>E. coli</i>	250	250
			<i>S. aureus</i>	125	500
			<i>P. aeruginosa</i>	125	250
			<i>C. albicans</i>	62,5	125
7	C ₂ H ₅		<i>E. coli</i>	125	250
			<i>S. aureus</i>	62,5	500
			<i>P. aeruginosa</i>	125	500
			<i>C. albicans</i>	31,25	62,5
8	C ₂ H ₅		<i>E. coli</i>	125	125
			<i>S. aureus</i>	125	500
			<i>P. aeruginosa</i>	125	250
			<i>C. albicans</i>	62,5	62,5
9	C ₂ H ₅		<i>E. coli</i>	62,5	125
			<i>S. aureus</i>	62,5	125
			<i>P. aeruginosa</i>	62,5	250
			<i>C. albicans</i>	62,5	62,5
10	C ₂ H ₅		<i>E. coli</i>	125	125
			<i>S. aureus</i>	–	–
			<i>P. aeruginosa</i>	62,5	125
			<i>C. albicans</i>	31,25	62,5
11	H		<i>E. coli</i>	31,25	125
			<i>S. aureus</i>	–	–
			<i>P. aeruginosa</i>	62,5	125
			<i>C. albicans</i>	31,25	62,5
12	C ₂ H ₅		<i>E. coli</i>	62,5	125
			<i>S. aureus</i>	–	–
			<i>P. aeruginosa</i>	62,5	125
			<i>C. albicans</i>	15,6	31,25
13	C ₂ H ₅		<i>E. coli</i>	62,5	125
			<i>S. aureus</i>	–	–
			<i>P. aeruginosa</i>	125	125
			<i>C. albicans</i>	31,25	62,5
Триметоприм			<i>E. coli</i>	50	50
			<i>S. aureus</i>	31,25	62,5
			<i>P. aeruginosa</i>	62,5	125
			<i>C. albicans</i>	62,5	125

специфічної активності протимікробних лікарських засобів» [13]. Визначення протимікробної і протигрибкової активності здійснювали методом 2-кратних серійних розведень у рідких поживних середовищах [14]. Під час досліджень із вихідної концентрації препарату 1 мг/мл готували низку двократних серійних розведень препарату в бульйоні Мюллера – Хінтона об'ємом 1 мл, після чого додавали у кожну пробірку по 0,1 мл мікробної зависі (мікробне навантаження до музейних штамів становило 10^6 мікробних клітин/мл).

Як набір стандартних еталонних тест-штамів взяли штами мікроорганізмів із бактеріологічної лабораторії ДУ «Запорізький обласний лабораторний Центр державної санітарно-епідеміологічної служби України»: грампозитивні (*Staphylococcus aureus* ATCC 25923), грамнегативні (*Escherichia coli* ATCC 25922, *Pseudomonas aeruginosa* ATCC 27853) та штами грибів (*Candida albicans* ATCC 885–653). Як контроль протимікробної активності сполук щодо штамів мікроорганізмів, що досліджували, застосували субстанцію антибактеріального препарату триметоприм. За допомогою загальноприйнятих методик додатково виконали контроль поживних середовищ і розчинника.

Через відсутність видимого росту у пробірці з мінімальною концентрацією препарату визначали мінімальну інгібуючу концентрацію (МІК), а мінімальну бактерицидну/фунгіцидну концентрацію (МБЦК/МФЦК) – за відсутності росту на агарі після висіву з прозорих пробірок. Розчин диметилсульфоксиду (99,80%) у дослідженнях використовували як розчинник сполук.

Результати та їх обговорення

Згідно з даними дослідження, 5-(((5-(адамantan-1-іл)-4-етил-4H-1,2,4-тріазол-3-іл)тіо)метил)-4-етил-4H-1,2,4-тріазол-3-тіол (сполука № 1) виявляє таку саму активність, як триметоприм щодо *P. aeruginosa*, МІК яких 62,5 мкг/мл, МБЦК – 125 мкг/мл, виражену активність до *S. aureus* МІК – 15,6 мкг/мл, МБЦК – 31,25 мкг/мл (триметоприм – 31,25 мкг/мл, МБЦК – 62,5 мкг/мл), більшу фунгістатичну та фунгіцидну активність до *C. albicans*, яка дорівнювала 31,25 мкг/мл, МФЦК – 62,5 мкг/мл (триметоприм 62,5 мкг/мл, МФЦК – 125 мкг/мл).

Заміна тріазольного радикала на амініодіазольний або метил-, феніл-амініодіазольний (сполуки 2, 3, 4, 5) не призводить до підвищення бактеріостатичної активності. Слід виділити сполуку 5-(((5-(адамantan-1-іл)-4H-1,2,4-тріазол-3-іл)тіо)метил)-1,3,4-тіодіазол-2-амін (№ 2), котра проявляє високу фунгістатичну та фунгіцидну активність щодо *C. albicans* МІК 7,8 мкг/мл, МФЦК – 15,6 мкг/мл. Заміна радикала R₃ -H на -C₂H₅ призводить до зменшення фунгістатичної активності – 15,6 мкг/мл, МФЦК – 15,6 мкг/мл. Заміна атома гідрогену на метильний радикал в аміногрупі також призводить до зменшення фунгіс-

тичної активності – 15,6 мкг/мл, МФЦК – 31,25 мкг/мл (сполука 3); з появою фенільного радикала (сполука 5) активність до *C. albicans* знаходиться на рівні з триметопримом (МІК 62,5 мкг/мл, МФЦК – 125 мкг/мл).

Введення по меркапто-групі бензиліденгідразидного залишка (сполуки 6–9) не призводить до підвищення бактеріостатичної активності. Слід відзначити сполуку 2-((5-(адамantan-1-іл)-4-етил-4H-1,2,4-тріазол-3-іл)тіо)-N'-(2-нітробензиліден)ацетогідразид (№ 7), що виявилася активнішою до тест-штаму *C. albicans* (МІК – 31,25 мкг/мл, МФЦК – 62,5 мкг/мл). Ця активність знаходиться на рівні з триметопримом, якщо нітрогрупа (сполука 8) знаходиться в пара-положенні бензиліденового кільця (МІК – 62,5 мкг/мл, МФЦК – 62,5 мкг/мл).

Відновлення бензиліденгідразидної групи до гідразидної призводить до деякого збільшення бактеріостатичної активності (сполуки 10–13). Однак ці сполуки не проявляють бактеріостатичної дії щодо *S. aureus*. Але ці сполуки проявляють більшу фунгістатичну активність порівняно з триметопримом, значення якої у сполуках 10, 11 і 13 становить МІК 31,25 мкг/мл, МФЦК 62,5 мкг/мл. Найактивнішою серед цих сполук щодо *C. albicans* (15,6 мкг/мл, МФЦК – 31,25 мкг/мл) виявилася сполука 2-((5-(адамantan-1-іл)-4-етил-4H-1,2,4-тріазол-3-іл)тіо)-N'-(4-метоксибензил)ацетогідразид (№ 12). Слід відзначити, що заміна радикала R з -H (сполука 11) на -C₂H₅ (сполука 13) не впливає на зміну фунгістатичної активності. Але поряд з тим це призвело до зниження бактеріостатичної активності щодо *E. coli* з МІК 31,25 мкг/мл, МФЦК – 62,5 мкг/мл (до того ж цей показник перевищує триметоприм МІК 50 мкг/мл, МФЦК – 50 мкг/мл) у сполуки 11 до 62,5 мкг/мл, МФЦК – 125 мкг/мл у сполуки 13. Те ж саме спостерігається щодо *P. aeruginosa*: з МІК 62,5 мкг/мл, МФЦК – 125 мкг/мл до МІК і МФЦК – 125 мкг/мл відповідно.

Висновки

1. Здійснили дослідження протимікробної та протигрибкової активності вперше синтезованих деяких заміщених 5-(адамantan-1-іл)-4R-1,2,4-тріазол-3-ілтіолів.

2. Дослідження показали, що серед синтезованих речовин виявлені сполуки, сила протимікробної та протигрибкової дії яких наближається, а в деяких випадках перевищує еталон порівняння триметоприм.

3. Найактивнішою щодо тест-штаму *C. albicans* виявилася сполука 5-(((5-(адамantan-1-іл)-4H-1,2,4-тріазол-3-іл)тіо)метил)-1,3,4-тіодіазол-2-амін (№ 2), яка за активністю у 8 разів перевищує еталон порівняння.

4. Дослідження біологічної та фармакологічної активності синтезованих сполук, встановлення закономірностей залежності «структура-дія» є сприятливим підґрунтям для створення нових лікарських засобів у ряду похідних 1,2,4-тріазолу.

Конфлікт інтересів: відсутній.

Список літератури

1. Компендиум 2015 – лекарственные препараты / под ред. В.Н. Коваленко. – К. : МОРИОН, 2015. – 2320 с.
2. Протигрибкова та протимікробна активність {2-[3-гете-

рил-1H-1,2,4-тріазол-5-іл]феніл}амінів і продуктів їх гетероциклізації / А.К. Білий, С.І. Коваленко, Л.М. Антипенко та ін. // Актуальні питання фармацевтичної і медичної науки та практики. – 2013. – №2(12). – С. 80–82.

3. Advances in synthetic approach to and antifungal activity of triazoles / K. Shalini, N. Kumar, S. Drabu, P.K. Sharma // *J. Org. Chem.* – 2011. – №7. – P. 668–677.
4. Jacob H.J. Antibacterial activity of some selected 1,2,4-triazole derivatives against standard, environmental, and medical bacterial strains / J.H. Jacob, F.I. Irshaid, Y.A. Al-Soud // *Advanced Studies in Biology.* – 2013. – Vol. 5. – №6. – P. 291–301.
5. Anticancer and antimicrobial activities of some synthesized pyrazole and triazole derivatives / W.A. El-Sayed, E.M. Flefel, E.M.H. Morsy // *Der Pharma Chemica.* – 2012. – №4(1). – P. 23–32.
6. Thermal study on complexes with Schiff base derived from 1,2,4-triazole as potential antimicrobial agents / L. Calu, M. Badea, D. Falcescu et al. // *J. Thermal Analysis and Calorimetry.* – 2013. – Vol. 111. – Issue 3. – P. 1725–1730.
7. Design, synthesis and biological evaluation of novel 1,2,4-triazole derivatives as antifungal agent / X. Chai, S. Yu, Y. Jiang et al. // *Arch. Pharmacol. Res.* – 2012. – Vol. 35. – Issue 11. – P. 1895–1901.
8. Synthesis of some novel 1,2,4-triazole and 1,3,4-oxadiazole derivatives of biological interest / B.S. Patil, G. Krishnamurthy, M.R. Lokesh et al. // *Med. Chem. Res.* – 2013. – Vol. 22. – Issue 7. – P. 3341–3349.
9. Synthesis and antimicrobial evaluation of some novel 1,2,4-triazole and 1,3,4-thiadiazole derivatives / L. Popiolek, U. Kosikowska, L. Mazur, et al. // *Med. Chem. Res.* – 2013. – Vol. 22. – Issue 7. – P. 3134–3147.
10. Synthesis, antifungal and antibacterial activity for novel amide derivatives containing a triazole moiety / R. Tang, L. Jin, C. Mou, et al. // *Chemistry Central Journal.* – 2013. – №7(30). – P. 1–7.
11. Synthesis and antimicrobial activities of some new 1,2,4-triazole derivatives / Sh. Desai, U. Laddi, R. Bennur, Sh. Bennur // *Indian Journal of Chemistry.* – 2013. – Vol. 52(08). – P. 1176–1181.
12. Морозов І.С. Фармакологія адамтанов / І.С. Морозов, В.І. Петров, С.А. Сергеева. – Волгоград, 2001. – 320 с.
13. Вивчення специфічної активності протимікробних лікарських засобів. Метод. реком. МОЗ України / Ю.Л. Волянський, І.С. Гриценко, В.П. Широбоков та ін.; ДФЦ МОЗ України. – К., 2004. – 38 с.
14. Наказ МОЗ України «Про затвердження методичних вказівок «Визначення чутливості мікроорганізмів до антибактеріальних препаратів»» від 05.04.2007 р. №167.
- 5-yl]phenyl}amine and products of their heterocyclization]. *Aktualni pyttannya farmatsevychnoi i medychnoi nauky ta praktyky*, 2(12), 80–82. [in Ukrainian].
3. Shalini, K., Kumar, N., Drabu, S., & Sharma, P.K. (2011). Advances in synthetic approach to and antifungal activity of triazoles. *J. Org. Chem.*, 7, 668–677. doi: 10.3762/bjoc.7.79.
4. Jacob, J. H., Irshaid, F. I., & Al-Soud, Y. A. (2013) Antibacterial activity of some selected 1,2,4-triazole derivatives against standard, environmental, and medical bacterial strains. *Advanced Studies in Biology.*, 5(6), 291–301. http://dx.doi.org/10.12988/asb.2013.3418.
5. El-Sayed, W. A., Flefel, E. M., & Morsy, E. M. H. (2012) Anticancer and antimicrobial activities of some synthesized pyrazole and triazole derivatives. *Der Pharma Chemica.*, 4(1), 23–32.
6. Calu, L., Badea, M., Falcescu, D., Duca, D., Marinescu, D., & Olar, R. (2013) Thermal study on complexes with Schiff base derived from 1,2,4-triazole as potential antimicrobial agents. *J. Thermal Analysis and Calorimetry.*, 111(3), 1725–1730. doi: 10.1007/s10973-012-2201-1.
7. Chai, X., Yu, S., Jiang, Y., Zou, Y., Wu, Q., Zhang, D. et al. (2012) Design, synthesis and biological evaluation of novel 1,2,4-triazole derivatives as antifungal agent. *Arch. Pharmacol. Res.*, 35(11), 1895–1901. doi:10.1007/s12272-012-1105-8.
8. Patil, B. S., Krishnamurthy, G., Lokesh, M. R., Shashikumar, N. D., Bhojya Naik, H. S., Lathe, P. R., & Ghate, M. (2013) Synthesis of some novel 1,2,4-triazole and 1,3,4-oxadiazole derivatives of biological interest. *Med. Chem. Res.*, 22(7), 3341–3349. doi:10.1007/s00044-012-0332-3.
9. Popiolek, L., Kosikowska, U., Mazur, L., Dobosz, M., & Malm, A. (2013) Synthesis and antimicrobial evaluation of some novel 1,2,4-triazole and 1,3,4-thiadiazole derivatives. *Med. Chem. Res.*, 22(7), 3134–3147. doi:10.1007/s00044-012-0302-9.
10. Tang, R., Jin, L., Mou, C., Yin, J., Bai, S., Hu, D., et al. (2013) Synthesis, antifungal and antibacterial activity for novel amide derivatives containing a triazole moiety. *Chemistry Central Journal*, 7(30), 1–7. doi: 10.1186/1752-153X-7-30.
11. Desai, Sh., Laddi, U., Bennur, R., & Bennur, Sh. (2013) Synthesis and antimicrobial activities of some new 1,2,4-triazole derivatives. *Indian Journal of Chemistry*, 52(08), 1176–1181.
12. Morozov, Y. S., Petrov, V. I., & Sergeeva, S. A. (2001) *Farmakologiya adamantanov* [The Pharmacology of adamantanes]. Volgograd. [in Russian].
13. Volianskyi, Yu. L., Hrytsenko, I. S., Shyrobokov, V. P., et al. (2004) *Vychnennia spetsyfychnoi aktyvnosti protymikrobnykh likarskykh zasobiv* [Studying of the specific activity of antimicrobial drugs]. Kyiv. [in Ukrainian].
14. Nakaz MOZ Ukrainy «Pro zatverdzhennia metodychnykh vказivok «Vyznachennia chutlyvosti mikroorhanizmiv do antybakteryalnykh preparativ»» vid 05.04.2007 p. №167 [HPM Ukraine order «About approval guidelines «Determination of the sensitivity of microorganisms to antibiotics»» from April, 05, 2007, №167]. [in Ukrainian].

References

1. Kovalenko, V. N. (2015) *Kompendium 2015 – lekarstvyenne preparaty* [Compendium 2015 – drugs]. – Kyiv: MORION. [in Ukrainian].
2. Bilyi, A. K., Kovalenko, S. I., Antipenko, L. M., Kamyshnyi, O. M., & Polishchuk, N. M. (2013) *Protyhrybkova ta protymikrobna aktyvnist* {2-[3-heteryl-1N-1,2,4-triazol-5-il]fenil}aminiv i produktiv yikh heterotsyklizatsii [Antifungal and antimicrobial activity of {2-[3-heteryl-1H-1,2,4-triazole-

Відомості про автора:

Одинцова В. М., канд. фарм. наук, доцент каф. фармакогнозії, фармакології та ботаніки, Запорізький державний медичний університет, E-mail: odinvera@yandex.ru.

Сведения об авторе:

Одинцова В. Н., канд. фарм. наук, доцент каф. фармакогнозии, фармакологии и ботаники, Запорожский государственный медицинский университет, E-mail: odinvera@yandex.ru.

Information about author:

Odyntsova V. M., Ph.D., Associate Professor, Department of Pharmacognosy with the Course of Botany, Zaporizhzhia State Medical University, E-mail: odinvera@yandex.ru.

Надійшла в редакцію 31.08.2016 р.