



О. С. Коломоєць, І. С. Носуленко, О. Ю. Воскобойнік, Г. Г. Берест, С. І. Коваленко, С. Д. Тржецинський

Актопротекторна активність 6-монозаміщених 3-R-6,7-дигідро-2H-[1,2,4] триазино[2,3-с]хіназолін-2-онів

Запорізький державний медичний університет

Ключові слова:

6-монозаміщені 3-R-6,7-дигідро-2H-[1,2,4]триазино[2,3-с]хіназолін-2-они, фізична витривалість, актопротекторна активність.

Лікарські засоби з актопротекторною активністю дедалі більше знаходять застосування у спортивній, військовій медицині, медицині катастроф та екстремальних станів, авіаційній і космічній медицині, морській медицині, медицині глибоководних робіт та аварійно-рятувальній справі на тлі перевантаження в екстремальних ситуаціях. Враховуючи те, що актопротектори незначно представлені на фармацевтичному ринку, мають низку побічних ефектів, здійснення спрямованого пошуку нових речовин із заданим фармакологічним ефектом є однією з актуальних проблем сьогодення.

Мета роботи – спрямований пошук сполук з актопротекторною дією серед раніше невідомих конденсованих похідних хіназоліну та встановлення закономірності «будова – актопротекторна дія» в ряду синтезованих сполук.

Матеріали та методи. Актопротекторну активність для перспективних і невідомих 6-монозаміщених 3-R-6,7-дигідро-2H-[1,2,4]триазино[2,3-с]хіназолін-2-онів вивчили за тестом плавальної проби при температурі 24–26 °С (нормотермія) з додатковим навантаженням (10% від маси тіла експериментальних тварин). Дослідження здійснені на білих щурах лінії Вістар, як референс-препарат використали «Мілдронат». Результати дали змогу виявити перспективні сполуки, котрі використали надалі для поглиблених досліджень.

Результати. Встановили, що більшість протестованих сполук при внутрішньошлунковому введенні у дозі 50 мг/кг збільшують тривалість плавання експериментальних тварин в умовах нормотермії. Виявлено сполуки **1.1, 1.3, 2.3, 3.4** та **4.3**, котрі за рівнем актопротекторної активності перевищують референс-препарат «Мілдронат». Аналіз взаємозв'язку «структура–біологічна дія» показав, що високу актопротекторну активність визначає гідрований [1,2,4]триазино[2,3-с]хіназоліновий цикл і 2(4)-флуорофенільний замісник положення 6. Одержані результати взаємозв'язку «будова – актопротекторна дія» дали можливість створити стратегію спрямованого пошуку сполук з актопротекторною активністю серед заміщених -[1,2,4] триазино[2,3-с]хіназолінів.

Висновки. Уперше виявлена актопротекторна активність серед невідомих 6-монозаміщених 3-R-6,7-дигідро-2H-[1,2,4]триазино[2,3-с]хіназолін-2-онів. Показано, що вірогідної залежності між актопротекторною, антирадикальною активністю та ліпофільністю серед 6-монозаміщених 3-R-6,7-дигідро-2H-[1,2,4]триазино[2,3-с]хіназолін-2-онів за результатами дослідження не виявлено.

Актопротекторная активность 6-монозамещённых 3-R-6,7-дигидро-2H-[1,2,4]-триазино[2,3-с]хиназолин-2-онов

А. С. Коломоец, И. С. Носуленко, А. Ю. Воскобойник, Г. Г. Берест, С. И. Коваленко, С. Д. Тржецинский

Лекарственные средства с актопротекторной активностью находят всё более широкое применение в спортивной, военной медицине, медицине катастроф и экстремальных ситуаций, авиационной и космической медицине, морской медицине, медицине подводных и спасательных работ на фоне перегрузок в экстремальных ситуациях. Учитывая, что актопротекторы незначительно представлены на фармацевтическом рынке и имеют ряд побочных эффектов, проведение направленного поиска новых веществ с заданным фармакологическим эффектом является одной из актуальных проблем современности.

Цель работы – направленный поиск соединений с актопротекторной активностью среди ранее неизвестных конденсированных производных хиназолина и установление закономерности взаимосвязи «строение-актопротекторное действие» в ряду исследуемых соединений.

Материалы и методы. Актопротекторную активность перспективных и неизвестных 6-монозамещённых 3-R-6,7-дигидро-2H-[1,2,4]триазино[2,3-с]хиназолин-2-онов изучали с помощью теста плавательной пробы при температуре 24–26 °С (нормотермия) с дополнительной нагрузкой (10% от массы тела экспериментальных животных). Исследования были проведены на белых крысах линии Вистар, в качестве референс-препарата был использован «Милдронат». Полученные результаты позволили выявить наиболее активные соединения, которые в дальнейшем были использованы для углублённых исследований.

Результаты. Установлено, что большинство протестированных соединений при внутрижелудочном введении в дозе 50 мг/кг увеличивают длительность плавания экспериментальных животных в условиях нормотермии. Обнаружены соединения **1.1, 1.3, 2.3, 3.4** и **4.3**, которые по уровню актопротекторной активности превышают референс-препарат «Милдронат». Анализ взаимосвязи «структура–биологическое действие» показал, что высокую актопротекторную активность определяет гидрированный [1,2,4]триазино[2,3-с]хиназолиновый цикл и 2(4)-фторофенильный заместитель положения 6. Достоверной зависимости между актопротекторной, антирадикальной активностью и липофільностью среди 6-монозамещённых 3-R-6,7-дигидро-2H-[1,2,4]

триазино[2,3-с]хіназолін-2-онов по результатам дослідження не обнаружено. Полученные результаты взаимосвязи «строение – актопротекторная активность» позволили создать стратегию направленного поиска соединений с актопротекторным действием среди замещённых [1,2,4]триазино[2,3-с]хіназолинов.

Выводы. Впервые установлена актопротекторная активность среди неизвестных 6-монозамещённых 3-*R*-6,7-дигидро-2*H*-[1,2,4]триазино[2,3-с]хіназолін-2-онов. Показано отсутствие достоверной зависимости между актопротекторной, антирадикальной активностью и липофильностью среди 6-монозамещённых 3-*R*-6,7-дигидро-2*H*-[1,2,4]триазино[2,3-с]хіназолін-2-онов.

Ключевые слова: 6-монозамещённые 3-*R*-6,7-дигидро-2*H*-[1,2,4]триазино[2,3-с]хіназолін-2-оны, физическая выносливость, актопротекторная и антирадикальная активность.

Актуальные вопросы фармацевтической и медицинской науки и практики. – 2016. – № 3 (22). – С. 59–66

Actoprotective activity of 6-monosubstituted 3-*R*-6,7-dihydro-2*H*-[1,2,4]triazino[2,3-*c*]quinazoline-2-ones

O. S. Kolomoets, I. S. Nosulenko, O. Yu. Voskoboynik, G. G. Berest, S. I. Kovalenko, S. D. Trzhetsinsky

Aim. Currently drugs with actoprotective activity are increasingly applied in sport medicine, military medicine, space medicine, emergence medicine, deep-sea medicine rehabilitative medicine during high physical stresses. Purposeful search of actoprotectors is quite urgent considering the fact that mentioned drug type insignificantly present on pharmaceutical market and have numerous side-effects. Considering the mentioned above facts we were aimed to conduct the purposeful search of compounds with actoprotective action among previously unknown condensed quinazoline derivatives, as well as estimate «structure-actoprotective activity» relationships among studied compounds.

Material and methods. Aimed to the search of novel compounds with actoprotective activity we studied prospective and previously unknown 6-monosubstituted 3-*R*-6,7-dihydro-2*H*-[1,2,4]triazino[2,3-*c*]quinazoline-2-ones using «swimming test» at temperature 24-26 °C with additional loads (10% of experimental animal body weight). Experiments were conducted on «Wistar» white rats. «Mildronat» was used as reference-drug. Obtained data allowed to detect the prospective compounds that were used for detailed studies.

Results and discussion. It was found, that most of studied compounds increased the swimming duration of experimental animals at normal temperature while intragastric administration in 50 mg/kg dose. It was estimated, that compounds **1.1**, **1.3**, **2.3**, **3.4** and **4.3** reveal the higher actoprotective activity comparing to reference drug «Mildronate». The analysis of «structure-biological activity» relationships showed that actoprotective activity of studied drugs is caused by the presence of hydrogenated [1,2,4]triazino[2,3-*c*]quinazoline cycle as well as by 2(4)-flourophényl substituent of 6th position. The reliable relationships between actoprotective, antiradical activity and lipophilicity among 6-monosubstituted 3-*R*-6,7-dihydro-2*H*-[1,2,4]triazino[2,3-*c*]quinazoline-2-ones on the results of studies were not revealed. «Structure-actoprotective activities» relationships data, that were obtained, allowed to create the strategy of purposeful search of compounds with actoprotective activity among [1,2,4]triazino[2,3-*c*]quinazolines substituted.

Conclusion. The actoprotective activity of novel 6-monosubstituted 3-*R*-6,7-dihydro-2*H*-[1,2,4]triazino[2,3-*c*]quinazoline-2-ones was detected. The reliable relationships between actoprotective, antiradical activity and lipophilicity among 6-monosubstituted 3-*R*-6,7-dihydro-2*H*-[1,2,4]triazino[2,3-*c*]quinazoline-2-ones on the results of studies were not revealed.

Key words: 6-monosubstituted 3-*R*-6,7-dihydro-2*H*-[1,2,4]triazino[2,3-*c*]quinazoline-2-ones, Physical Endurance, Actoprotective and Antiradical Activity.

Current issues in pharmacy and medicine: science and practice 2016; №3 (22): 59–66

Актопротектори – нова та унікальна група фармакологічних засобів, котрі дедалі більше застосовуються у спортивній, військовій медицині, медицині катастроф, медицині екстремальних станів, авіаційній, космічній, морській медицині, медицині глибоководних робіт та аварійно-рятувальній справі на тлі перевантаження в екстремальних ситуаціях [1–5]. Враховуючи, що лікарські засоби з актопротекторною активністю незначно представлені на фармацевтичному ринку та мають низку побічних ефектів [4,5], пошук нових речовин із заданим фармакологічним ефектом є однією з актуальних проблем сьогодення. А надто, що попередні дослідження серед похідних хіназоліну та його конденсованих аналогів показали наявність актопротекторної активності [6–19]. Так, спрямований пошук агентів, що впливають на фізичну витривалість при різних експериментальних умовах серед *S*-заміщених тетраоло[1,5-*c*]хіназолінів дав змогу виявити «сполуку-лідера», яка проходить широкий спектр досліджень [7–11]. Модифікація *S*-заміщених тетраоло[1,5-*c*]хіназоліну шляхом заміни Сульфору на Оксиген і синтез відповідних 6-*N*-*R*-тетраоло[1,5-*c*]хіназолін-5(6*H*)-онів, за твердженнями

авторів, виявилася хибною та не призвела до посилення актопротекторної активності [12]. Надалі, керуючись принципами оптимізації молекули, з метою посилення актопротекторної активності, авторами здійснена заміна фрагмента тетраоло на триазиновий цикл в анельованих похідних хіназоліну [13–18]. Відзначена структурна перебудова молекули передбачала збереження в початковому стані всіх контактуючих із біологічними мішенями функціональних груп і водночас призводила до появи нового «фармакофорного» фрагмента молекули. При цьому показано, що синтезовані (3-*R*-2-оксо-2*H*-[1,2,4]триазино[2,3-*c*]хіназолін-6-іл-тіо)алкілкарбонові кислоти та їхні солі, (3-*R*-оксо-2*H*-[1,2,4]триазино[2,3-*c*]хіназолін-6-іл)алкілкарбонові кислоти, їхні галогеновмісні аналоги та солі проявляють актопротекторну активність, котра в деяких випадках перевищує активність препарату «Бемітил» [13–18]. Отже, обрана стратегія пошуку сполук з актопротекторною активністю серед заміщених азоло-(азино-)*[c]*хіназолінів є перспективною, потребує вивчення, а модифікації та синтез нових похідних серед відзначеного класу є актуальними.

Мета роботи

Продовження спрямованого пошуку сполук з актопротекторною дією серед невідомих 6-монозаміщених 3-R-6,7-дигідро-2H-[1,2,4]тріазино[2,3-с]хіназолін-2-онів, виявлення «сполуки-лідера» та оцінювання перспективності її поглибленого дослідження.

Матеріали і методи дослідження

Об'єктами для досліджень обрали невідомий клас 6-монозаміщених 3-R-6,7-дигідро-2H-[1,2,4]тріазино[2,3-с]хіназолін-2-онів (1.1–1.24), котрі синтезовані за відомими методиками [19] на кафедрі органічної та біоорганічної хімії Запорізького державного медичного університету (рис. 1, табл. 1).

Актопротекторна активність. Експериментальні дослідження виконані на білих щурах лінії Вістар (вага – 160–200 г, вік – 3,5 місяця), що одержали з розплідника ПП «Біомодельсервіс». Тривалість карантину становила 2 тижні. Протягом цього часу тварин оглядали двічі на день, утримували на стандартному раціоні харчування при природній зміні дня та ночі на вільному доступі до води й корму. Температуру підтримували в інтервалі 19–25 °С, відносну вологість – 50–70%. Температуру та вологість реєстрували щодня. Режим вентиляції – 15 об'ємів повітря на год. Тварин утримували в стандартних клітках (400×320×160 мм) у групах по 6 тварин. Дієта – фуражне зерно, хліб, коренеплоди (бурак, морква) [20,21]. Усі експериментальні процедури виконували відповідно до «Положення про використання тварин у біомедичних дослідженнях» [22,23].

Відібраних після карантину та попередньо індивідуально помічених фуксином тварин поділили на групи по 6 щурів-самців за умови відсутності зовнішніх ознак захворювань і гомогенністю груп за масою тіла ($\pm 15\%$). Перед початком експерименту визначали вагу кожної лабораторної тварини. Виключали з експерименту щурів, котрі одразу тонули чи зависали на поверхні води.

Процедура експерименту включала етапи: перше плавання до повної втоми; набір експериментальних груп залежно від часу першого плавання шляхом парного відбору; друге плавання до виснаження (5 хв після першого); внутрішньоочеревинне введення досліджуваних сполук у дозі 50 мг/кг; третє плавання (через 1 год) після введення сполуки.

Плавальний тест виконаний з додатковим навантаженням, що прикріплювалося біля основи хвоста (10% від ваги тіла щура), в попередньо кип'яченій воді (для

видалення бульбашок повітря) при температурі 24–26 °С (нормотермія) [5,7,13,15,24]. Час плавання фіксували за ознаками повного виснаження, котре виявлене шляхом відмови від дальшого плавання, опусканням на дно та неспроможністю виплисти протягом більше ніж 10 с. Щури плавали окремо у квадратному посуді з прозорого скла (розміром 180×60×60 см, на висоті 40 см). Ця методика дала змогу оцінити фізичну працездатність лабораторних щурів у змішаній фізичній активності, що реалізується аеробно-анаеробною системою.

Внутрішньошлункове введення речовин здійснювали за допомогою атравматичного зонда у вигляді водної суспензії з додаванням твіну-80 за 60 хв до тестування у дозі 50 мг/кг. Контрольній групі тварин аналогічним способом вводили еквівалентні об'єми дистильованої води з додаванням твіну-80. Ефективність речовин, що досліджували, порівнювали з контрольною групою та дією препарату «Мілдронат» в аналогічних умовах експерименту, котрий застосовували в дозі 50 мг/кг [25,26]. Для цього розраховували динаміку відносно контролю (ДВК) у % за таким рівнянням:

$$\text{ДВК} = \frac{\text{Середній час плавання (речовина)} - \text{Середній час плавання (контроль)}}{\text{Середній час плавання (контроль)}} \times 100$$

Дані статистично опрацювали з використанням стандартного пакета аналізу програми статистичного опрацювання результатів версії «Microsoft Office Excel 2003», «STATISTICA® for Windows 6.0» (StatSoft Inc., № АХХR712D833214FAN5). Для кожної досліджуваної величини визначали показники середнього арифметичного (M) і стандартної помилки репрезентативності середнього арифметичного (m). Під час перевірки статистичних гіпотез нульову гіпотезу відкидали при рівні значущості $p < 0,05$.

Антирадикальна активність. Дослідження антирадикальної активності *in vitro* базувалося на взаємодії синтезованих сполук з 2,2-дифеніл-1-пікрилгідрозил (DPPH) [27–30]. DPPH – стабільний вільний радикал, спиртові розчини якого забарвлені в інтенсивно пурпурний колір ($\lambda_{\text{max}} = 517$ nm). DPPH під час взаємодії зі сполуками, що здатні до зв'язування з вільними радикалами, утворює продукти, що забарвлені в жовті кольори та не поглинають світло за відзначеною вище довжиною хвилі.

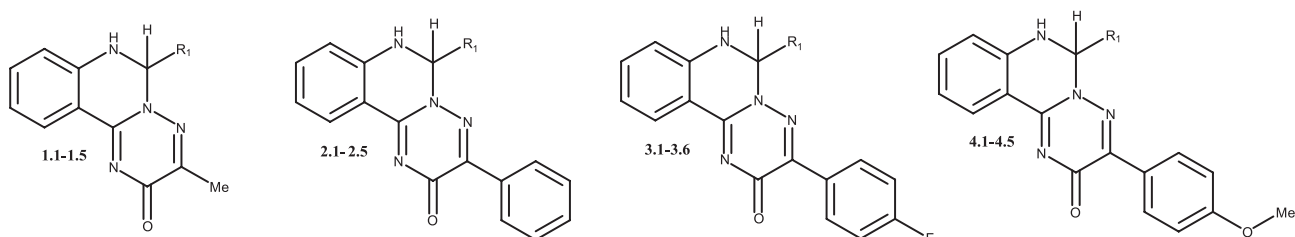


Рис. 1. Принципова будова 6-монозаміщених 3-R-6,7-дигідро-2H-[1,2,4]тріазино[2,3-с]хіназолін-2-онів.

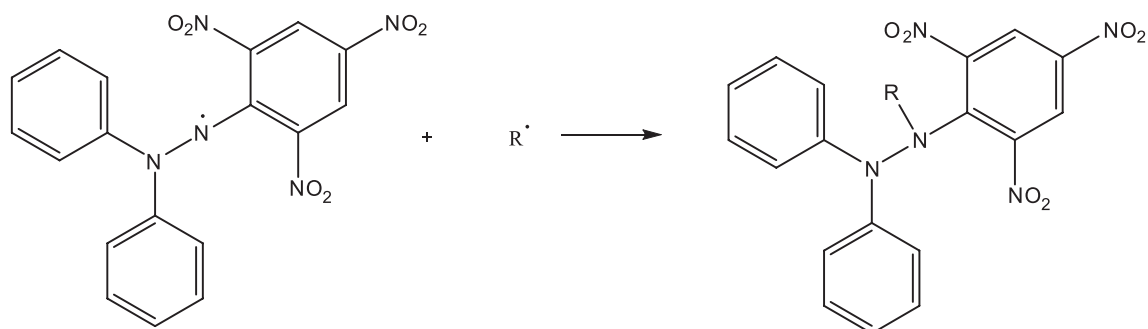


Рис. 2. Схема взаємодії 2,2-дифеніл-1-пікрілгідрозилу (DPPH) із вільними радикалами.

Методика дослідження. 2 мл 1 мМ розчину сполуки у ДМСО змішували з 2 мл 0,1 мМ метанольного розчину DPPH, інкубували протягом 30 хвилин при 25 °С та визначали оптичну густину (A_d) [24–27]. Паралельно визначали оптичну густину 2 мл 0,1 мМ метанольного розчину DPPH в 2 мл ДМСО (A_{DPPH}). Антирадикальну активність (АРА) розраховували за формулою: $ARA\% = (A_{DPPH} - A_d) / A_{DPPH} \times 100\%$.

Зважування реагентів і синтезованих сполук виконували на електронних вагах «ANG200С», оптичну густину вимірювали на спектрофотометрі ULAB108UV.

Результати та їх обговорення

Із даних, котрі наведені в таблиці 1, зрозуміло, що за умов нормотермії попереднє введення шурам синтезованих сполук у більшості випадків призвело до підвищення фізичної витривалості. Введення 3-метил-6-трихлорометил-6,7-дигідро-2H-[1,2,4] триазино[2,3-с]хіназолін-2-ону (**1.1**) призводить до збільшення тривалості плавання шурів на 26,41% порівняно з контролем. Проведена структурна модифікація молекули шляхом введення замісників у положенні 6 триазино[2,3-с]хіназолінового циклу з метою зміни ліпофільності та підвищення активності не виправдала сподівань (табл. 1), тобто заміна трихлорометильного замісника (**1.1**, logP 2.32) на циклогексильний (**1.2**, logP 2.73) призводить до зменшення тривалості плавання на 16,35%. Даліше введення замісників до положення 6 з доволі високою ліпофільністю (logP 2.60), а саме 2-флуоро- (**1.3**), 3-флуоро- (**1.4**) та 4-флуоро- (**1.5**) фенільних груп також не призвело до значного посилення активності, але дало змогу виявити певні структурні особливості поміж будовою та активністю. Так, вищу активність проявляють сполуки **1.3** та **1.5**, котрі в положенні 6 містять 2-флуоро- та 4-флуорофенільні замісники. Серед відзначених речовин сполука **1.3** перевищує активність мілдронату на 8,17% (табл. 1).

Підвищення ліпофільності шляхом заміни метильної групи положення 3 на фенільний замісник не призводить до посилення активності у 3-феніл-6,7-дигідро-2H-[1,2,4]триазино[2,3-с]хіназолін-2-ону (**2.1**, logP 2.48). Так, введення шурам сполуки **2.1** призводить до збільшення тривалості плавання порівняно з контролем 18,95% (табл. 1), тоді як модифікація положення 6 сполуки **2.1** з метою надалі підвищення ліпофільності

(**2.2-2.5**) дала можливість виявити залежність, що характерна для попередніх структур **1.1-1.5**. Так, серед сполук **2.2-2.5** найактивнішими виявились сполуки **2.3** (logP 4.26) та **2.5** (logP 4.26), які також містять 2-флуоро- та 4-флуорофенільні замісники. Встановили, що сполуки **2.3** та **2.5** збільшують тривалість плавання шурів у 1,24–1,57 раза порівняно з контролем та у 1,09–1,39 раза порівняно з мілдронатом.

Враховуючи значну активність сполук **1.5** та **2.5** з 4-флуорофенільними замісниками у положенні 6 триазино[2,3-с]хіназолінового циклу, наступним стратегічним кроком було підвищення ліпофільності з вірогідністю посилення актопротекторної активності шляхом введення відзначеного замісника до положення 3 (**3.1-3.6**). Встановили, що сполуки **3.2**, **3.4** та **3.6** проявляють актопротекторну активність, котра перевищує мілдронат на 8,17–49,05%. Правдиво, що сполуки **3.4** та **3.6** у положенні 6 містять 2-флуоро- та 4-флуорофенільні замісники та за тривалістю плавання шурів перевищують мілдронат у 1,11–1,43 раза. Однак заміна 4-флуорофенільного замісника положення 3 на 4-метоксифенільний призвела до послаблення (**4.3**, **4.5**), втрати (**4.1**, **4.2**) активності на тлі зменшення ліпофільності (табл. 1). Важливим є те, що і в цьому випадку сполуки **4.3** та **4.5** з 2-флуоро- та 4-флуорофенільними замісниками проявляють активність, котра перевищує подібну в мілдронату на 8,80–10,69%.

Отже, дослідження показало, що актопротекторну активність синтезованих сполук визначає безпосередньо гідрований [1,2,4]триазино[2,3-с]хіназоліновий цикл і фармакофорні замісники в положенні 3 (феніл- та 4-флуорофеніл-) та 6 (2-флуоро- та 4-флуорофеніл-).

Як уже відзначали, однією з важливих особливостей дії актопротекторів є їхня здатність зберігати фізичну працездатність за умов перевантаження в екстремальних ситуаціях. Механізм дії відзначеного класу сполук малодосліджений, але, за даними наукової літератури, одним із можливих напрямів реалізації їхнього ефекту є нормалізація енергетичного обміну, стабілізація окисного фосфорилування, гальмування перекисного окиснення, мембрано-протекторна дія [5,7,8,29], тобто антиоксидантна та антирадикальна активність. З урахуванням вищенаведеного, цікаво було дослідити

Актопротекторна та антирадикальна активність 6-монозаміщених 3-*R*-6,7-дигідро-2*H*-[1,2,4]триазино[2,3-*c*]хіназолін-2-онів

№ п/п	Шифр	R	R ₁	Середній час плавання, с	Актопротекторна активність (ДВК), %	logP **/*#	APA% (конц.1×10 ⁻³)
1	Аскорбінова кислота	–	–	–	–	–	68,21
2	Контроль	–	–	159±30	0	–	–
3	Мілдронат	–	–	180±39*	13,21	–	–
4	1.1	Me	CCl ₃	201±53	26,41	2.32/2.21	3,20
5	1.2	Me	циклогексил	175±15	10,06	2.73/2.48	0,36
6	1.3	Me	2-FC ₆ H ₄	193±56	21,38	2.60/1.09	5,16
7	1.4	Me	3-FC ₆ H ₄	112±12*	-29,56	2.60/1.09	3,63
8	1.5	Me	4-FC ₆ H ₄	176±25	10,69	2.60/1.09	1,54
9	2.1	Ph	H	178±42	11,95	2.48/1.86	16,11
10	2.2	Ph	циклопропіл	168±24	5,66	3.06/2.44	4,46
11	2.3	Ph	2-FC ₆ H ₄	197±105	23,89	4.26/2.24	7,46
12	2.4	Ph	3-FC ₆ H ₄	163±30	2,52	4.26/2.24	2,54
13	2.5	Ph	4-FC ₆ H ₄	250±96*	57,23	4.26/2.24	1,10
14	3.1	4-FC ₆ H ₄	циклопропіл	163±12*	2,52	3.20/1.84	3,31
15	3.2	4-FC ₆ H ₄	циклопентил	193±33*	21,38	4.09/2.63	-7,41
16	3.3	4-FC ₆ H ₄	циклогексил	155±23	-2,52	4.53/3.03	5,46
17	3.4	4-FC ₆ H ₄	2-FC ₆ H ₄	258±73*	62,26	4.40/1.64	16,27
18	3.5	4-FC ₆ H ₄	3-FC ₆ H ₄	130±16#	-18,24	4.40/1.64	8,89
19	3.6	4-FC ₆ H ₄	4-FC ₆ H ₄	200±70	25,79	4.40/1.64	-2,86
20	4.1	4-MeOC ₆ H ₄	циклопропіл	139±37	-12,58	2.90/1.45	10,71
21	4.2	4-MeOC ₆ H ₄	циклогексил	147±22	-7,55	4.23/2.64	0
22	4.3	4-MeOC ₆ H ₄	2-FC ₆ H ₄	194±42*	22,01	4.10/1.25	8,05
23	4.4	4-MeOC ₆ H ₄	3-FC ₆ H ₄	169±17*	6,29	4.10/1.25	0,58
24	4.5	4-MeOC ₆ H ₄	4-FC ₆ H ₄	197±59	23,89	4.10/1.25	-3,09

Примітки: * – $p \leq 0,05$ щодо контрольної групи шурів; ** – розрахунки здійснювали за допомогою сервісу <http://www.chemicalize.org/>; *# – розрахунки здійснювали за допомогою програмного комплексу HyperChem.

синтезовані сполуки на антирадикальну активність як один із можливих механізмів дії. Аналіз результатів експериментальних даних (табл. 1), свідчить, що вірогідної залежності між актопротекторною та антирадикальною активністю не спостерігається. Однак для сполук **1.1**, **1.3**, **2.3**, **3.4** та **4.3** характерна виражена як актопротекторна, так і антирадикальна дія.

Висновки

1. Вперше виявлена актопротекторна активність серед

невдомих 6-монозаміщених 3-*R*-6,7-дигідро-2*H*-[1,2,4] триазино[2,3-*c*]хіназолін-2-онів і встановлено, що визначальним фактором наявності дії є 2(4)-флуорофенільний замісник у положенні 6.

2. Показано, що вірогідної залежності між актопротекторною, антирадикальною активністю та ліпофільністю серед 6-монозаміщених 3-*R*-6,7-дигідро-2*H*-[1,2,4]триазино[2,3-*c*]хіназолін-2-онів за результатами дослідження не виявлено.

Конфлікт інтересів: відсутній.

Список літератури

1. Лук'яничук В.Д. Актопротектори: фармакологія та фармакотерапія / В.Д. Лук'яничук, І.В. Сімонова // Фармакологія та лікарська токсикологія. – 2015. – №2(43). – С. 14–26.
2. Малахов В.А. Актопротектори / В.А. Малахов, Е.С. Ромелашвили // Неврологія. – 2011. – №4(360). – С. 39–42.
3. Oliynyk S. The Pharmacology of Actoprotectors: Practical Application for Improvement of Mental and Physical Performance / S. Oliynyk, S. Oh // Biomolecules Therapeutics. – 2012. – Vol. 20. – №5. – P. 446–456.
4. Машковский М.Д. Лекарственные средства / М.Д. Машковский. – 16 изд., перераб., испр. и доп.. – М. : Новая волна, 2012. – 1216 с.
5. Фармакологическая коррекция утомления / Ю.Г. Бобков, В.С. Виноградов, В.Ф. Катков и др. – М. : Медицина, 1984. – 208 с.
6. Скринінг актопротекторної активності серед похідних хіназоліну та його конденсованих аналогів / Г.І. Степанюк, А.В. Саєнко, О.К. Шевчук та ін. // Фармакологія та лікарська токсикологія. – 2010. – №4(17). – С. 60–63.

7. Вплив похідних тетразола[1,5-]хіназоліну на фізичну витривалість шурів при різних температурних режимах / Г.І. Степанюк, О.Ю. Тозюк, Н.Г. Черноіван та ін. // Український журнал клінічної та лабораторної медицини. – 2012. – Т. 4. – №4. – С. 81–85.
8. Скринінг актопротекторної активності в ряду нових похідних 5-R-тіотетразоло[1,5-с]хіназоліну / Г.І. Степанюк, О.Ю. Тозюк, О.Ю. Воскобойнік та ін. // Фармакологія та лікарська токсикологія. – 2012. – №5(30). – С. 59–61.
9. Тозюк Е.Ю. Сравнительная характеристика влияния натрия 2-(тетразоло[1,5-с]хиназолин-5-ил-тио)ацетата и бемитила на физическую выносливость крыс в условиях длительной гипокинезии / Е.Ю. Тозюк, Г.И. Степанюк, Н.Г. Черноиван // Курский научно-практический вестник «Человек и его здоровье». – 2013. – №4. – С. 46–49.
10. Тозюк О.Ю. Порівняльна оцінка впливу натрію 2-(тетразоло[1,5-с]хіназолін-5-ілтіо)ацетату та бемітилу на процес відновлення фізичної працездатності шурів / О.Ю. Тозюк, Г.І. Степанюк // Фармакологія та лікарська токсикологія. – 2014. – №2(38). – С. 59–63.
11. Патент України №79229 МПК (2013.01) А61К 31/00. 5-R-тіо-тетразоло[1,5-с]хіназоліни, що підвищують фізичну витривалість організму / Г.І. Степанюк, О.Ю. Тозюк, С.І. Коваленко, та ін. (UA). Заявл. 26.11.2012; Опубл. 10.04.2013 // Бюлетень. – №7.
12. Investigation of actoprotective activity in a range of 6-N-R-tetrazolo[1,5-с]quinazolin-5(6H)-ones / О.М. Antypenko, S.I. Kovalenko, S.D. Trzhetsinsky // Запорожский медицинский журнал. – 2016. – №1(94). – С. 81-84.
13. Скринінг актопротекторної дії в ряду похідних (3-R-оксо-2H-[1,2,4]тріазино[2,3-с]хіназолін-6-іл)карбонових кислот / Г.І. Степанюк, О.В. Почелова, Н.Г. Черноіван та ін. // Biomedical and biosocial anthropology. – 2012. – №19. – С. 132–134.
14. Характеристика дії похідних (3-R-оксо-2H-[1,2,4]тріазино-[2,3-с]хіназолін-6-іл)карбонових кислот на динамічну та статичну витривалість шурів / О.В. Почелова, Г.І. Степанюк, Н.Г. Черноіван та ін. // Український біофармацевтичний журнал. – 2013. – №4(27). – С. 108–111.
15. Характеристика актопротекторної дії похідних (3-R-оксо-2H-[1,2,4]тріазино[2,3-с]хіназолін-6-іл)карбонових кислот за різних температурних режимів / О.В. Почелова, Г.І. Степанюк, О.М. Денисюк, Н.Г. Черноіван // Фармакологія та лікарська токсикологія. – 2013. – №3(34). – С. 54–57.
16. Порівняльна оцінка курсового введення натрієвої солі 3-(2-оксо-3-феніл-2H-[1,2,4]тріазино[2,3-с]хіназолін-6-іл)пропанової кислоти та бемітилу на поведінково-пошукові реакції шурів в умовах тривалої гіпокінезії / А.В. Саєнко, Г.І. Степанюк, С.І. Коваленко // Український медичний альманах. – 2014. – №2(17). – С. 138–142.
17. Актопротекторна активність солей (3-R-оксо-2H-[1,2,4]тріазино[2,3-с]хіназолін-6-іл)карбонових кислот та їх галогенвмісних аналогів / Г.І. Степанюк, О.В. Почелова, Н.Г. Степанюк та ін. // Фармакологія та лікарська токсикологія. – 2014. – №4–5(40). – С. 90–95.
18. Патент України №96186 МПК (2006.01) C07D 253/06, C07D 253/10, C07D 253/10, C07D 239/72. Солі (3-R-2-оксо-2H-[1,2,4]тріазино[2,3-с]хіназолін-6-іл-сульфаніл) алкілкарбонових кислот, що проявляють протиішемічну, ноотропну, протисудомну та актопротекторну активність / Г.І. Степанюк, Г.Г. Берест, Л.І. Маринич та ін. (UA). Заявл. 19.10. 2009; Опубл. 10.10. 2011 // Бюлетень. – №19.
19. Патент України №111245, C07D 253/06, C07D 253/10, C07D 239/72, C07D 2487/04. 6-Моно- та 6,6-дизаміщені 3-R-8-R3-9-R4-10-R5-11-R6-6,7-дигідро-2H-[1,2,4]тріазино[2,3-с]хіназолін-2-они / О.Ю. Воскобойнік, О.С. Коломоєць, С.І. Коваленко та ін. (UA). № a201406068; Заявл. 02.06.2014; Опубл. 10.12.2015 // Бюлетень. – №23.
20. Науково-методичні рекомендації з утримання лабораторних тварин та роботи з ними / Ю.М. Кожемякін, О.С. Хромов, М.А. Філоненко та ін. – К. : Авіцена, 2002. – 156 с.
21. Лабораторные животные. Разведение, содержание, использование в эксперименте / И.П. Западнюк, В.И. Западнюк, Е.А. Захария, Б.В. Западнюк. – К., 1983. – 383 с.
22. Наказ МОЗ України «Порядок проведення доклінічного вивчення лікарських засобів та експертизи матеріалів доклінічного вивчення лікарських засобів» №944 від 14.12.2009 р.
23. European convention for the protection of vertebrate animal used for experimental and other scientific purposes. – Council of Europe, Strasbourg, 1986. – 53 p.
24. Стефанов О.В. Доклінічні дослідження лікарських засобів (методичні рекомендації) / О.В. Стефанов. – К., 2001. – 528 с.
25. Корниенко В.И. Влияние аммониевых солей N-(3-метил-7-ацетилметил-ксантинил)-8-N-замещенных пиперазиния на выносливость крыс к физическим нагрузкам / В.И. Корниенко, В.В. Шикова, Б.А. Самура // Проблемы экологичної та медичної генетики і клінічної імунології. – 2012 – №6. – С. 385–391.
26. Корниенко В.И. Исследование влияния аммониевых солей N-(3-метил-7-β-метоксиэтилксантинил)-8-аминоацетата на физическую работоспособность крыс / В.И. Корниенко // Український біофармацевтичний журнал. – 2013 – №1. – С. 19–22.
27. Kedare S.B. Genesis and development of DPPH method of antioxidant assay / S.B. Kedare, R.P. Singh // J Food Sci Technol. – 2011. – Vol. 48. – P. 412–422.
28. Ozgen M. Modified 2,2-Azino-bis-3-ethylbenzothiazoline-6-sulfonic Acid (ABTS). Method to Measure Antioxidant Capacity of Selected Small Fruits and Comparison to Ferric Reducing Antioxidant Power (FRAP) and 2,2-Diphenyl-1-picrylhydrazyl (DPPH) Methods / M. Ozgen, R.N. Reese, A.Z. Tulio et al. // J. Agric. Food Chem. – 2006. – Vol. 54. – P. 1151–1157.
29. Sharma O.P. DPPH antioxidant assay revisited / O.P. Sharma, T.K. Bhat // Food Chemistry. – 2009. – Vol. 113. – P. 1202–1205.
30. Improved DPPH Determination for Antioxidant Activity Spectrophotometric Assay / M.R. Szabo, C. Iditoiu, D. Chambre, A.X. Lupea // Chem. Pap. – 2007. – Vol. 61. – P. 214–216.

References

1. Lukianchuk, V. D., & Simonova, I. V. (2015) Aktoprotektory: farmakologhiia ta farmakoterapiia [Actoprotectors: pharmacology and pharmacotherapy]. *Farmakologhiia ta likarska toksykologhiia*, 2(43), 14–26. [in Ukrainian].
2. Malakhov, V. A., & Romelashvili, E. S. (2011) Aktoprotektory (Actoprotectors). *Nevrologiya*, 4(360), 39–42. [in Ukrainian].
3. Oliynyk, S., & Oh, S. (2012) The Pharmacology of Actoprotectors: Practical Application for Improvement of Mental and Physical Performance. *Biomolecules Therapeutics*, 20(5), 446–456. doi: 10.4062/biomolther.2012.20.5.446.
4. Mashkovskiy, M. D. (2012) *Lekarstvennye sredstva [Drugs]*. Moscow: Novaya volna. [in Russian].
5. Bobkov, Yu. G., Vinogradov, V. S., Katkov, V. F. (1984) *Farmakologicheskaya korrekcia utomleniya [Pharmacological correction of tiredness]*. Moscow: Medicina. [in Russian].
6. Stepaniuk, H. I., Saienko, A. V., Shevchuk, O. K., Berest, H. H., Kovalenko, S. I., & Skoryna, D. Yu. (2010) Screening of actoprotective activity among quinazolines and their condensed analogues. *Farmakologhiia i likarska toksykologhiia*, 4(17), 60–63. [in Ukrainian].

7. Stepanyuk, G. I., Tozyuk, O. Y., Chornoivan, N. G., Kovalenko, S. I., & Voskoboynik, O. Y. (2012) Vplyv pokhidnykh tetrazolo[1,5-*s*]khinazolinu na fizychnu vytryvalist shchuriv pry riznykh temperaturnykh rezhymakh [Effects of tetrazolo[1,5-*c*]quinazoline derivatives on the rats physical endurance at different temperatures]. *Ukrainskyi zhurnal klinichnoi ta laboratornoi medytsyny*, 4, 81–85. [in Ukrainian].
8. Stepanyuk, G. I., Tozyuk, O. Y., Voskoboynik, O. Y., Kovalenko, S. I., & Chornoivan, N. G. (2012) Ckrynykh aktoprotekturnoi aktyvnosti v riadu novykh pokhidnykh 5-*R*-tio-tetrazolo[1,5-*s*]khinazolinu [Screening of actoprotective activity in a series of new derivatives 5-*R*-thio-tetrazolo[1,5-*c*]quinazoline]. *Farmakolohiia ta likarska toksykolohiia*, 5(30), 59–61. [in Ukrainian].
9. Tozyuk, E. Y., Stepanyuk, G. I., & Chornoivan, N. G. (2013) [Comparative characteristic of sodium 2-(tetrazolo[1,5-*c*]quinazolin-5-ylthio)acetate effect on physical endurance of rats]. *Kurskij naucno-prakticheskij vestnik "Chelovek i ego zdorov'ye"*, 4, 46–49. [in Russian].
10. Tozyuk, O. Y., & Stepanyuk, G. I. (2014) Porivnialna otsinka vplyvu natriiu 2-(tetrazolo[1,5-*s*]khinazolin-5-iltio)atsetatu ta bemitylu na protses vidnovlennia fizychnoi pratsezdatsnosti shchuriv [Comparative estimation of sodium 2-(tetrazolo[1,5-*c*]quinazolin-5-yl)acetates effects and bemetil on physical endurance restoration of rats]. *Farmakolohiia ta likarska toksykolohiia*, 2(38), 59–63. [in Ukrainian].
11. Stepanyuk, G. I., Tozyuk, O. Y., Kovalenko, S. I., Chornoivan, N. I., Antypenko, L. M., & Antypenko, O. M. (patentee) (2012) Patent Ukrainy №79229 MPK (2013.01) A61K 31/00. 5-*R*-tio-tetrazolo[1,5-*s*]khinazolinu, shcho pidvyshchuiut fizychnu vytryvalist orhanizmu [Ukraine Patent № 79229 MIIK (2013.01) A61K 31/00. 5-*R*-thiotetrazolo[1,5-*c*]quinazolines which increase the physical endurance] *Biuletyn*, 7. [in Ukrainian].
12. Antypenko, O. M., Kovalenko, S. I., & Trzhetsinsky, S. D. (2016) Investigation of actoprotective activity in a range of 6-*N*-*R*-tetrazolo[1,5-*c*]quinazolin-5(6*H*)-ones. *Zaporozhskij medycinskij zhurnal*, 1(94), 81–84. doi: 10.14739/2310-1210.2016.1.64023.
13. Stepanyuk, G. I., Pochelova, E. V., Chornoivan, N. G., Kovalenko, S. I., Voskoboynik, A. U., & Skorina, D. Yu. (2012) [Screening actoprotective action in the series of (3-*R*-oxo-2*H*-[1,2,4]triazine-[2,3-*c*]quinazolin-6-yl)-carboxylic acid]. *Biomedical and biosocial anthropology*, 19, 132–134. [in Ukrainian].
14. Pochelova, E. V., Stepanjuk, G. I., Chornoivan, N. G., Kovalenko, S. I., & Voskoboynik, A. U. (2013) [Characteristics action derivatives (3-*R*-oxo-2*H*-[1,2,4]triazine-[2,3-*c*]quinazolin-6-yl)carboxylic acid on the dynamic and static endurance rats]. *Ukrainskyi farmatsevtichnyi zhurnal*, 4(27), 108–111. [in Ukrainian].
15. Pochelova, E. V., Stepanjuk, G. I., Denysiuk, N., Chornoivan N. G. Kharakterystyka aktoprotekturnoi dii pokhidnykh (3-*R*-okso-2*N*-[1,2,4]tryazyno[2,3-*s*]khinazolin-6-il)karbonovykh kyslot za riznykh temperaturnykh rezhymiv [Characteristics of actoprotective actions of (3-*R*-oxo-2*H*-[1,2,4]-triazino-[2,2-*c*]quinazolin-6-yl) carboxylic acid derivatives at different temperature conditions]. *Farmakolohiia ta likarska toksykolohiia*, 3(34), 54–57. [in Ukrainian].
16. Sayenko, A. V., Stepanyuk, G. I., & Kovalenko, S. I. (2014) Porivnialna otsinka kursovoho vvedennia natriievoi soli 3-(2-okso-3-fenil-2*H*-[1,2,4]tryazyno[2,3-*c*]khinazolin-6-il)propanovoi kysloty ta bemitylu na povedinkovo-poshukovi reaktsii shchuriv v umovakh tryvaloï hipokinezii [Comparative estimation of course introduction of sodium salt 3-(2-oxo-3-phenyl-2*H*-[1,2,4]triazino[2,3-*c*]quinazolin-6-yl)propanoic acid and bemetyl on behavior reactions of rats]. *Ukrainskyi medychnyi almanakh*, 2(17), 138–142. [in Ukrainian].
17. Stepanyuk, G. I., Pochelova, O. V., Stepanyuk, N. G., et al. (2014) Aktoprotekturna aktyvnist solei (3-*R*-okso-2*N*-[1,2,4]tryazyno[2,3-*s*]khinazolin-6-il)–karbonovykh kyslot ta yikh halohenvmisykh analogiv [Actoprotective activity of (3-*R*-oxo-2*H*-[1,2,4]triazino[2,3-*c*]quinazolin-6-yl) carboxylic acids and their halogen-containing analogues]. *Farmakolohiia ta likarska toksykolohiia*, 4–5(40), 90–95. [in Ukrainian].
18. Stepanyuk, G. I., Berest, G. G., Marynych, L. I., Chornoivan, N. I., Pashinska, O. S., Saenko, A. V., et al. (patentee) (2011) Patent Ukrainy №96186 MPK (2006.01) S07D 253/06, S07D 253/10, S07D 253/10, S07D 239/72. Soli (3-*R*-2-okso-2*N*-[1,2,4]tryazyno[2,3-*s*]khinazolin-6-il-sulfanil)alkilkarbonovykh kyslot, shcho proiavliaiut protyishemichnu, nootropnu, protysudomnu ta aktoprotekturnu aktyvnist [Ukraine Patent №96186 MIIK (2006.01) C07D 253/06, C07D 253/10, C07D 253/10, C07D 239/72. 3-*R*-2-oxo-2*H*-[1,2,4]triazino[2,3-*c*]quinazolin-6-yl-sulfanyl)alkylcarboxylic acids which reveals antiischemic, nootropic, anticonvulsant an actoprotective activity]. *Biuletyn*, 19. [in Ukrainian].
19. Voskoboynik, O. Yu., Kolomoiets, O. S., Kovalenko, S. I., et al. (patentee) (2015) Patent Ukrainy №111245, S07D 253/06, C07D 253/10, C07D 239/72, C07D 2487/04. 6-Mono- ta 6,6-dyzamishcheni 3-*R*-8-*R*3-9-*R*4-10-*R*5-11-*R*6-6,7-dyhidro-2*H*-[1,2,4]tryazyno-[2,3-*c*]khinazolin-2-ony [Ukraine Patent №111245, C07D 253/06, C07D 253/10, C07D 239/72, C07D 2487/04. Mono- and disubstituted 3-*R*-8-*R*3-9-*R*4-10-*R*5-11-*R*6-6,7-dihydro-2*H*-[1,2,4]triazino[2,3-*c*]quinazolin-2-ones. №a201406068]. *Biuletyn*, 23. [in Ukrainian].
20. Kozhemiakin, Yu. M., Khromov, O. S., Filonenko, M. A., et al. (2002) *Naukovo-metodychni rekomendacii z utrymannya laboratornykh tvaryn ta roboty z nymy [Methodical recommendations for keeping and breeding of laboratory animals and working with them]*. Kyiv: Avitsenna. [in Ukrainian].
21. Zapadnyuk, I. P., Zapadnyuk, V. I., Zakhariya, E. A., & Zapadnyuk, B. V. (1983) *Laboratoryne zhyvotnye. Razvedenie, sodержanie, ispolzovanie v eksperimente [Laboratory animals: breeding, keeping and using in experiment]*. Kyiv. [in Ukrainian].
22. (2009) Nakaz MOZ Ukrainy «Poriadok provedennia doklinichnoho vyvchennia likarskykh zasobiv ta ekspertyzy materialiv doklinichnoho vyvchennia likarskykh zasobiv» vid 14.12.2009. №944 [Rules for conducting of preclinical study of drugs and expertise of material of preclinical study of drugs December, 12, 2009, №944]. [in Ukrainian].
23. (1986) European convention for the protection of vertebrate animal used for experimental and other scientific purposes. – Council of Europe, Strasbourg.
24. Stefanov, O. V. (2001) *Doklinichni doslidzhennia likarskykh zasobiv (metodychni rnekondatsii) [Preclinical study of drugs. (Methodical recommendations)]*. Kyiv. [in Ukrainian].
25. Kornienko, V. I., Shishkova, V. V., & Samura, B. A. (2012) Vliyanie ammonievnykh solej N-(3-metil-7-acetilmetil-ksantini)-8-*N*-zameschennykh piperaziniya na wynoslivost' krysk k fizicheskim nagruzkam [Effects of N-(3-methyl-7-acetyl-methylxanthenil)-8-*N*-substituted piperazinium salts on physical endurance of rats]. *Problemy ekolohichnoi ta medychnoi henetyky i klinichnoi imunolohii*, 6, 385–391. [in Ukrainian].
26. Kornienko, V. I. (2013) Issledovanie vliyaniya ammonievnykh solej N-(3-metil-7-β-metoksie'tilksantini)-8-aminoacetata na fizicheskuyu rabotosposobnost' krysk [The study of N-(3-methyl-7-β-methoxyxanthenyl)-8-aminoacetate ammonia salts on physical endurance of rats]. *Ukrainskyi biofarmatsevtichnyi zhurnal*, 1, 19–22. [in Ukrainian].
27. Kedare, S. B., & Singh, R. P. (2011) Genesis and development of DPPH method of antioxidant assay. *J Food Sci Technol*, 48, 412–422. doi: 10.1007/s13197-011-0251-1.

28. Ozgen, M., Reese, R. N., Tulio, A. Z., Scheerens, J. C., & Miller, A. R. (2006) Modified 2,2-Azino-bis-3-ethylbenzothiazoline-6-sulfonic Acid (ABTS). Method to Measure Antioxidant Capacity of Selected Small Fruits and Comparison to Ferric Reducing Antioxidant Power (FRAP) and 2,2-Diphenyl-1-picrylhydrazyl (DPPH) Methods. *J. Agric. Food Chem.*, 54, 1151–1157.
29. Sharma, O. P., & Bhat, T. K. (2009) DPPH antioxidant assay revisited. *Food Chemistry*, 113, 1202–1205. doi: 10.1016/j.foodchem.2008.08.008.
30. Szabo, M. R., Iditoiu, C., Chambre, D., & Lupea, A. X. (2007) Improved DPPH Determination for Antioxidant Activity Spectrophotometric Assay. *Chem. Pap.*, 61, 214–216. doi:10.2478/s11696-007-0022-7.

Відомості про авторів:

Коломоєць О. С., аспірант каф. органічної та біоорганічної хімії, Запорізький державний медичний університет.

Носуленко І. С., канд. фарм. наук, асистент каф. фармакогнозії, фармакології та ботаніки, Запорізький державний медичний університет.

Воскобойнік О. Ю., канд. фарм. наук, доцент каф. органічної та біоорганічної хімії, Запорізький державний медичний університет, E-mail: alex-pharm@mail.ru.

Берест Г. Г., канд. фарм. наук, старший викладач каф. фармакогнозії, фармацевтичної хімії і технології, Запорізький державний медичний університет.

Коваленко С. І., д-р фарм. наук, професор, зав. каф. органічної та біоорганічної хімії, Запорізький державний медичний університет.

Тржецинський С. Д., д-р біол. наук, доцент, зав. каф. фармакогнозії, фармакології та ботаніки, Запорізький державний медичний університет.

Сведения об авторах:

Коломоєц А. С., аспирант каф. органической и биорганической химии, Запорожский государственный медицинский университет.

Носуленко И. С., канд. фарм. наук, ассистент каф. фармакогнозии, фармакологии и ботаники, Запорожский государственный медицинский университет.

Воскобойник А. Ю., канд. фарм. наук, доцент каф. органической и биорганической химии, Запорожский государственный медицинский университет, E-mail: alex-pharm@mail.ru.

Берест Г. Г., канд. фарм. наук, старший преподаватель каф. фармакогнозии, фармацевтической химии и технологии, Запорожский государственный медицинский университет.

Коваленко С. И., д-р фарм. наук, профессор, зав. каф. органической и биорганической химии, Запорожский государственный медицинский университет

Тржецинский С. Д., д-р биол. наук, доцент, зав. каф. фармакогнозии, фармакологи и ботаники, Запорожский государственный медицинский университет.

Information about authors:

Kolomoets O. S., Aspirant, Department of Organic and Bioorganic Chemistry, Zaporizhzhia State Medical University.

Nosulenko I. S., Ph.D., Department of Pharmacognosy with the Course of Botany, Zaporizhzhia State Medical University.

Voskoboynik O. Yu., Ph.D., Department of Organic and Bioorganic Chemistry, Zaporizhzhia State Medical University, E-mail: a.yu.voskoboynik@gmail.com.

Berest G. G., Ph.D., Department of Pharmacognosy, Pharmaceutical Chemistry and Medicinal Preparations Technology of FPE, Zaporizhzhia State Medical University.

Kovalenko S. I., Professor, Dr. hab., Head of the Department of Organic and Bioorganic Chemistry, Zaporizhzhia State Medical University.

Trzhetsinsky S. D., Associate Professor, Head of the Department of Pharmacognosy with the Course of Botany, Zaporizhzhia State Medical University.

Надійшла в редакцію 05.09.2016 р.