

**Ars et Scientia, Humanitas et Virtus!**

*ISSN 2708-6615 (print)*

*ISSN 2708-6623 (online)*

**УКРАЇНСЬКИЙ  
ЖУРНАЛ  
ВІЙСЬКОВОЇ МЕДИЦИНИ**

ЩОКВАРТАЛЬНИЙ НАУКОВО-ПРАКТИЧНИЙ ЖУРНАЛ  
УКРАЇНСЬКОЇ ВІЙСЬКОВО-МЕДИЧНОЇ АКАДЕМІЇ

---

**ТОМ 4  
4.2023**

---

**UKRAINIAN  
JOURNAL OF  
MILITARY MEDICINE**

QUARTERLY SCIENTIFIC AND PRACTICAL JOURNAL OF  
UKRAINIAN MILITARY MEDICAL ACADEMY

# «UKRAINIAN JOURNAL OF MILITARY MEDICINE»

## РЕДАКЦІЙНА КОЛЕГІЯ

### Головний редактор

ШВЕЦЬ А.В., д.мед.н, проф., УВМА

### Заступник головного редактора

ЛУРІН І.А., д.мед.н, проф., академік НАМН України, Віце-президент НАМН України

### Члени редакційної колегії

ГЕЛЕРАК Гжегож д.мед.н, проф., ВМІ – Національний науково-дослідний інститут Польщі  
ГАЛУШКА А.М., д.мед.н, проф., Білоцерківський військовий госпіталь  
ІВАНЬКО О.М., д.мед.н, доц., УВМА  
КАЛЬНИШ В.В., д.б.н., проф., УВМА  
КОРОЛЬ С.О., д.мед.н, проф., УВМА  
ЛУГОВА Г.В., к.мед.н., доц., Національний університет оборони Малазії: Куала Лумпур  
МОРОЗ Г.З., д.мед.н, проф., УВМА  
МУТАФЧИЙСКИ В.М., д.мед.н, проф., Військово-медична академія Болгарії, Софія  
САВИЦЬКИЙ В.Л., д.мед.н, проф., УВМА  
ФЕДОРІЧ П.В., д.мед.н., доц., УВМА  
ХОМЕНКО І.П., д.мед.н, проф., член-кор. НАМН України, Київська міська клінічна лікарня №8  
БІЛОУС М.В., д.фарм.н., доц., УВМА  
ДРОЗДОВА А.О., д.фарм.н., проф., НУОЗУ ім. П.Л. Шупика  
СОЛОМЕННИЙ А.М., к.фарм.н, доц., УВМА  
ТАРАСЕНКО В.О., д.фарм.н., доц., УВМА  
ТРОХИМЧУК В.В., д.фарм.н., проф., НУОЗУ ім. П.Л. Шупика  
ШМАТЕНКО О.П., д.фарм.н., проф., УВМА

## EDITORIAL BOARD

### Editor in Chief

SHVETS A.V., MD DSc, Prof., UMMA

### Deputy editor-in-chief

LURIN I.A., MD DSc, academician of NAMS of Ukraine, The Vice President of NAMS of Ukraine

### Members of the Editorial Board

GIELERAK Grzegorz MD DSc, Prof., Military Institute of Medicine – National Research Institute of Poland  
HALUSHKA A.M., MD DSc, Prof., Bila Tserkva Military Hospital  
IVANKO O.M., MD DSc, Ass. Prof., UMMA  
KALNYSH V.V., D. Sc.Biol., Prof., UMMA  
KHOMENKO I.P., MD DSc, Prof., Corresp.m-er of NAMS of Ukraine, Kyiv City Clinical Hospital №8  
KOROL S.O., MD DSc, Prof., UMMA  
LUGOVA G.V., MD PhD, Ass. Prof., National Defense University of Malaysia: Kuala Lumpur, MY  
MOROZ G.Z., MD DSc, Prof., UMMA  
MUTAFCHYSKI V.M., MD DSc, Prof., Military Medical Academy, Sofia, Bulgaria  
SAVYTSKYI V.L., MD DSc, Prof., UMMA  
FEDORYCH P.V., MD DSc, Associate Professor, UMMA  
BILOUS M.V., D. Sc. Pharm., Ass. Prof., UMMA  
DROZDOVA A.O., D. Sc. Pharm., Prof., Shupyk NHUU  
SOLOMENNYI A.M., PhD Pharm, Ass. Prof., UMMA  
TARASENKO V.O., D. Sc. Pharm., Ass. Prof., UMMA  
TROKHYMCHUK V.V., D. Sc. Pharm., Prof., Shupyk NHUU  
SHMATENKO O.P., D. Sc. Pharm., Prof., UMMA

## РЕДАКЦІЙНА РАДА

БАДЮК М.І., д.мед.н, проф., УВМА  
БІЛИЙ В.Я., д.мед.н, проф., УВМА  
БІБІК Т.А., д.мед.н, проф., УВМА  
БОЙЧАК М.П., д.мед.н, проф., УВМА  
ВЛАСЕНКО О.М., д.мед.н, проф., НМУ імені О.О. Богомольця  
ГОЛИК Л.А., д.мед.н, проф., НВМКЦ «ГВКГ»  
ЗАРУЦЬКИЙ Я.Л., д.мед.н, проф., УВМА  
КАЗМІРЧУК А.П., д.мед.н, проф., НВМКЦ «ГВКГ»  
КОЖОКАРУ А.А., д.мед.н, проф., УВМА  
КОТУЗА А.С. д.мед.н, проф., КЛ «Феофанія» ДУС України  
ЛИХОТА А.М., д.мед.н, проф., УВМА  
ОГОРОДНІЙЧУК І.В., д.мед.н, доц., УВМА  
ОСЬОДЛО Г.В., д.мед.н, проф., УВМА  
РУМ'ЯНЦЕВ Ю.В., д.мед.н, проф., УВМА  
СЕРЕДА І.К., к.мед.н., доцент, УВМА  
СІДОРОВА Н.М., д.мед.н, доцент, УВМА  
СИРОТА П.С., к.фарм.н, проф., УВМА  
СТЕБЛЮК В.В., д.мед.н, проф., УВМА  
ТРИХЛІБ В.І., д.мед.н, проф., УВМА  
ТРІНЬКА І.С., к.мед.н., доцент, УВМА  
УСТІНОВА Л.А., д.мед.н, проф., УВМА  
ХИЖНЯК М.І., д.мед.н, проф., УВМА  
ХИТРИЙ Г.П., д.мед.н, проф., УВМА  
ЯРОШ О.О., д.мед.н, проф., УВМА

### Секретар відповідальний

РУЩАК Л.В., к.б.н., доц., УВМА

*Розглянуто та схвалено Вченою радою Української військово-медичної академії (протокол від 12.03.2020 року №2 в редакції від 04.12.2020 року №11, від 09.02.2022 року №1, від 12.10.2023 року №5)*

## EDITORIAL COUNCIL

BADIUK M.I., MD DSc, Prof., UMMA  
BELIY V.Ya., MD DSc, Prof., UMMA  
BIBIK T.A., MD DSc, Prof., UMMA  
BOYCHAK M.P., MD DSc, Prof., UMMA  
GOLIK L.A., MD DSc, Prof., NMMCC «GVKG»  
KAZMIRCHUK A.P., MD DSc, Prof., NMMCC «GVKG»  
KHYTRYIY G.P., MD DSc, Prof., UMMA  
KHYZHNYAK M.I., MD DSc, Prof., UMMA  
KOTUZA A.S., MD DSc, Prof., CH «Feofania» SDA of Ukraine  
KOZHOKARU A.A., MD DSc, Prof., UMMA  
LIKHOTA A.M., MD DSc, Prof., UMMA  
OGORODNICHUK I.V., MD DSc, Ass. Prof., UMMA  
OSYODLO G.V., MD DSc, Prof., UMMA  
RUMYANTSEV Y.V., MD DSc, Prof., UMMA  
SEREDA I.K., MD PhD, Ass. Prof., UMMA  
SIDOROVA N.M., MD DSc, Ass. Prof., UMMA  
STEBLYUK V.V., MD DSc, Prof., UMMA  
SYROTA P.S., PhD Pharm, Prof., UMMA  
TRIKHLIB V.I., MD DSc, Prof., UMMA  
TRINKA I.S., MD PhD, Ass. Prof., UMMA  
USTINOVA L.A., MD DSc, Prof., UMMA  
VLASENKO O.M., MD DSc, Prof., Bogomolets national university  
YAROSH O.O., MD DSc, Prof., UMMA  
ZARUTSKY Y.L., MD DSc, Prof., UMMA

### Executive Secretary

RUSHCHAK L.V. PhD Biol., Ass. Prof. UMMA

*Considered and approved by the Academic Council of the Ukrainian Military Medical Academy (protocol #2, March 12, 2020, revised # 11, December 4, 2020, #1, February 9, 2022, #5, October 12, 2023)*

## ВИДАВЕЦЬ

Українська військово-медична академія  
Свідоцтво про державну реєстрацію:  
КВ № 24365-14205P від 24.02.2020 р.

### Адреса редакції:

вул. Князів Острозьких 45/1, корп. 33, 01015  
Телефон/факс 044-280-00-34  
Email: ujmm@ua.fm

## PUBLISHER

Ukrainian Military Medical Academy  
Certificate of state registration of printed mass media:  
КВ № 24365-14205P 24/02/2020

### Mailing Address:

Kyiv, KnyazivOstrozkykh Str. 45/1, bldg. 33, 01015.  
Tel/Fax: 044-280-00-34  
Email: ujmm@ua.fm

## Індекс журналу:



Підписано до друку 30.12.2023 р.  
Тираж 50 прим, замовлення №19  
Віддруковано в типографії  
СПД «Чалчинська Н.В.»  
01015, Kyiv, Tel/Fax: 044-407-61-97  
**Фахове наукове видання УВМА за спеціальностями 222 Медицина, 226 Фармація, промислова фармація (наказ Міністерства освіти і науки України від 19 квітня 2021 року №420)**

*Усі права застережені. Переклад та передрук тільки за згодою авторів і редакції. Листи, рукописи, фотографії та малюнки не повертаються. Відповідальність за вірність даних, цитат, формул, доз препаратів тощо несуть автори статей. Редакція залишає за собою право редагувати матеріали. Публікація матеріалів у цьому журналі не означає, що редакція безумовно поділяє думки та погляди авторів статей.*  
<https://ujmm.org.ua/index.php/journal>

## Видається змішаними мовами

© Ukrainian Military Medical Academy

<b>ВІЙСЬКОВА ФАРМАЦІЯ</b>		<b>MILITARY PHARMACY</b>	
ОПТИМІЗАЦІЯ СПОСОБІВ ОДЕРЖАННЯ 4-((5-ДЕЦИЛТІО)-4-МЕТИЛ-4Н-1,2,4-ТРИАЗОЛ-3-ІЛ)МЕТИЛ) МОРФОЛІНУ <i>І.В. Бушуєва, М.В. Оглобліна, О.П. Шматенко, В.П. Мартинишин, В.М. Гунчак, В.В. Парченко</i>	<95>	OPTIMIZATION OF METHODS OF PREPARATION OF 4-((5-DECYLTHIO)-4-METHYL-4H-1,2,4-TRIAZOL-3-YL)METHYL)MORPHOLINE <i>I.V. Bushuyeva, M.V. Ogloblina, O.P. Shmatenko, V.P. Martynyshyn, V.M. Hunchak, V.V. Parchenko</i>	
ВИЗНАЧЕННЯ МОЖЛИВОЇ ЕМБРІОТОКСИЧНОЇ, ФЕТО- ТА ЕМБРІОЛЕТАЛЬНОЇ ДІЇ СПОЛУКИ 4-((5-ДЕЦИЛТІО)-4-МЕТИЛ-4Н-1,2,4-ТРИАЗОЛ-3-ІЛ)-МЕТИЛ)МОРФОЛІНУ У ПОСТНАТАЛЬНОМУ ПЕРІОДІ <i>І.В. Бушуєва, К.В. Хоменко, Ж.М. Полова</i>	<101>	DETERMINATION OF THE POSSIBLE EMBRYOTOXIC, FETO- AND EMBRYOLETAL EFFECTS OF THE COMPOUND 4-((5-(DECYLTHIO)-4-METHYL-4H-1,2,4-TRIAZOL-3-YL)-METHYL)MORPHOLINE IN THE POSTNATAL PERIOD <i>I.V. Bushuyeva, K.V. Khomenko Zh.M. Polova</i>	
ТЕХНОЛОГІЧНІ ДОСЛІДЖЕННЯ ЛІКУВАЛЬНО-КОСМЕТИЧНОЇ ЕМУЛЬСІЇ ЯК ЧИННИК ВПЛИВУ НА ФАРМАКОКІНЕТИЧНУ АКТИВНІСТЬ М'ЯКИХ ЛІКАРСЬКИХ ФОРМ <i>І.В. Дзюблик, А.С. Коваль</i>	<111>	TECHNOLOGICAL RESEARCH OF THE MEDICINAL AND COSMETIC EMULSION AS A FACTOR OF INFLUENCE ON THE PHARMACOKINETIC ACTIVITY OF SOFT MEDICINAL FORM <i>I.V. Dziublyk, A.S. Koval</i>	
СИНТЕЗ ТА АНТИБАКТЕРІАЛЬНА АКТИВНІСТЬ В РЯДУ НОВИХ S ПОХІДНИХ (1,2,4-ТРИАЗОЛ-3(2Н)-ІЛ)МЕТИЛ)ТІОПІРИМІДИНІВ <i>Карпенко Ю.В., Панасенко О.І., Сирота П.С.</i>	<120>	SYNTHESIS AND ANTIBACTERIAL ACTIVITY OF A NUMBER OF NEW S-DERIVATIVES (1,2,4-TRIAZOL-3(2H)-YL)METHYL)THIOPYRIMIDINES <i>Y. V. Karpenko, O. I. Panasenko, P.S. Syrota</i>	
РОЗРОБКА ТЕХНОЛОГІЇ ВИРОБНИЦТВА ВАГІНАЛЬНИХ СУПОЗИТОРІВ З ТРУФУЗОЛОМ <i>К.Г. Кльосова, І.В. Бушуєва</i>	<126>	DEVELOPMENT OF TECHNOLOGY FOR THE PRODUCTION OF VAGINAL SUPPOSITORS WITH TRUFUZOL <i>K. G. Klyosova, I. V. Bushuyeva</i>	
ТЕХНОЛОГІЧНІ АСПЕКТИ СТВОРЕННЯ М'ЯКОЇ ЛІКАРСЬКОЇ ФОРМИ З 2-(((3-(2-ФЛУОРОФЕНІЛ)-5-МЕРКАПТО-4Н-1,2,4-ТРИАЗОЛ-4-ІЛ)ІМІНО)МЕТИЛ)ФЕНОЛОМ <i>Р.Л. Прутула, О.П. Шматенко, І.В. Бушуєва, В.В. Парченко, О.К. Єренко, І.В. Дзюблик</i>	<131>	TECHNOLOGICAL ASPECTS OF CREATING A SOFT DOSAGE FORM FROM 2-(((3-(2-FLUOROPHENYL)-5-MERCAPTO-4H-1,2,4-TRIAZOL-4-YL)IMINO)METHYL)PHENOL <i>R. L. Prytula, O. P. Shmatenko, I. V. Bushuyeva, V. V. Parchenko O. K. Yerenko, I.V.Dziublyk</i>	
ТЕХНОЛОГІЧНІ ТА БІОФАРМАЦЕВТИЧНІ АСПЕКТИ ДО СТВОРЕННЯ М'ЯКОЇ ЛІКАРСЬКОЇ ФОРМИ ДЛЯ ЛІКУВАННЯ АСОЦІЙОВАНИХ ГЕРПЕС-ВІРУСНИХ ІНФЕКЦІЙ <i>О.С. Шпичак, В.І. Гриценко, Л.О. Бобрицька, А.В. Кабачна, В.С. Злагода, О.С. Назарова</i>	<139>	TECHNOLOGICAL AND BIOPHARMACEUTICAL ASPECTS TO THE CREATION OF A SOFT DOSAGE FORM FOR THE TREATMENT OF ASSOCIATED HERPES VIRUS INFECTIONS <i>O.S. Shpychak, V.I. Hrytsenko, L.O. Bobrytska, A.V. Kabachna, V.S. Zlahoda, O.S. Nazarova</i>	
ВИВЧЕННЯ ФІЗИКО-ХІМІЧНИХ ВЛАСТИВОСТЕЙ ГЕЛЮ РЕКТАЛЬНОГО <i>В. В. Томчук</i>	<146>	STUDY OF PHYSICO-CHEMICAL PROPERTIES OF RECTAL GEL <i>V. V. Tomchuk</i>	
ВИВЧЕННЯ ФАРМАКОКІНЕТИЧНИХ ПОКАЗНИКІВ ЛІКАРСЬКОГО ЗАСОБУ ПІД УМОВНОЮ НАЗВОЮ «МІЛР-КРЕМ» МЕТОДОМ IN VIVO <i>Т. М. Остащенко</i>	<150>	IN VIVO STUDY OF THE PHARMACOKINETIC INDICATORS OF THE DRUG UNDER THE PROVISIONAL NAME "MILR-CREAM" <i>T. M. Ostashchenko</i>	
<b>КЛІНІЧНЕ СПОСТЕРЕЖЕННЯ</b>		<b>CLINICAL NOTICE</b>	
КЛІНІЧНИЙ ВИПАДОК ТЯЖКОГО ПЕРЕБІГУ МЕНІНГОКОКОВОЇ ІНФЕКЦІЇ, ГЕНЕРАЛІЗОВАНОЇ ФОРМИ, МЕНІНГОЕНЦЕФАЛІТУ, МЕНІНГОКОКЦЕМІЇ, УСКЛАДНЕНОЇ ГОСТРОЮ ДВОБІЧНОЮ СЕНСОНЕВРАЛЬНОЮ ПРИГЛУХОВАТИСТЮ V СТУПЕНЮ, ТА УСПІШНИМ ЛІКУВАННЯМ ПОВНОЇ ГЛУХОТИ КОХЛЕАРНОЮ ІМПЛАНТАЦІЄЮ <i>М.П. Бойчак, В.В. Грушкевич, Ю.І. Даниленко, О.В. Шербул-Трохименко</i>	<155>	THE CLINICAL CASE OF SEVERE COURSE OF GENERALIZED MENINGOCOCCAL INFECTION, MENINGOENCEPHALITIS, MENINGOCOCCEMIA, COMPLICATED BY V GRADE ACUTE BILATERAL SENSORINEURAL HEARING LOSS, AND THE SUCCESSFUL TREATMENT OF COMPLETE DEAFNESS WITH COCHLEAR IMPLANTATION <i>M.P. Boichak, V.V. Hrushkevich, Yu.I. Danylenko, O.V. Sherbul-Trokhymenko</i>	
КЛІНІЧНИЙ ВИПАДОК РЕЗИСТЕНТНОГО ДИСОЦІАТИВНО-КОНВЕРСИЙНОГО РОЗЛАДУ У ВІЙСЬКОВОСЛУЖБОВЦЯ ПІД ЧАС НАДАННЯ МЕДИЧНОЇ (РЕАБІЛІТАЦІЙНОЇ) ДОПОМОГИ В ГОСПІТАЛЬНИХ УМОВАХ <i>І.С. Тертишний, О.А. Казимирчук, Н.М. Маркевич</i>	<164>	THE CLINICAL CASE OF RESISTANT DISSOCIATIVE-CONVERSION DISORDER IN MILITARY SERVICEMAN DURING MEDICAL (REHABILITATION) AID IN HOSPITAL CONDITIONS <i>I.S. Tertyshnyi, O.A. Kazymyrchuk, N.M. Markevych</i>	
<b>ІНФОРМАЦІЙНИЙ РОЗДІЛ</b>	<169>	<b>ІНФОРМАТИВ SECTION</b>	

## ВИЗНАЧЕННЯ МОЖЛИВОЇ ЕМБРІОТОКСИЧНОЇ, ФЕТО- ТА ЕМБРІОЛЕТАЛЬНОЇ ДІЇ СПОЛУКИ 4-((5-(ДЕЦИЛТІО)-4-МЕТИЛ-4Н-1,2,4-ТРИАЗОЛ-3-ІЛ)-МЕТИЛ)МОРФОЛІНУ У ПОСТНАТАЛЬНОМУ ПЕРІОДІ

*І.В. Бушуєва<sup>1</sup>, К.В. Хоменко<sup>2</sup>, Ж.М. Полова<sup>2</sup>*

<sup>1</sup>Запорізький державний медико-фармацевтичний університет, м. Запоріжжя, Україна

<sup>2</sup>Національний медичний університет імені О.О. Богомольця, м. Київ, Україна

**Мета роботи** – визначення можливої ембріотоксичної, фето- та ембріолетальної дії сполуки 4-((5-(децилтіо)-4-метил-4Н-1,2,4-триазол-3-іл)-метил)морфоліну у постнатальному періоді.

**Матеріали та методи.** Досліди проводилися на щурах лінії Вістар масою 170-215 грам при пероральному введенні зазначеної сполуки. Субстанція вводилася щурам внутрішньошлунково один раз на добу, в один й той же час за допомогою спеціального зонду в дозах 18,40,90 мг/кг. Тестування проводилися на клінічно здорових, інтактних, статевозрілих білих щурах лінії Вістар, яких утримували в оптимальних умовах. Перевірка ембріотоксичної дії 4-((5-(децилтіо)-4-метил-4Н-1,2,4-триазол-3-іл)-метил)морфоліну проводилася на білих щурах на 20-21 добу вагітності. У ці терміни підраховувались показники ембріональної смертності після евантазії і розтину самиць. Для виведення показника смертності перед імплантацією обчислювалася різниця між кількістю місць імплантації і визначалося, яку частку (у %) склала ця цифра від числа імплантацій (прийнятих за 100%). При статистичній обробці за одиницю спостереження приймали послід, тобто результати, отримані при розтині однієї самиці. Порівняння достовірності цифрових даних, отриманих в досліді і на контролі, проводилося методами непараметричної статистики з використанням критерію Вілкінсона-Манн-Вітней.

**Результати.** Аналіз отриманих результатів показує, що в першій серії дослідів після щоденного одноразового внутрішньошлункового введення загинуло 9 ембріонів. У другій серії загинуло 11 ембріонів, а в третій серії 45 ембріонів. У контрольній групі (четверта серія) загинуло 2 ембріони. В результаті проведених досліджень встановлено, що паралельне введення 4-((5-(децилтіо)-4-метил-4Н-1,2,4-триазол-3-іл)метил)морфоліну в дозах 18 і 40 мг/кг упродовж 56 днів самцям білих щурів істотно не впливало на приріст маси тіла тварин. Результати вивчення впливу 4-((5-(децилтіо)-4-метил-4Н-1,2,4-триазол-3-іл)метил)морфоліну на частоту еструсів упродовж періоду спарювання (14 днів), вагітність і кількість плодів лабораторних тварин, що вижили показали, що за щоденного введення 4-((5-(децилтіо)-4-метил-4Н-1,2,4-триазол-3-іл)метил)морфоліну в дозах 18 і 40 мг/кг істотної дії на перебіг естрального циклу білих щурів не виявлено, а частота еструсів була в межах 3,0-3,8. Встановлено, що самки білих щурів популяції Вістар вагітніли в 93 % випадків в контрольній групі тварин, у 96 % тварин, яким вводили 18 мг/кг, і в 98% випадків в групі тварин, які отримували 4-((5-(децилтіо)-4-метил-4Н-1,2,4-триазол-3-іл)метил)морфолін в дозі 40 мг/кг. Аналіз представлених даних показав, що маса тіла плодів як самок, так і самців дослідних груп не мали достовірних відмінностей із показниками маси тіла плодів контрольної групи. Зовнішній огляд тіла і кінцівок плодів не виявив аномалій розвитку ні в контрольній, ні в дослідних групах. Результати всіх дослідів були оброблені за допомогою методів математичної статистики. Для кожної величини визначали середню арифметичну і стандартну помилку. Оскільки багато розподілів вірогідності отриманих величин відрізнялися від нормального, для оцінки достовірності відмінності між ними був використаний непараметричний критерій Ван-дер-Вардена.

**Висновки.** Математична обробка отриманих даних показала, що з жодного із досліджених показників не спостерігається статистично значимих відмінностей між результатами контрольних і дослідних серій. Таким чином, фізичний розвиток і показники дозрівання нервової діяльності потомства щурів, що отримували під час вагітності 4-((5-(децилтіо)-4-метил-4Н-1,2,4-триазол-3-іл)метил)морфолін, не відрізнялися істотно від потомства контрольних тварин. Не було виявлено істотних відмінностей і при дослідженні їх здатності до навчання та пам'яті. Слід зазначити, що 4-((5-(децилтіо)-4-метил-4Н-1,2,4-триазол-3-іл)метил)морфолін, в ефективних дозах, не має ембріотоксичного ефекту.

**Ключові слова:** похідні 1,2,4-триазолу, 4-((5-(децилтіо)-4-метил-4Н-1,2,4-триазол-3-іл)метил)морфолін, ембріотоксична дія, фетотоксична дія, ембріолетальний ефект, постнатальний період.

**Вступ.** В медичній і ветеринарній імуностимулюючу, імуномодулюючу, клінічній практиці актуальним є застосування протизапальну активність [1, 2]. На сучасному лікарських засобів, які мають протигрибкову, етапі на основі 1,2,4-триазолу синтезовано ряд антитуберкульозну, антиоксидантну, нових лікарських засобів, що можуть мати

інтерес і бути економічно вигідними і ефективними для ветеринарної практики і скласти потужну конкуренцію закордонним дороговартісним препаратам. Для подальшого вивчення таким похідним 1,2,4-триазолу стала сполука 4-((5-(децилтіо)-4-метил-4Н-1,2,4-триазол-3-іл)-метил)морфолін.

Представлені дослідження 4-((5-(децилтіо)-4-метил-4Н-1,2,4-триазол-3-іл)-метил)морфоліну проведені на кафедрі хірургії та акушерства Полтавської державної аграрної академії, відповідно договорам про творчу співпрацю та виконання науково-дослідних робіт між Полтавською державною аграрною академією та Запорізьким державним медико-фармацевтичним університетом.

**Метою дослідження** стало визначення можливої ембріотоксичної, фето- та ембріолетальної дії сполуки 4-((5-(децилтіо)-4-метил-4Н-1,2,4-триазол-3-іл)-метил)морфоліну у постнатальному періоді.

**Матеріали і методи дослідження.** Досліди проводилися на щурах лінії Вістар масою 170-215 грам при пероральному введенні зазначеної сполуки. Субстанція вводилася щурам внутрішньошлунково один раз на добу, в один й той же час за допомогою спеціального зонду в дозах 18, 40, 90 мг/кг.

Тестування проводилися на клінічно здорових, інтактних, статевозрілих білих щурах лінії Вістар, яких утримували в оптимальних умовах (просторі клітки, вентилязоване приміщення, з повноцінним раціоном харчування). Самиці поміщалися окремо від самців. Час спаровування точно реєструвався. Наступної доби зранку досліджувалися піхвові мазки на предмет наявності піхвового корку. У разі наявності у піхвовому мазку спермії, добу їх виявлення вважалася за першу добу вагітності.

У першій серії дослідів щодня одноразово вводився внутрішньошлунково 4-((5-(децилтіо)-4-метил-4Н-1,2,4-триазол-3-іл)-метил)морфолін в дозі 18 мг/кг на 6-й-16-й день вагітності.

У другій серії щурам щодня одноразово вводилася від 6-го до 16-го дня вагітності доза, рівну 40 мк/кг.

У третій серії у ці ж терміни вагітності щодня вводилася доза, рівну 90 мк/кг.

У четвертій серії дослідів (контроль) тваринам упродовж всієї вагітності щодня внутрішньошлунково вводилася вода очищена.

Під час введення 4-((5-(децилтіо)-4-метил-4Н-1,2,4-триазол-3-іл)-метил)морфоліну реєструвалися стан і поведінка самок, динаміка маси тіла, тривалість вагітності, перебіг пологів. За 3-4 доби до початку пологів вагітні самиці розсаджувалися і забезпечувалися достатньою кількістю підстилки. У кожному посліді залишалось по 8 новонароджених. На 23-25 добу після народження щурят відсаджувалися від матерів. Дослідження потомства починалися проводитися через 2 доби і продовжувалися до досягнення двомісячного віку. Вивчення поведінки проводилося за наступними тестами:

- загальне спостереження за фізичним розвитком потомства;
- вивчення швидкості дозрівання сенсорно-рухових рефлексів у період вигодовування самою;
- вивчення рухово-емоційної поведінки і здатності до тонкої координації рухів після закінчення вигодовування;
- вироблення умовних рефлексів.

У кожній серії було по 22 вагітні самиці. Перевірка ембріотоксичної дії 4-((5-(децилтіо)-4-метил-4Н-1,2,4-триазол-3-іл)-метил)морфоліну проводилася на білих щурах на 20-21 добу вагітності. У ці терміни підраховувалися показники ембріональної смертності після евтаназії і розтину самиць. Евтаназію самиць здійснювали дислокацією шийних хребців. Розкривалася черевна порожнина, матка вирізала і переносилася в чашку Петрі з фізіологічним розчином. Розкривалися роги матки, підраховувалася кількість живих, мертвих і резорбованих плодів. Вийняті плоди звільнювалися від оболонки і переносилися в чашку Петрі з фізіологічним розчином. У яєчниках підраховували кількість жовтих тіл.

Усі живі плоди кожного посліду обстежувалися під бінокулярною лупою для виявлення зовні видимих аномалій розвитку. Після цього плоди зважувалися. Після зовнішнього огляду плодів, реєстрації всіх виявлених аномалій розвитку і зважування, плоди кожного посліду ділили на дві групи. Одна група (1/3) фіксувалася в рідині Буена і використовувалася для вивчення внутрішніх органів. Інша група (2/3) плодів фіксувалася в 96° етанолі і використовувалася для вивчення стану скелета плодів.

Перша група тварин закріплювалася на корковому столику і за допомогою безпечної

бритви розрізом паралельно нижній щелепі відділялася голова від тулуба.

Перший розріз голови проводився перпендикулярно нижній щелепі, безпосередньо за вибрисами. На цьому розрізі зверталася увага на стан нижньої щелепи, переднього відділу твердого піднебіння і носової порожнини. Другий розріз проходив через середину очних яблук і охоплював нюхові цибулини. На третьому розрізі вивчався стан головного мозку (кора великих півкуль, бокових, третього і четвертого шлуночків). П'ятий розріз проводили через гортань, стравохід, спинний мозок, судини і слинні залози. На шостому розрізі, що проходить паралельно попередньому, видно стравохід, трахею, спинний мозок, великі судини. Сьомий розріз проводився через органи грудної порожнини, безпосередньо за передніми кінцівками. На цьому розрізі видно було серце, легені, бронхи, стравохід, спинний мозок. Восьмий розріз проводився посередині між сьомим розрізом і пупковим кільцем, через печінку. Після огляду печінки обережно видалявся пінцетом і досліджувався стан діафрагми. Дев'ятий розріз проводили нижче пупкового кільця. На цьому розрізі досліджувалася печінка, шлунок, кишківник, підшлункова залоза. Потім обережно видалялися петлі кишківника, оглядалися органи тазу: нирки, сечоводи, сечовий міхур, пряма кишка, внутрішні статеві органи.

Друга група плодів фіксувалася упродовж 7 днів у 96 % спирті. Використовувалася така кількість спирту, що перевищувала об'єм плодів у 10 разів. Через дві доби спирт змінювався. Потім плоди занурювалися в 1 % розчин їдкою калію. На другу добу, коли ставало видно закладки кісток, плоди виймалися з луку і промивалися дистильованою водою.

Після цього плоди переносилися в розчин А, до якого перед використанням додавалося декілька крапель розчину Б (1 % розчин червоного алізарину) до появи яскраво-фіолетового кольору. Через 5 діб скостенілі ділянки скелета були забарвлені в інтенсивний червоно-фіолетовий колір. Для знебарвлення м'яких тканин плоди переносилися в чистий розчин А на 12 днів. Потім вони зневоднювалися шляхом повільної проводки через суміш спирту, гліцерину і води в різних пропорціях (1:2:7; 2:2:6; 4:4:2). Плоди із забарвленим скелетом вивчалися під

бінокулярною лупою. За допомогою окуляр мікрометра визначалася довжина закладок окостеніння, підраховувалися кількість ребер, хребців.

Для виведення показника смертності перед імплантацією обчислювалася різниця між кількістю місць імплантації і визначалося, яку частку (у %) складала ця цифра від числа імплантацій (прийнятих за 100%). При статистичній обробці за одиницю спостереження приймали послід, тобто результати, отримані при розтині однієї самиці. Порівняння достовірності цифрових даних, отриманих в досліді і на контролі, проводилося методами непараметричної статистики з використанням критерію Вілкінсона-Манн-Вітней [3-6].

**Результати дослідження та їх обговорення.** Результати впливу 4-((5-децилтіо)-4-метил-4-Н-1,2,4-триазол-3-іл)метил)морфоліну на ембріогенез щурів наведені в табл. 1. Аналіз отриманих результатів показує, що в першій серії дослідів після щоденного одноразового внутрішньошлункового введення загинуло 9 ембріонів. У другій серії загинуло 11 ембріонів, а в третій серії 45 ембріонів. У контрольній групі (четверта серія) загинуло 2 ембріони.

З метою вивчення тератогенності і ембріотоксичності 4-((5-децилтіо)-4-метил-4-Н-1,2,4-триазол-3-іл)метил)морфоліну проводилися дослідження впливу сполуки на приріст маси тіла, поведінку, споживання корму, тривалість естрального циклу і вагітність білих щурів за щоденного, одноразового введення в шлунок 4-((5-децилтіо)-4-метил-4-Н-1,2,4-триазол-3-іл)метил)морфоліну в дозах 18 і 40 мг/кг лише самцям упродовж 42 днів до та під час періоду спаровування і лише самицям упродовж перших 7 днів вагітності, а також на загальне число, смертність і масу тіла плодів білих щурів.

Результати вивчення дії 4-((5-децилтіо)-4-метил-4-Н-1,2,4-триазол-3-іл)метил)морфоліну на приріст маси тіла самок, період до спаровування і на ранніх стадіях вагітності, наведено в таблиці 2.

Як показують дані, наведені в таблиці 2, параметри приросту маси тіла самок контрольної і дослідних груп істотно не розрізнялися протягом двох тижнів, а також в період спарювання і першого тижня вагітності [7,8].

Таблиця 1

**Дослідження ембріотоксичної дії 4-((5-децилтіо)-4-метил-4-Н-1,2,4-триазол-3-іл)метил)морфоліну на білих щурах лінії Вістар**

Показники	Групи тварин			
	1	2	3	4
Кількість вагітних самиць	22	20	17	21
Кількість жовтих тіл	145	127	118	151
Кількість місць імплантації	125	111	91	126
Кількість живих плодів	105	85	19	125
Кількість резорбцій	16	25	68	13
Загибель ембріонів до імплантації	9	11	45	2
Загибель ембріонів після імплантації	11	14	42	4
Маса плода, г	8,1	7,9	8,3	8,8
Краніокаудальний розмір плодів, мм	25,8	27,2	26	25
Зовнішній огляд плодів	+	+	+	+
Кількість обстежених плодів: - з них з аномальним розвитком				
абс.	-	-	7	-
%	-	-	49,8	-
Стан кісткової системи; - кількість обстежених плодів, з них з аномальним розвитком				
абс.	-	-	0	-
	-	-	0	-

Таблиця 2

**Вплив 4-((5-децилтіо)-4-метил-4-Н-1,2,4-триазол-3-іл)метил)морфоліну на приріст маси тіла самок білих щурів**

Умови досліджу	Доза, мг/кг	Маса тіла, г	Приріст маси тіла через (кількість дн.)		
			7	14	21
Контроль	-	172,2 ± 1,8	6,8 ± 0,5	13,3 ± 0,4	21,2 ± 1,4
-((5-децилтіо)-4-метил-4-Н-1,2,4-триазол-3-іл)метил)морфолін	18	185,2 ± 2,3	7,7 ± 0,3	14,6 ± 1,6	23,7 ± 1,5*
-((5-децилтіо)-4-метил-4-Н-1,2,4-триазол-3-іл)метил)морфолін	40	179,8 ± 1,6	8,2 ± 0,4*	15,5 ± 0,7*	28,4 ± 1,1*

**Примітка:**\* - достовірність з контролем  $p > 0,05$

Також в результаті проведених досліджень встановлено, що паралельне введення 4-((5-децилтіо)-4-метил-4-Н-1,2,4-триазол-3-іл)метил)морфоліну в дозах 18 і 40 мг/кг упродовж 56 днів самцям білих щурів істотно не впливало на приріст маси тіла тварин (табл. 3).

Аналіз отриманих експериментальних даних показав, що упродовж періоду спарювання (42-й і 56-й дні) середня маса тіла самців дослідних і контрольної групи були рівнозначними.

Результати вивчення впливу 4-((5-децилтіо)-4-метил-4-Н-1,2,4-триазол-3-іл)метил)морфоліну на частоту еструсів упродовж періоду спарювання (14 днів),

вагітність і кількість плодів лабораторних тварин, що вижили, наведені в табл. 4.

Проведені дослідження показали, що за щоденного введення 4-((5-децилтіо)-4-метил-4-Н-1,2,4-триазол-3-іл)метил)морфоліну в дозах 18 і 40 мг/кг істотної дії на перебіг естрального циклу білих щурів не виявлено, а частота еструсів була в межах 3,0-3,8.

Встановлено, що самки білих щурів популяції Вістар вагітніли в 93 % випадків в контрольній групі тварин, у 96 % тварин, яким вводили 18 мг/кг, і в 98% випадків в групі тварин, які отримували 4-((5-децилтіо)-4-метил-4-Н-1,2,4-триазол-3-іл)метил)морфолін в дозі 40 мг/кг. Результати макроскопічного дослідження плодів білих щурів наведені в табл. 5.

Таблиця 3

**Вплив 4-((5-децилтіо)-4-метил-4-Н-1,2,4-триазол-3-іл)метил)морфоліну на приріст маси тіла самців білих щурів популяції Вістар**

Умови досліджу	Доза, мг/кг	Маса тіла, г	Приріст маси тіла через кількість днів			
			14	28	42	56
Контроль	-	177,5±1,3	15,3±1,5	32,7±1,2	43,5±1,1	53,1±0,7
4-((5-децилтіо)-4-метил-4-Н-1,2,4-триазол-3-іл)метил)морфолін	18	189,8±2,5	12,8±1,3	31,6±1,7	41,7±1,4	48,8±0,6
4-((5-децилтіо)-4-метил-4-Н-1,2,4-триазол-3-іл)метил)морфолін	40	192,6±1,3	16,3±1,2	33,7±1,3	42,2±1,4	61,8±1,1

Примітка: \* - достовірність з контролем  $p > 0,05$

Таблиця 4

**Вплив 4-((5-децилтіо)-4-метил-4-Н-1,2,4-триазол-3-іл)метил)морфоліну на естральний цикл і плодючість білих щурів**

Умови досліджу	Доза, мг/кг	Частота еструсів	Вагітність, %	Число плодів	
				Вижило (М±т)	Загинуло, %
Контроль	-	3,8 ± 0,2	93	6,5 ± 0,2	9,2
4-((5-децилтіо)-4-метил-4-Н-1,2,4-триазол-3-іл)метил)морфолін	18	3,0 ± 0,1	96	6,1 ± 0,4	3,1
4-((5-децилтіо)-4-метил-4-Н-1,2,4-триазол-3-іл)метил)морфолін	40	3,6 ± 0,2	98	5,6 ± 0,3	5,1

Примітка: "+" - достовірність з контролем при  $p > 0,05$

Таблиця 5

**Вплив 4-((5-децилтіо)-4-метил-4-Н-1,2,4-триазол-3-іл)метил)морфоліну на масу тіла і розвиток аномалій у плодів білих щурів**

Умови досліджу	Доза, мг/кг	Кількість плодів, що вижили		Маса тіла плодів, г		Аномалії розвитку, %		
		самиці	самці	самиці	самці	зовнішні	скелет	вісцеральні
Контроль		32	22	4,3 ± 0,2	5,9 ± 0,2	0	2,1	0
4-((5-децилтіо)-4-метил-4-Н-1,2,4-триазол-3-іл)метил)морфолін	18	23	27	4,5 ± 0,3	5,7 ± 0,3	0	2,0	0
4-((5-децилтіо)-4-метил-4-Н-1,2,4-триазол-3-іл)метил)морфолін	40	37	28	5,5 ± 0,2	5,9 ± 0,3	0	1,6	0

Аналіз представлених даних показав, що маса тіла плодів як самок, так і самців дослідних груп не мали достовірних відмінностей із показниками маси тіла плодів контрольної групи. Зовнішній огляд тіла і



кінцівок плодів не виявив аномалій розвитку ні в контрольній, ні в дослідних групах.

Аналогічний результат був отриманий при проведенні макроскопічного обстеження внутрішніх органів плодів. Проведене дослідження впливу 4-((5-децилтіо)-4-метил-4-Н-1,2,4-триазол-3-іл)метил)морфоліну на рівень осифікації плодів дозволило виявити по одному плоду з недорозвиненими, тринадцятими ребрами в контрольній і дослідних групах. У дозі 40 мг/кг 4-((5-децилтіо)-4-метил-4-Н-1,2,4-триазол-3-іл)метил)морфолін не викликав скелетних варіацій розвитку внутрішніх органів плодів білих щурів. Плоди контрольної і дослідної груп мали нормальний рівень осифікації [9-11].

Враховуючи, що загальноприйнятим показником тератогенності є розвиток поперечних ребер в плодах і зародках білих щурів, а шийні ребра і недорозвинення 13-го ребра слугують ознаками погіршення процесу окостеніння, але не тератогенності, можна зробити висновок, що єдиний випадок виявлення укорочених 13-х ребер не є ознакою тератогенної дії 4-((5-децилтіо)-4-метил-4-Н-1,2,4-триазол-3-іл)метил)морфоліну.

Нами проведені також загальні спостереження за фізичним розвитком потомства. Обстежено в цілому потомство 52 самок, що становило 452 щурят.

Застосовували наступні методики дослідження [12,13]:

*I. Загальне спостереження за фізичним розвитком потомства піддослідних і контрольних щурів у період вигодовування.*

Визначення розміру приплоду, кількість живих і мертвих новонароджених, кількість особин різної статі. Вимір маси тіла щурят на 4, 7, 14 і 21 добу життя і індексу загибелі в ці ж терміни. Визначення відлипання вушної раковини (2-3 дні), появи первинного волосяного покриву (4-5 днів), прорізування різців (7-8 днів), розплющування очей (16-17 днів), опускання сім'яників (24-26 днів), відкриття піхви (29-31 дні).

*II. Вивчення швидкості дозрівання сенсорно-рухових рефлексів у плодів у період вигодовування їх самками.*

Перевертання на площині (3 день життя). щурят поміщали на спину на плоскій поверхні, відпускали і за допомогою секундоміра вимірювали час, необхідний для їх повернення в нормальне положення.

Негативний геотаксис (7 день), щурят поміщали головою вниз на похилу площину

під кутом 25° до горизонталі. Вимірювали час, в секундах, упродовж якого щурята оберталися на похилій площині головою вгору.

Маятниковий рефлекс (8 день). Щурят поміщали на горизонтальну поверхню в нормальному положенні. Протягом однієї хвилини спостерігали зміни напряму голови і тулуба за рахунок переміщення передніх лап при нерухомих задніх лапах. Підраховували число поворотів (приблизно на 90°) і число реверсій (змін напряму руху на зворотній).

Реакція уникнення обриву без візуального підкріплення (9 день). Щурят поміщали на стіл, так щоб передні лапи торкалися її краю. Результат проби вважався позитивним, якщо щурята протягом 10 секунд відповзали від краю майданчика. Для кожного приплоду визначали індекс - відношення кількості ; щурят, що дали позитивний результат, до загального їх числа.

Нюхова реакція (11 день), щурят поміщали на рейку, шириною 6 см, яка сполучала клітку з матір'ю, в якій вони знаходилися до початку досліду, та іншу клітку. В результаті декількох проб визначали максимальну відстань, на якій щурята правильно обирало напрям на клітку з матір'ю.

Реакція уникнення обриву, викликана візуальною стимул-реакцією (17 день).

Щурят поміщали на майданчик, піднятий на висоту 45 см над поверхнею столу. Результат проби вважався позитивним, якщо тварина уникала падіння протягом 15 секунд. Для кожного приплоду обчислювали індекс, що характеризує частку щурят, що дали позитивний результат.

Відкрите поле 1. Щурят поміщали на майданчик площею 30x30 см, розкреслений на 36 квадратів. Реєстрували їх здатність підіймати голову (8 день), повзання (9 день), спирання на задні кінцівки (14 день). На 19-й день вивчали рухову активність, включаючи різні елементарні поведінкові акти (час виходу з центрального кола, число перейдених квадратів, кількість стійок, умивань, вилизувань, дефекацій).

Визначення м'язової сили (18 день). Тварин поміщали на густу дротяну сітку й повільно повертали на 180°. Вимірювали час знаходження тварини під сіткою.

Тварина повинна висіти на сітці не менше 15 с. Досліди проводили до досягнення критерію всіма контрольними приплодами.

III. Дослідження емоційно-рухової поведінки і здатності до тонкої координації рухів в період після закінчення вигодовування.

Утримання на циліндрі, що обертається (25-26-й дні). Вивчали час утримання на циліндрі, що обертається (швидкість 30 об./хв). Досліди проводили по досягненні критерію утримання упродовж 3 хв. на циліндрі з гумовою поверхнею і діаметром біля 20 см.

Спонтанна рухова активність (35-36-й дні). Тварин поміщали на 10 хвилин в спеціальну камеру, забезпечену фотодіодами і електричними лампочками, що знаходяться навпроти них. При перетині щуром лінії, що сполучає лампочку з фотодіодом, електронна схема приладу генерувала електричний імпульс. Число І імпульсів реєстрували. Вимірювали загальну кількість імпульсів за час дослідження. Дослідження проводили в один і той же час, щоб виключити вплив добових коливань спонтанної активності.

Відкрите поле 2 (40-й день). Щурят поміщали в центр майданчика, розміром 90х90 см, розбитого на квадрати. Протягом 3 хв. реєстрували час виходу з центрального кола, число відвіданих квадратів, число стійок, умивань і вилизувань, дефекацій та уринацій.

IV. Вивчення здатності до навчання та пам'яті.

Дослідження проводили після досягнення щурами двомісячного віку. Застосовували дві методики: дослідження активного уникнення з негативним (больовим) підкріпленням і навчання в лабіринті з позитивним (харчовим) підкріпленням. На відміну від описаних вище методик, які були застосовані до всіх тварин, для дослідження здатності до навчання та пам'яті відбирали, в середньому, по два щура від кожного приплоду. Вивчення активного уникнення і навчання в лабіринті було проведено відповідно на 59 і 61 щурові, які представляли всі групи піддослідних тварин і включали приблизно рівне число самців і самок. Через 20 днів після вироблення навику проводили однократне дослідження з метою вивчення пам'яті. Надалі всіх тварин передавали для морфологічних досліджень.

1. Активне уникнення з негативним (больовим) підкріпленням.

Досліди проводили в човниковій камері, що складається з двох відсіків, зв'язаних переходом. Половину камери було покрито дротяними ґратами, на які подавали змінний електричний струм, силою 0,75-1,5 мА.

Напругу, що подається на дротяні ґрати, можна було регулювати. Больовий поріг визначали для кожної тварини по реакції здригання.

Подразники в камері подавалися автоматично через певні інтервали часу. Після переходу тварини в будь-який з двох відсіків включався контакт, внаслідок чого через 30 секунд подавався світловий сигнал (лампочка). Якщо через 6 секунд після цього щур не переходив в інший відсік, вироблялося електричне подразнення. В разі переходу раніше цього терміну електричний струм не включався. Вказані інтервали часу були визначені в ході попередніх дослідів як оптимальні. Досліди на кожному щурові проводили щодня протягом шести днів. У кожному з дослідів визначали відсоток правильних умовних реакцій активного уникнення, Критерієм навчаємості була наявність не менше п'яти успішних уникнень в серії з десяти умовних подразнень.

2. Навчання в лабіринті з позитивним (харчовим) підкріпленням.

Досліди проводили в багатосекційному лабіринті. За три дні до початку дослідів тварин позбавляли їжі при необмеженому доступі до води. Надалі, починаючи з першого дня дослідів, вони отримували обмежений раціон (5 г брикетованого корму). Маса тіла вимірювали за три дні до початку дослідів, на початку дослідів і після досягнення критерію навчаємості. Досліди проводили щодня протягом десяти днів. Тривалість кожного з них складала 10 хвилин. Задача навчання полягала у виробленні певної траєкторії доріжок, що регулярно чергуються. Право- і лівобічні доріжки підкріплювали даванням шматочків сиру у відповідних відсіках лабіринту. У кожному з дослідів реєстрували число альтернацій, а також число помилок чергування правого і лівого відсіків, число вибігань за межі лабіринту, стійок, умивань, дефекацій і уринацій. Критерієм навчання була наявність не менш 20 альтернацій протягом дослідів за умови, що наступного дня успішний результат повторювався [14-16].

Результати всіх дослідів були оброблені за допомогою методів математичної статистики. Для кожної величини визначали середню арифметичну і стандартну помилку. Оскільки багато розподілів вірогідності отриманих величин відрізнялися від нормального, для оцінки достовірності відмінності між ними був використаний непараметричний критерій Ван-дер-Вардена.

## Висновки

Математична обробка отриманих даних показала, що з жодного із досліджених показників не спостерігається статистично значимих відмінностей між результатами контрольних і дослідних серій. Тому, фізичний розвиток і показники дозрівання нервової діяльності потомства щурів, що отримували під час вагітності 4-((5-децилтію)-4-метил-4-Н-1,2,4-триазол-3-іл)метил)морфолін, не відрізнялися істотно від потомства контрольних тварин.

## References

1. Bushuyeva, I.V., Panasenko, M.I., Knysh, Ye.H., & Syrtsov, V.K. (2014). Vyvchennya embrioletal'noho i fetotoksychnoho efektyv morfoliny 2-[5-(piridyl-4-il)-1,2,4-triazol-Z-iltio]atsetatu u postnatal'nomu periodi [Determination of the embryolethal and fetotoxic efficacy of morpholines 2-[5-(pyridyl-4-yl)-1,2,4-triazole-Z-ylthio]acetate in the postnatal period]. *Viys'kova medytsyna Ukrainy – Military medicine in Ukraine*, 14(1), 104-109 [in Ukrainian].
2. O'Brien T.F. (2007). The global epidemic nature of antimicrobial resistance and the need to monitor and manage it locally. *Clin. Infec. Diseases*, 24(1), 2-8. [https://doi.org/10.1093/clinids/24.supplement\\_1.s2](https://doi.org/10.1093/clinids/24.supplement_1.s2).
3. Scholz, G., Genschow, E., Pohl, I., Bremer, S., Paparella, M., Raabe, H. et al. (1999). Prevalidation of the embryonic stem cell test (EST)-A new in vitro embryotoxicity Test. *Toxicol In Vitro*, 13, 675-681. [HTTPS://DOI.ORG/10.1016/S0887-2333\(99\)00046-6](https://doi.org/10.1016/S0887-2333(99)00046-6).
4. Genschow, E., Spielmann, H., Scholz, G., Pohl, I., Seiler, A., Clemann, N. et al. (2004). Validation of the embryonic stem cell test in the international ECVAM validation study on three in vitro embryotoxicity tests. *Altern Lab Anim*, 32, 209-244. <https://doi.org/10.1177/026119290403200305>.
5. Chen, R., Chen, J., Cheng, S., Qin, J., Li, W., Zhang, L. et al. (2010). Assessment of embryotoxicity of compounds in cosmetics by the embryonic stem cell test. *Toxicol Mech Methods*, 20, 112-118. <https://doi.org/10.3109/15376510903585450>.
6. Festag, M., Viertel, B., Steinberg, P., & Sehner, C. (2007). An in vitro embryotoxicity assay based on the disturbance of the differentiation of murine embryonic stem cells into endothelial cells. II. Testing of compounds. *Toxicol In Vitro*, 21, 1631-1640. DOI: 10.1016/j.tiv.2007.06.018.
7. Li, L., Zhang, X., Wang, L., Chai, Z., Shen, X., Zhang, Z. et al. (2015). A toxicology study to evaluate the embryotoxicity of metformin compared with the hypoglycemic drugs, the anticancer drug, the anti-epileptic drug, the antibiotic, and the cyclo-oxygenase (COX)-2 inhibitor. *J Diabetes*, 7, 839-849. <https://doi.org/10.1111/1753-0407.12251>.
8. Paquette, J.A., Kumpf, S.W., Streck, R.D., Thomson, J.J., Chapin, R.E., & Stedman, D.B. (2008).

Не було виявлено істотних відмінностей і при дослідженні їх здатності до навчання та пам'яті. Слід зазначити, що 4-((5-децилтію)-4-метил-4-Н-1,2,4-триазол-3-іл)метил)морфолін, в ефективних дозах, не має ембріотоксичного ефекту.

## Перспективи подальших досліджень.

Планується продовжити дослідження похідного 1,2,4-триазолу – субстанції 4-((5-децилтію)-4-метил-4-Н-1,2,4-триазол-3-іл)метил)морфоліну з метою створення нових вітчизняних лікарських засобів для потреб ветеринарії.

Assessment of the embryonic stem cell test and application and use in the pharmaceutical industry. *Birth Defects Res B Dev Reprod Toxicol*, 83, 104-111. <https://doi.org/10.1002/bdrb.20148>.

9. Chen, F., Cao, F., Su, Z., Li, L., Huang, A., & Xu, H. (2014). Assessment of the developmental toxicity of epidermal growth factor using embryonic stem cell test. *Trop J Pharm Res*, 13, 689. <https://doi.org/10.4314/tjpr.v13i5.6>.

10. Fuegemann, C.J., Samraj, A.K., Walsh, S., Fleischmann, B.K., Jovinge, S., & Breitbach, M. (2010). Differentiation of mouse embryonic stem cells into cardiomyocytes via the hanging-drop and mass culture methods. *Curr Protoc Stem Cell Biol Chapter*, 1. <https://doi.org/10.1002/9780470151808.sc01f11s15>.

11. Esther de Jong, Louise, J., Verwei, M., Blaauboer, B.J., van de Sandt, J.J., Woutersen, R.A. et al. (2009). Relative developmental toxicity of glycol ether alkoxy acid metabolites in the embryonic stem cell test as compared with the in vivo potency of their parent compounds. *Toxicol Sci*, 110, 117-124. <https://doi.org/10.1093/toxsci/kfp083>.

12. Deng, S.Q., Xu, H., He, Q., Jiang, H.X., Su, B.J., & Zhang, Q.H. (2014). Detecting the developmental toxicity of bFGF in the embryonic stem cell test using differential gene expression of differentiation-related genes. *Toxicol Mech Methods*, 24, 323-331. <https://doi.org/10.3109/15376516.2014.894165>.

13. Xiang, Q., Liu, Z., Wang, Y., Xiao, H., Wu, W., Xiao, C., & Liu, X. (2013). Carnosic acid attenuates lipopolysaccharide-induced liver injury in rats via fortifying cellular antioxidant defense system. *Food Chem Toxicol*, 53, 1-9. DOI: 10.1016/j.fct.2012.11.001.

14. Ibarra, A., Cases, J., Roller, M., Chiralt-Boix, A., Coussaert, A., & Ripoll, C. (2011). Carnosic acid-rich rosemary (*Rosmarinus officinalis* L.) leaf extract limits weight gain and improves cholesterol levels and glycaemia in mice on a high-fat diet. *Br J Nutr*, 1(106), 1182-1189. <https://doi.org/10.1017/S0007114511001620>.

15. Helal, M.A. (2014). Celery oil modulates DEHP-induced reproductive toxicity in male rats. *Reprod Biol*, 14, 182-189. <https://doi.org/10.1016/j.repbio.2014.04.002>.

16. Dorien van Dartel, A.M., & Piersma, A.H. (2011). The embryonic stem cell test combined with toxicogenomics as an alternative testing model for the assessment of developmental toxicity. *Reprod Toxicol*, 32, 235-244. <https://doi.org/10.1016/j.reprotox.2011.04.008>.

## DETERMINATION OF THE POSSIBLE EMBRYOTOXIC, FETO- AND EMBRYOLETAL EFFECTS OF THE COMPOUND 4-((5-(DECYLTHIO)-4-METHYL-4H-1,2,4-TRIAZOL-3-YL)-METHYL)MORPHOLINE IN THE POSTNATAL PERIOD

I.V. Bushuyeva<sup>1</sup>, K.V. Khomenko<sup>2</sup> Zh.M. Polova<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Zaporizhzhia State Medical and Pharmaceutical University, Zaporizhzhia, Ukraine

<sup>2</sup>O.O. Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine

**The purpose** of the work is to determine the possible embryotoxic, feto- and embryolethal effects of the compound 4-((5-(decylthio)-4-methyl-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-methyl)morpholine in the postnatal period.

**Materials and methods.** Experiments were conducted on Wistar rats weighing 170-215 grams with oral administration of the specified compound. The substance was administered to rats intragastrically once a day, at the same time using a special probe in doses of 18, 40, 90 mg/kg. Testing was performed on clinically healthy, intact, sexually mature white rats of the Wistar line, which were kept in optimal conditions. The embryotoxic effect of 4-((5-(decylthio)-4-methyl-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-methyl)morpholine was tested on white rats on the 20-21 day of pregnancy. In these terms, the rates of embryonic mortality after euthanasia and dissection of females were calculated. To derive the mortality rate before implantation, the difference between the number of implantation sites was calculated and the percentage (in %) of the number of implantations (accepted as 100%) was determined. During statistical processing, the litter was taken as the unit of observation, i.e., the results obtained at the autopsy of one female. The comparison of the reliability of the digital data obtained in the experiment and in the control was carried out by the methods of non-parametric statistics using the Wilkison-Mann-Whitney test.

**The results.** The analysis of the obtained results shows that in the first series of experiments, 9 embryos died after a single daily intragastric injection. In the second series, 11 embryos died, and in the third series, 45 embryos. In the control group (fourth series), 2 embryos died. As a result of the conducted studies, it was established that the parallel administration of 4-((5-(decylthio)-4-methyl-4H-1,2,4-triazol-3-yl)methyl)morpholine in doses of 18 and 40 mg/kg during 56 days of male white rats did not significantly affect the weight gain of the animals. The results of studying the effect of 4-((5-(decylthio)-4-methyl-4H-1,2,4-triazol-3-yl)methyl)morpholine on the frequency of estrus during the mating period (14 days), pregnancy and number of fetuses surviving laboratory animals showed that with daily administration of 4-((5-(decylthio)-4-methyl-4H-1,2,4-triazol-3-yl)methyl)morpholine in doses of 18 and 40 mg/kg had no significant effect on the course of the estrous cycle of white rats, and the frequency of estrus was in the range of 3.0-3.8. It was found that female Wistar white rats became pregnant in 93% of the cases in the control group of animals, in 96% of the animals that were injected with 18 mg/kg, and in 98% of the cases in the group of animals that received 4-((5-(decylthio)-4-methyl-4H-1,2,4-triazol-3-yl)methyl)morpholine in a dose of 40 mg/kg. The analysis of the presented data showed that the body weight of the fetuses of both females and males of the experimental groups had no significant differences with the indicators of the body weight of the fetuses of the control group. External examination of the body and limbs of the fetuses did not reveal developmental abnormalities in either the control or the experimental groups. The results of all experiments were processed using the methods of mathematical statistics. Arithmetic mean and standard error were determined for each value. Since many probability distributions of the obtained values differed from normal, the non-parametric Van der Waerden test was used to assess the reliability of the difference between them.

**Conclusions.** Mathematical processing of the obtained data showed that none of the investigated indicators showed statistically significant differences between the results of the control and experimental series. Thus, the physical development and indicators of maturation of the nervous activity of offspring of rats that received 4-((5-(decylthio)-4-methyl-4H-1,2,4-triazol-3-yl)methyl)morpholine during pregnancy, did not differ significantly from the offspring of control animals. No significant differences were found when studying their ability to learn and remember. It should be noted that 4-((5-(decylthio)-4-methyl-4H-1,2,4-triazol-3-yl)methyl)morpholine, in effective doses, does not have an embryotoxic effect.

**Key words:** 1,2,4-triazole derivatives, 4-((5-(decylthio)-4-methyl-4H-1,2,4-triazol-3-yl)methyl)morpholine, embryotoxic effect, fetotoxic effect, embryolethal effect, postnatal period.

Конфлікт інтересів: відсутній.

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

### Відомості про авторів:

**Бушуєва Інна Володимирівна**<sup>A, B, C, F</sup> – доктор фармацевтичних наук, професор, завідувач кафедри управління і економіки фармації та фармацевтичної технології Запорізького державного медико-фармацевтичного університету, м. Запоріжжя, <https://orcid.org/0000-0002-5336-3900>.

**Хоменко Катерина Валеріївна**<sup>B, D</sup> – аспірант кафедри аптечної та промислової технології ліків Національного медичного університету ім. О.О. Богомольця, м. Київ, <https://orcid.org/0000-0001-8612-2268>.

**Полова Жанна Миколаївна** <sup>A, C, E</sup> – доктор фармацевтичних наук, професор, завідувач кафедри аптечної та промислової технології ліків Національного медичного університету ім. О.О. Богомольця, м. Київ, <http://orcid.org/0000-0001-8997-4634>.

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

**Information about the authors:**

**Bushuyeva Inna Volodymyrivna** <sup>A, B, C, F</sup> – Doctor of Pharmaceutical Sciences, Professor, Head of the Department of Management and Economics of Pharmacy and Pharmaceutical Technology, Zaporizhia State Medical and Pharmaceutical University, Zaporizhia, <https://orcid.org/0000-0002-5336-3900>.

**Khomenko Kateryna Valeryivna** <sup>B, D</sup> - graduate student of the department of pharmacy and industrial drug technology O.O. Bogomolets National Medical University, Kyiv, <https://orcid.org/0000-0001-8612-2268>.

**Polova Zhanna Mykolaivna** <sup>A, C, E</sup> - Doctor of pharmaceutical sciences, professor, head of the department of pharmacy and industrial drug technology O.O. Bogomolets National Medical University, Kyiv, <http://orcid.org/0000-0001-8997-4634>.

*A – research concept and design; B – data collection; C – data analysis and interpretation; D – writing an article; E – article editing; F – final approval of the article*

*Адреса для листування: проспект Берестейський, 34, м. Київ 01601.*

