

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 5
1.2024**

**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, проф., 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. member 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
УСТИНОВА 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»
KHYTRIY 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 29.03.2024 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

IN SILICO ДОСЛІДЖЕННЯ 4-((5-(ДЕЦИЛТІО)-4-МЕТИЛ-4Н-1,2,4-ТРИАЗОЛ-3-ІЛ)МЕТИЛ)МОРФОЛІНУ ТА ЙОГО АНТИМІКРОБНА АКТИВНІСТЬ М.В. Оглобліна, І.В. Бушуєва, О.П. Шматенко, В.В. Парченко, Т.В. Хортецька, О.В. Плешкова	<94>	IN SILICO RESEARCH OF 4-((5-(DECYLTHIO)-4-METHYL-4H-1,2,4-TRIAZOL-3-YL)METHYL)MORPHOLINE AND ITS ANTIMICROBIAL ACTIVITY M.V. Ogloblina, I.V. Bushueva, O.P. Shmatenko, V.V. Parchenko, T.V. Khortetska, O.V. Plieshkova	
НОВІ ПОХІДНІ 1,2,4-ТРИАЗОЛУ ЯК ПРОТИГРИБКОВІ АГЕНТИ (ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ) Р.Л. Прутула, О.П. Шматенко, І.В. Бушуєва, В.В. Парченко, О.К. Єренко, Д.В. Дроздов	<103>	NEW 1,2,4-TRIAZOLE DERIVATIVES AS ANTIFUNGAL AGENTS (LITERATURE REVIEW) R.L. Prytula, O.P. Shmatenko, I.V. Bushueva, V.V. Parchenko, O.K. Yerenko, D.V. Drozdov	
ПОБУДОВА АЛГОРИТМУ ДОСЛІДЖЕННЯ ЩОДО ОПТИМІЗАЦІЇ ФАРМАЦЕВТИЧНОЇ ДОПОМОГИ ДІТЯМ ІЗ ТЕРМІЧНОЮ ТРАВМОЮ Т.С. Негода, В.О. Тарасенко	<114>	CONSTRUCTION OF A RESEARCH ALGORITHM FOR OPTIMISING PHARMACEUTICAL CARE FOR CHILDREN WITH THERMAL TRAUMA T.S. Nehoda, V.O. Tarasenko	
ДЕЯКІ ПИТАННЯ ПРОТИМІКРОБНОЇ ТА ПРОТИГРИБКОВОЇ АКТИВНОСТІ ПОХІДНИХ 1,2,4-ТРИАЗОЛУ (ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ) К.В. Хоменко	<124>	SOME ISSUES OF ANTIMICROBIAL AND ANTIFUNGAL ACTIVITY OF 1,2,4-TRIAZOLE DERIVATIVES (LITERATURE REVIEW) K.V. Khomenko	
КЛІНІЧНЕ СПОСТЕРЕЖЕННЯ		CLINICAL NOTICE	
КЛІНІЧНИЙ ВИПАДОК УРАЖЕННЯ ЛЕГЕНЬ ТА ЦНС У ВІЙСЬКОВОСЛУЖБОВЦЯ З ВІЛ ВНАСЛІДОК ТУБЕРКУЛЬОЗУ В.І. Задорожна, В.І. Трихліб, С.М. Антоняк, С.В. Антоняк, Л.А. Коломійчук, А.С. Євдокімов	<132>	CLINICAL CASE OF PULMONARY AND CENTRAL NERVOUS SYSTEM IN MILITARY SERVICEMAN WITH HIV DUE TO TUBERCULOSIS V. I. Zadorozhna, V. I. Trykhlіb, S.M. Antoniak, S. V. Antoniak, L. A. Kolomiichuk, A. S. Yevdokimov	
УРОКИ ПОВНОМАСШТАБНОГО ВТОРГНЕННЯ РОСІЇ: УРАЖЕННЯ БОЙОВИМИ ОТРУЙНИМИ РЕЧОВИНАМИ ПОДРАЗНЮВАЛЬНО-ЗАДУШЛИВОЇ ДІЇ (ВЛАСНЕ КЛІНІЧНЕ СПОСТЕРЕЖЕННЯ) О.М. Радченко, С.М. Стаднік, О.Й. Комащиця, О.В. Федик	<141>	LESSONS LEARNED FROM THE FULL-SCALE INVASION OF RUSSIA: INJURIES BY CHEMICAL WARFARE AGENTS WITH SUFFOCATING-IRRITATING ACTION (OWN CLINICAL OBSERVATION) O.M. Radchenko, S.M. Stadnik, O.J. Komarytsya, O.V. Fedyk	
РОЗПОВСЮДЖЕНИЙ ВІЛ-АСОЦІЙОВАНИЙ ВЕНОЗНИЙ ТРОМБОЗ (КЛІНІЧНИЙ ВИПАДОК) С.А. Гусєва, Я.П. Гончаров, Н.І. Білоус, В.В. Третяков, К.В. Савічан	<148>	DISSEMINATED HIV-ASSOCIATED VENOUS THROMBOSIS (A CASE REPORT) S.A. Guseva, Ya.P. Goncharov, N.I. Bilous, V.V. Tretyakov, K.V. Savichan	
МУЛЬТИДИСЦИПЛІНАРНІ ЗАСАДИ РЕАБІЛІТАЦІЇ ВІЙСЬКОВОСЛУЖБОВЦІВ З БОЙОВИМИ УРАЖЕННЯМИ ПЕРИФЕРИЧНИХ НЕРВІВ РІЗНОГО СТУПЕНЮ ТЯЖКОСТІ О.М. Волянський, А.Ю. Кіх, В.М. Ганжа	<156>	MULTIDISCIPLINARY APPROACH OF SERVICEMEN REHABILITATION WITH DIFFERENT SEVERITY COMBAT INJURIES OF PERIPHERAL NERVES O.M. Volianskyi, A.Yu. Kikh, V.M. Hanzha	
З ІСТОРІЇ ВІЙСЬКОВОЇ МЕДИЦИНИ		HISTORY OF MILITARY MEDICINE	
НАУКОВО-ДОСЛІДНИЙ ІНСТИТУТ ПРОБЛЕМ ВІЙСЬКОВОЇ МЕДИЦИНИ УКРАЇНСЬКОЇ ВІЙСЬКОВО-МЕДИЧНОЇ АКАДЕМІЇ: РЕЗУЛЬТАТИ ДІЯЛЬНОСТІ ТА ЗДОБУТКИ (до 30-річчя створення Науково-дослідного інституту проблем військової медицини, повідомлення друге) А.В. Швець, О.М. Іванько, В.О. Жаховський, В.Г. Лівінський	<167>	RESEARCH INSTITUTE OF MILITARY MEDICINE OF UKRAINIAN MILITARY MEDICAL ACADEMY: RESULTS OF ACTIVITY AND ACHIEVEMENTS (to the 30th anniversary of the establishment of the Research Institute of Military Medicine, the second message) A.V. Shvets, O.M. Ivanko, V.O. Zhahovskyi, V. G. Livinskyi	
ІНФОРМАЦІЙНИЙ РОЗДІЛ	<181>	ІНФОРМАТИВНА РОЗДІЛ	

НОВІ ПОХІДНІ 1,2,4-ТРИАЗОЛУ ЯК ПРОТИГРИБКОВІ АГЕНТИ (ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ)

**Р.Л. Притула¹, О.П. Шматенко², І.В. Бушуєва³, В.В. Парченко³,
О.К. Єренко³, Д.В. Дроздов³**

¹Національний військово-медичний клінічний центр «Головний військовий клінічний госпіталь»,
м. Київ, Україна

²Українська військово-медична академія, м. Київ, Україна

³Запорізький державний медико-фармацевтичний університет, м. Запоріжжя, Україна

Метою нашого дослідження було систематизувати дані наукової літератури про протигрибкову активність похідних 1,2,4-триазолу та, на основі системного аналізу наукових джерел, визначити найперспективніший напрямок для подальших наукових досліджень.

Матеріали і методи дослідження. Було проведено інформаційний пошук наукових джерел, що описують протигрибкову активність похідних 1,2,4-триазолу, аналіз даних наукових джерел для визначення спектра протигрибкової дії похідних 1,2,4-триазолу, їх механізмів дії, а також сфери їх застосування, застосовано бібліосемантичний метод (вивчення та аналіз термінології, понять та категорій, що використовуються в науковій літературі для опису протигрибкової активності похідних 1,2,4-триазолу), системний метод (дослідження протигрибкової активності похідних 1,2,4-триазолу як цілісної системи, з урахуванням взаємозв'язків між різними її елементами), описовий метод (опис та систематизація даних про протигрибкову активність похідних 1,2,4-триазолу), та проведено узагальнення результатів дослідження та формулювання висновків. У якості матеріалів дослідження було використано наукові статті, монографії, патенти, дисертації, що містять інформацію про протигрибкову активність похідних 1,2,4-триазолу та сфери їх застосування.

Висновки. Похідні 1,2,4-триазолу є перспективним класом протигрибкових сполук. Подальші дослідження в цій галузі можуть призвести до розробки нових ефективних протигрибкових препаратів. Токсичність, резистентність до ліків і випадкова відсутність бажаної ефективності ліків викликають нагальну потребу в дослідженні та розробці нових протигрибкових ліків. Відповідно, проведений аналіз літературних джерел може надати наступні стратегії щодо розширення сфери застосування «хімічних каркасів» як протигрибкових засобів: розробка нових хімічних речовин для селективної грибової мішені. Перепрофілювання доступних препаратів як протигрибкових засобів. Комбінована терапія. Розробка гібридних протигрибкових агентів, що вражають дві або більше грибових мішеней.

Ключові слова: 1,2,4-триазол, протигрибкова дія, взаємозв'язок «будова-дія», біологічна активність, лікарські препарати.

Вступ. Фармацевтичний ринок протигрибкових ліків в Україні налічує понад 200 торговельних найменувань. За міжнародною АТС-класифікацією, він представлений в основному похідними триазолу та імідазолу [1]. В Україну здійснюється експорт протигрибкових ліків з 29 країн світу. При цьому асортимент лікарських засобів (ЛЗ) формується за рахунок препаратів іноземного походження. Вітчизняна фармацевтична промисловість потребує впровадження сучасних малотоксичних і ефективних ліків. Наукові фармацевтичні розробки вказують на перспективність пошуку біологічно активних сполук серед похідних 1,2,4-триазолу [2, 3]. Ця гетероциклічна система протягом тривалого часу є об'єктом дослідження науковців практично в усьому світі [4, 5].

Грибкові захворювання є досить розповсюдженою проблемою сьогодення. Вони можуть вражати як органи так і частини

тіла. Найчастіше грибок вражає шкіру та її придатки (волосся, нігті), але якщо спостерігаються проблеми з імунітетом, грибові інфекції можуть викликати проблеми і з боку внутрішніх органів [6]. На сьогодні існує більше сотні різних штамів грибів, які спричиняють виникнення грибових захворювань і з часом ці гриби можуть бути стійкими до відомих схем лікування і відповідно ліків. Хвороби, спричинені грибами, мають назву мікози. В залежності від місця виникнення вони поділяються на мікози нігтів, волосистої частини голови, шкіри, долонь і стоп, слизових оболонок і внутрішніх органів [7]. Таким чином, у сучасних умовах актуальними залишаються питання створення нових ефективних протигрибкових ліків, які будуть допомагати у боротьбі з грибовими патологіями. На думку багатьох учених перспективним напрямом щодо створення нових протигрибкових ліків є

дослідження властивостей похідних 1,2,4-триазолу [8, 9]. Протягом тривалого часу гетероциклічна система 1,2,4-триазолу приваблює науковців завдяки своїм унікальним властивостям [10, 11]. Окремо слід звернути увагу на високу протигрибкову активність похідних 1,2,4-триазолу, яка дозволяє досить ефективно протидіяти зростаючій резистентності [12, 13].

Мета. Таким чином, метою нашої роботи було систематизувати літературні дані, які стосуються протигрибкової активності похідних 1,2,4-триазолу та обрати за результатами системного аналізу наукових джерел найперспективніший напрям подальших наукових випробувань.

Матеріали та методи дослідження. У роботі було використано методи: інформаційного пошуку, аналітичний, бібліосемантичний, системний, описовий, узагальнення. Матеріалами досліджень стали літературні джерела, які містять інформацію щодо протигрибкової активності в ряді похідних 1,2,4-триазолу та сфери їх застосування як протигрибкових засобів.

Результати та їх обговорення. Вітчизняними авторами зроблена спроба систематизації літературних даних за попередні роки щодо протигрибкової активності похідних 1,2,4-триазолу [14]. Результати чітко вказують на можливість подальшої перспективної модифікації 1,2,4-триазол-3-тіонів саме за атомом Сульфуру, що призводить до появи молекул з високою протигрибковою активністю. Ця інформація має велике значення для обрання наукового напрямку досліджень іншими науковцями. Важливими та актуальними є питання розробка інноваційних протигрибкових засобів. Деякі фунгіцидні засоби вже неефективні через формування резистентності, різні побічні дії та високу токсичність. Тому необхідним є синтез і розробка нових протигрибкових препаратів. 1,2,4-Триазол є однією з найважливіших фармакофорних систем серед п'ятичленних гетероциклів. Як стверджують науковці, похідні 1,2,4-триазолу проявляють широкий спектр протигрибкової активності [15]. Цей огляд на думку авторів допоможе дослідникам у розробці нових потенційних протигрибкових «препаратів-кандидатів» з високою ефективністю та вибірковістю щодо різних штамів грибів.

Аналізуючи результати вивчення протигрибкової активності нових 3-(2-

бромфеніл)-5-(алкілтіо)-4-*R*-1,2,4-триазолів, слід зазначити, що зі збільшенням алкільного замісника підвищується активність, яка суттєво не змінюється при введенні різних структурних фрагментів за четвертим положенням 1,2,4-триазолу [16]. Основним компонентом клітинної мембрани грибів є ергостерин. Він біологічно контролює плинність, асиметрію та цілісність мембран. Синтез ергостеролу може бути знижений через інгібування 14- α -деметилази, а також через відповідне накопичення 14-метильованих стеролів. Вони блокують 14- α -деметилування ланостеролу в ергостерол шляхом синтезу ергостеролу. Таким чином, припинення метилтрансферази оксидоскваленциклази та інших компонентів виробництва постсквалену. Ергостерол функціонує подібно до гормонів у клітинах грибів, стимулюючи ріст; азоли зрештою перешкоджають росту грибів [17]. Перспективною роботою є модифікація ряду нових похідних 1,2,4-триазолу на основі «Флуконазолу» з гідрофобними бічними ланцюгами, що містять селен [18]. Їх протигрибкову активність проти восьми патогенних для людини грибів оцінювали *in vitro* шляхом тестування мінімальних інгібіторних концентрацій (рис. 1). Результати показали, що майже всі випробувані сполуки виявилися більш ефективними проти всіх штамів грибів, ніж контрольний препарат флуконазол. Подальше дослідження механізму показало, що цільові сполуки мали інгібіторну активність щодо CYP51 грибків. Іншим прикладом застосування Селену у протигрибкових агентах є робота по синтезу нових аналогів 1,2,3-селенадіазолу зі скафолдом 1,2,4-триазолу за допомогою стратегії перестрибування на каркас [19] (рис. 2).

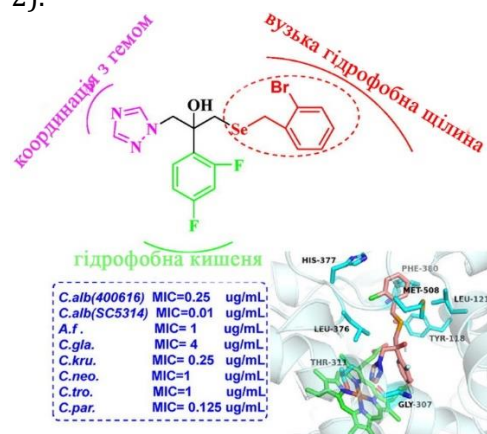


Рисунок 1. Протигрибкова активність нових похідних 1,2,4-триазолу з гідрофобними бічними ланцюгами, що містять селен

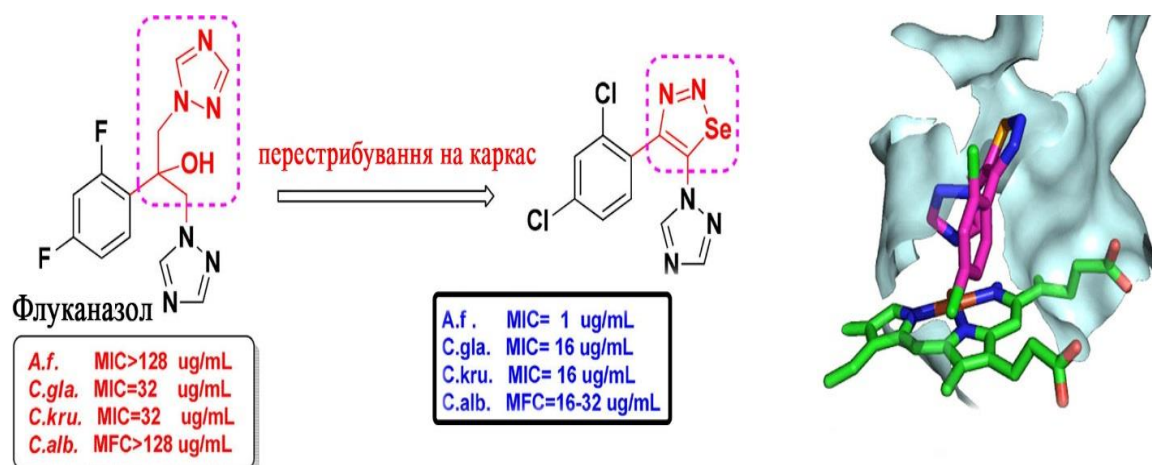


Рисунок 2. Синтез аналогів 1,2,3-селенадіазолу зі скафолдом 1,2,4-триазолу як протигрибкових агентів

Попередні результати протигрибкової активності показали, що новий клас сполук показав фунгістатичну та фунгіцидну дію широкого спектру. Репрезентативна сполука виявляє свою інгібіторну активність шляхом інгібування грибового ферменту ланостерол 14 α -деметилази (CYP51).

Продовження роботи по ефективній модифікації флуконазолу відображено в роботі по синтезу нових протигрибкових аналогів триазолу, що містять бічні ланцюги алкініл-метоксили [20] (рис. 3). Серед них сполуки показали протигрибкову дію широкого спектру проти семи патогенних для людини видів грибів, двох ізолятів *C. albicans*, стійких

до флуконазолу, і двох ізолятів *Candida auris*, стійких до багатьох лікарських засобів. Найбільш активна сполука (**16**) повністю інгібувала ріст *C. albicans* SC5314 при 16 мкг/мл протягом 24 годин, впливала на утворення біоплівки та руйнувала зрілу біоплівку при 64 мкг/мл. На основі SAR-аналізу встановлено, що ключовий фармакофор – 1,2,4-триазольне кільце, третинний спирт і 2,4-дифторфенільне кільце, пов'язане з двома атомами вуглецю. Щоб посилити взаємодію із залишками в каналі входу субстрату Cyp51, введення метоксильного лінкера призвело до двох серій похідних 1,2,4-триазолу з хорошою протигрибковою активністю.

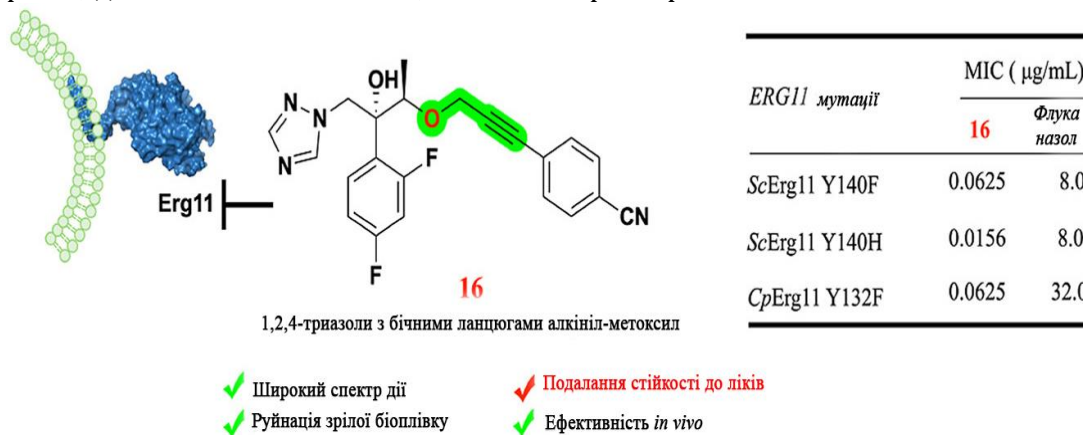


Рисунок 3. Нові протигрибкові 1,2,4-триазоли з бічними ланцюгами алкініл-метоксил

Привертає увагу робота по синтезу нових гібридних протигрибкових препаратів на основі флуконазолу та мебендазолу [21]. Зазначені сполуки були синтезовані за допомогою реакції відповідного оксирану та відповідного 2-меркаптобензімідазолу (рис. 4). SAR-Аналіз «лідер-сполук» шляхом спрощення залишку 5-бензоілбензімідазол-2-ілтію до бічного ланцюга бензімідазол-2-ілтію підвищила протигрибкову активність проти *Candida spp.* і *Cryptococcus*

neoformans. Дослідження молекулярного докінгу продемонструвало, що бензімідазол-2-ілтію фрагмент відповідає за потужну протигрибкову активність цих сполук. Значним успіхом в модифікації і отриманні нових протигрибкових препаратів за допомогою модифікації флуконазолу, є його об'єднання з фотоклітинами, що реагують на світло [22]. Сполука точно модулює ріст грибів, вірулентність, біосинтез ергостеролу та демонструє потужний

терапевтичний ефект, що реагує на світло *in vivo* (рис. 5). Дані сполуки розроблені шляхом оптичного контролю шляху біосинтезу грибкового ергостеролу за допомогою інгібіторів триазол ланостеролу 14 α -деметиلاзи (CYP51) у фотоклітині. Триазоли в фотоклітині повністю

захищали інгібування CYP51. Важливо, що екранована протигрибкова активність (MIC₈₀ = 64 мкг/мл) може бути ефективно відновлена (MIC₈₀ = 0,5–8 мкг/мл) за допомогою світлового опромінення.

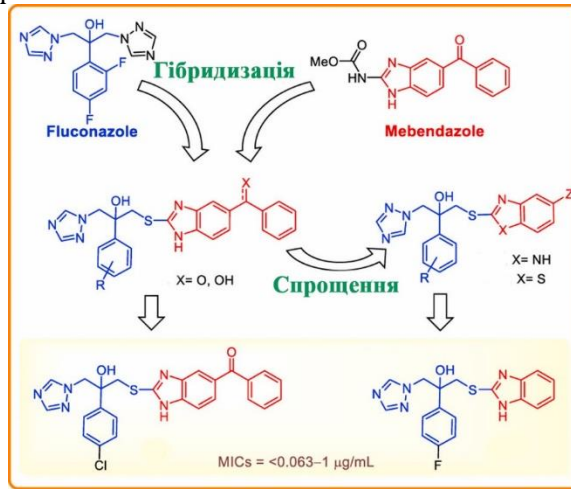


Рисунок 4. Нові гібридні протигрибкові засоби на основі флуконазолу і мебендазолу

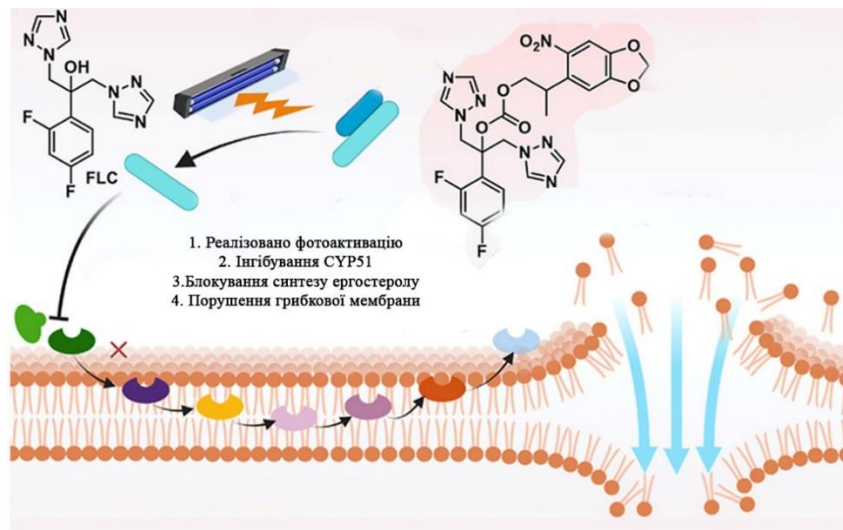


Рисунок 5. Нові протигрибкові препарати похідні 1,2,4-триазолу, що реагують на світло

Китайською групою вчених були синтезовано шість двозаміщених сполук Шиффа і охарактеризовані сучасними фізико-хімічними методами [23]. Було оцінено протигрибкову активність проти трьох грибів, і результати показали, що сполуки мають хорошу активність щодо гіберелісу пшениці зі значенням EC₅₀ = 15,89 і 16,99 мг/л відповідно. За результатом молекулярного докінгу найменшу енергію зв'язування становить - 8,33 ккал/моль (рис. 6).

Для розробки ефективного фунгіцидного агента нових похідних 1,2,4-триазолів Wu Wen-Neng та його командою [24] було розроблено ряд нових похідних 1,2,4-триазолів, що містять піперзінамідний фрагмент (рис. 7), синтезовано та оцінено їх

протигрибкову дію проти патогенних грибів м'якої гнилі, включаючи *Botryosphaeria dothidea*, *Phomopsis sp* і *Botrytis cinerea in vitro* методом отруйної пластини.

Індійськими вченими [25] розроблено та ефективно синтезовано нову серію біс-1,2,3- та 1,2,4-триазолів з використанням метилсаліцилату як потенційного протигрибкового агента (рис. 8). Більшість синтезованих сполук показали потужну протигрибкову дію із зоною інгібування 1,5–8,2 мм. На основі SAR-аналізу зроблено висновок, що введення пара-хлор- і бром-фенільних ароматичних груп до триазольного фрагмента може призвести до відмінної протигрибкової активності.

Коли замісники бензальдегіду є електрон-акцепторні групи, такі як -OH, -F і -Cl, відповідні основи Шиффа мають відносно сильну протигрибкову активність. Це може бути пов'язано з кон'югацією між неподіленою парою електронів на замісниках і бензольним кільцем, що зменшує щільність електронної хмари на кільці та делокалізацію, тим самим покращуючи його протигрибковий ефект.

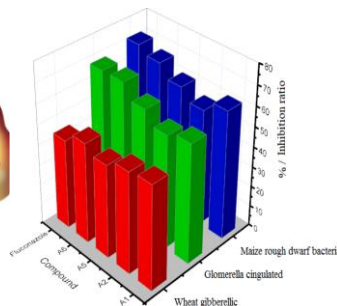
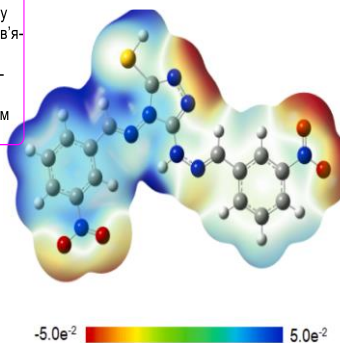
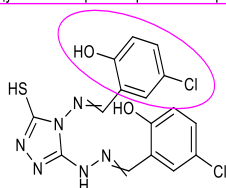
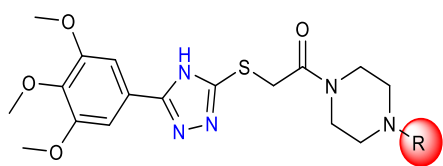


Рисунок 6. Протигрибкова активність *in vitro* похідних 4-аміно-3-гідразино-5-меркапто-1,2,4-триазолу



Результати аналізу SAR показали, що менші алкільні групи-замісники (H або CH₃) або 4-піридину групи-замісника R можуть підвищити протигрибкову активність.

Ступінь інгібування 91,8% при концентрації 50 мкг/мл

R = H, CH₃, C₂H₅, CH(CH₃)₂, C₆H₅, CH₂C₆H₅, CO₂C(CH₃)₃, 4-піридин

Рисунок 7. Протигрибкова активність нових похідних 1,2,4-триазолу, що містять амідний фрагмент

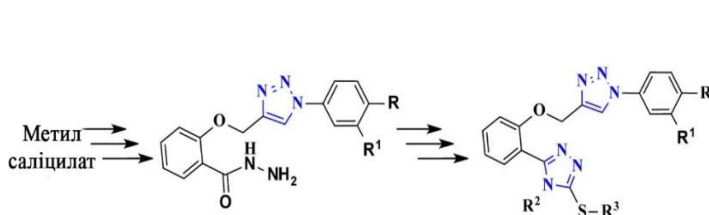


Рисунок 8. Синтез похідних біс-(1,2,3- та 1,2,4)-триазолу як потенційних протигрибкових засобів

Нестандартним підходом групою китайських вчених представлено у роботі [26] по синтезу нових похідних флавоноїдів, що містять 1,2,4-триазоло[4,3-а]піридин як потенційні протигрибкові засоби (рис. 9). Тести на біоактивність показали, що деякі цільові сполуки виявляють сильну протигрибкову активність проти *Botrytis cinerea* (*B. cinerea*), *Sclerotinia sclerotiorum* (*S. sclerotiorum*) і *Phomopsis sp.* Скануюча електронна мікроскопія (SEM) і експерименти з проростанням спор показали, що сполуки можуть не тільки викликати пошкодження міцелію, але й пригнічувати проростання спор. На основі SAR-аналізу виявлено, що кількість атомів Карбону в бромоалканах становить n = 3, сполуки, як правило, мають кращу протигрибкову активність, ніж сполуки з n = 4 атомами Карбону. Що стосується групи в

бензольному кільці, то активність сполук, коли електронодонорну групою, була вищою, ніж активність сполук з електроноакцепторною групою.

Серія з дев'яти нових похідних N-арил 2-[[5-(нафталін-1-ілметил)-4-феніл-4Н-1,2,4-триазол-3-іл]тіо]-N-фенілацетаміду (рис. 10) була отримана Le Trong Duc та його колегами [27]. Всі сполуки продемонстрували інгібуючу активність до фермент α-глюкозидази зі значеннями IC₅₀ в діапазоні від 0,11 ± 0,04 мкМ до 21,89 ± 1,28 мкМ і виявилися більш активними, ніж позитивний контроль Voglibose (IC₅₀ = 35,12 ± 1,69 мкМ). Сполука, що має 2-метильну групу в N-фенілацетамідній частині, є найпотужнішим інгібітором у цій серії похідних зі значенням IC₅₀ = 0,11 ± 0,04 мкМ.

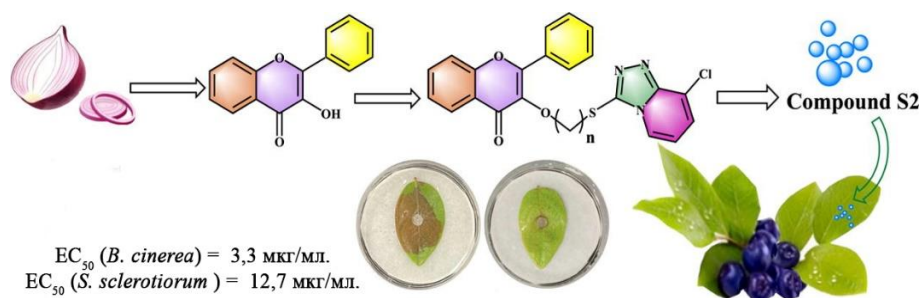
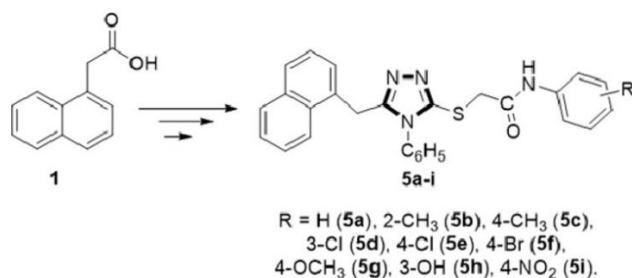


Рисунок 9. Нові похідні флавоноїдів, що містять 1,2,4-триазоло[4,3-а]піридин як потенційні протигрибкові засоби



Comp.	IC ₅₀ (μM)	Comp.	IC ₅₀ (μM)
3	15.11 ± 0.11	5f	5.90 ± 0.14
5a	21.89 ± 1.28	5g	0.33 ± 0.07
5b	0.11 ± 0.04	5h	0.19 ± 0.04
5c	8.68 ± 0.25	5i	4.56 ± 0.21
5d	7.71 ± 1.56	Voglibose	35.12 ± 1.69
5e	7.32 ± 0.98		

Рисунок 10. Синтез та інгібіторна активність α-глюкозидази деяких похідних ацетаміду, що містить 1,2,4-триазол

Групою вчених [28] було синтезовано 14 нових конденсованих S-β-D-глюкопіранозидів з 1,2,4-триазолом та встановлено їх протигрибкову активність щодо *Gibberella zeae*, *Botryosphaeria dothidea*, *Phomopsis sp.*, *Phytophthora infestans*, *Thanatephorus cucumeris*

(рис. 11). Результати біологічного аналізу показали, що більшість сполук виявляють протигрибкову активність зі значеннями EC₅₀ = 3,85 -4,98 мкг/мл порівняно з диметоморфом (6,06 мкг/мл).

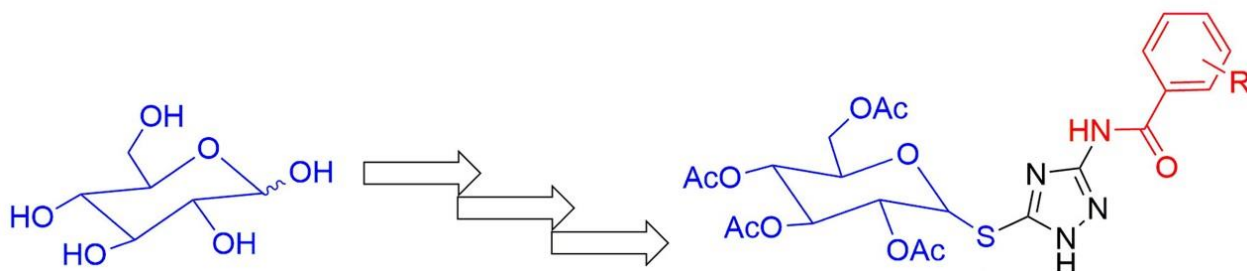


Рисунок 11. Синтез та біологічна активність нових S-β-D-глюкопіранозидних похідних 1,2,4-триазолу

Для виявлення протигрибкових сполук із широким спектром і стабільним метаболізмом розроблено та синтезовано ряд похідних 2-(бензо[*b*]тіофен-2-іл)-4-феніл-4,5-дигідрооксазолу (рис. 12) [29]. Сполуки показали відмінну протигрибкову дію широкого спектру проти *Candida albicans* зі значеннями MIC в діапазоні 0,03-0,5 мкг/мл, а

також проти *Cryptococcus neoformans* і *Aspergillus fumigatus* зі значеннями MIC в діапазоні 0,25-2 мкг/мл. Крім того, сполуки продемонстрували високу метаболічну стабільність у мікросомах печінки людини *in vitro* з періодом напіврозпаду 80,5 хв і 69,4 хв відповідно.

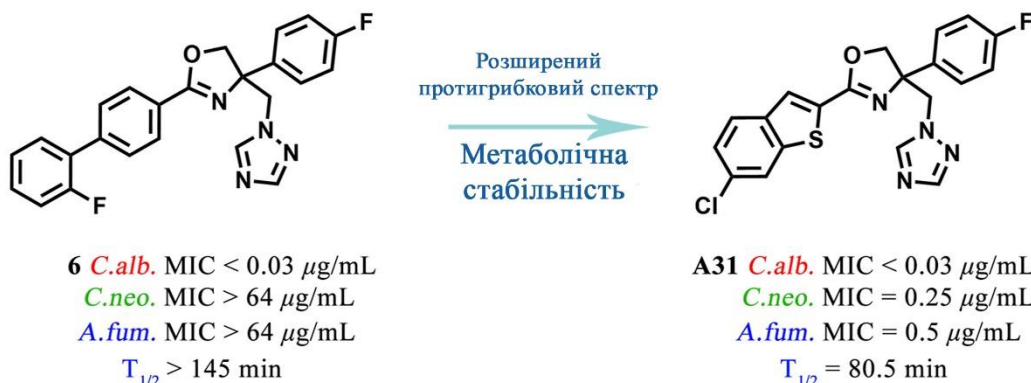


Рисунок 12. 2-(Бензо[*b*]тіофен-2-іл)-4-феніл-4,5-дигідрооксазолу з 1,2,4-триазолом як протигрибкові засоби широкого спектру дії

Оптимізація існуючих лікарських препаратів протигрибкової дії також є дуже актуальним напрямком. Так групою китайських вчених [30] було реалізовано енантіоселективне епоксидування α -заміщених вінілкетонів для створення ключових епоксидних проміжних продуктів

для синтезу різних триазолових протигрибкових агентів (рис. 13). Даний спосіб дозволив легко трансформувати оптично активні «Ізавуконазол®», «Ефінаконазол®» та інші потенційні протигрибкові засоби.

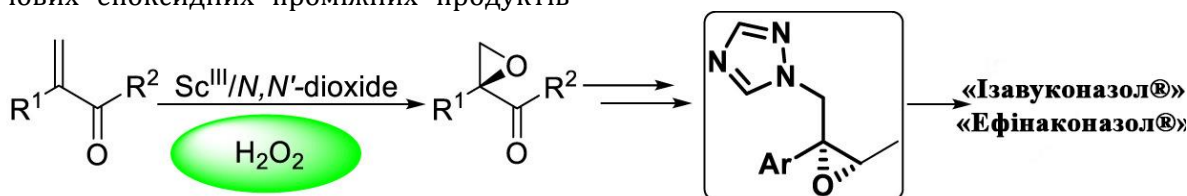


Рисунок 13. Асиметричне каталітичне епоксидування кінцевих енонів для синтезу триазолових протигрибкових агентів

Висновки

Незважаючи на те, що арсенал протигрибкових препаратів досить широко представлений, наявні в даний час хіміотерапевтичні засоби не відповідають зростаючим вимогам до лікування інфекції. Токсичність, резистентність до ліків і випадкова відсутність бажаної ефективності ліків викликають нагальну потребу в дослідженні та розробці нових протигрибкових ліків. Відповідно, проведений аналіз літературних джерел може надати

наступні стратегії щодо розширення сфери застосування «хімічних каркасів» як протигрибкових засобів:

1. Розробка нових хімічних речовин для селективної грибової мішені.
2. Перепрофілювання доступних препаратів як протигрибкових засобів.
3. Комбінована терапія.
4. Розробка гібридних протигрибкових агентів, що вражають дві або більше грибових мішеней.

Література

1. Маркетингові дослідження ринку протигрибкових лікарських засобів для місцевого застосування / Тихонов О. І., Фролова О. Є., Гудзенко О. П. та ін. // *Social pharmacy in health care*. 2016. Т. 2, № 2. С. 77–81. URL.: <https://doi.org/10.24959/sphhcj.16.38>
2. Optimization of methods of preparation of 4-((5-decylthio)-4-methyl-4h-1,2,4-triazol-3-yl)methyl)morpholine / Bushueva I. V. et al. // *Ukrainian Journal of Military Medicine*. 2023. Vol 4, No 4. P. 95-100. URL.: [https://doi.org/10.46847/ujmm.2023.4\(4\)-095](https://doi.org/10.46847/ujmm.2023.4(4)-095)
3. Development of industrial production technology with determination of the quality of a soft medicine «Vetmikoderm» for veterinary / Ogloblina M.

- V. et al. // *Farmatsevtichnyi Zhurnal*. 2023. No 6. P. 83-93. URL.: <https://doi.org/10.32352/0367-3057.6.23.06>
4. Karpun E. O., Parchenko V. V. Synthesis, physicochemical properties and antigypoxic activity of some S-derivatives of 4-alkyl-5-(((3-(pyridin-4-yl)-1H-1,2,4-triazol-5-yl)thio)methyl)-4H-1,2,4-triazole-3-thiol. *Farmatsevtichnyi Zhurnal*. 2020. No 6. P. 56-64. URL.: <https://doi.org/10.32352/0367-3057.6.20.06>
5. Bihdan O. A., Parchenko V. V. Synthesis and physical-chemical properties of some 5-(3-fluorophenyl)-4-methyl-1,2,4-triazole-3-thiol derivatives. *Farmatsevtichnyi Zhurnal*. 2018. No 6. P. 38-47. URL.: <https://doi.org/10.32352/0367-3057.2.17.05>

6. Коляденко В. Г., Короленко В. В., Бондур В. В. Протигрибкові засоби: сучасне та майбутнє. *Український журнал дерматології, венерології, косметології: Мікологія*. 2004. № 3. С.49-57.
7. Генеричні препарати та сучасні проблеми їх медичного застосування в дерматології // *Український журнал дерматології, венерології, косметології*. 2004. С.84-88.
8. Парченко В. В. Синтез, фізико-хімічні та біологічні властивості похідних 1,2,4-триазол-3-тіону, які містять ядро фурану : дис. ... к. фарм.н. : 15.00.02. Київ, 2006. 207 с.
9. Danilchenko, D. M., Parchenko, V. V. Antimicrobial activity of new 5-(furan-2-yl)-4-amino-1,2,4-triazole-3-thiol derivatives. *Zaporozhye Medical Journal*. 2017. Vol. 19, No 1. P. 105–107. URL.: doi.org/10.14739/2310-1210.2017.1.91735.
10. Bihdan, O. A., Parchenko, V. V. Some aspects of synthesis 3-(2-florphenyl)-6-R1-[1,2,4]triazol[3,4-b][1,3,4]thiadiazole and 3-(2-, 3-ftorphenyl)-6-R2-7H[1,2,4]triazolo[1,3,4]tiadiazines. *Research Journal of Pharmaceutical Biological and Chemical Sciences*. 2018. Vol. 9, No 3. P. 463–470.
11. Bihdan, O. A., Parchenko V. V. Physical-chemical properties of 5-(3-fluorophenyl)-4-amino-1,2,4-triazole-3-thiol S-derivatives. *Current Issues in Pharmacy and Medicine: Science and Practice*. 2017. Vol. 10, No 2. P. 135–140. URL.: doi.org/10.14739/2409-2932.2017.2.103517.
12. Karpun Y. O., Polishchuk N. M. Antimicrobial and antifungal activity of new 4-(5-((5-(alkylthio)-4-R-4H-1,2,4-triazole-3-yl)thio)-1H-1,2,4-triazole-3-yl)pyridines. *Current issues in pharmacy and medicine: science and practice*. 2020. Vol. 13, No 3. URL.: http://pharmed.zsmu.edu.ua/article/view/216204
13. Investigation of the antimicrobial and antifungal activities of some 1,2,4-triazole derivatives / Frolova Y. et al. // *Ceska a Slovenska Farmacie: Casopis Ceske Farmaceuticke Spolecnosti a Slovenske Farmaceuticke Spolecnosti*. 2022. 71(4). P. 151-160. PMID: 36208919.
14. Ogloblina, M. V., Bushueva, I. V., Parchenko, V. V. Modern approaches to studying the antimicrobial and antifungal activities of new 1,2,4-triazole derivatives. *Farmatsevtichnyi Zhurnal*. 2022. No 3. P. 94-102. URL.: <https://doi.org/10.32352/0367-3057.3.22.11>
15. Novel 1,2,4-Triazoles as Antifungal Agents / Zahra Kazeminejad et al. // *BioMed Research International*. 2022. Article ID 4584846. URL.: <https://doi.org/10.1155/2022/4584846>
16. Safonov A. A., Panasenko O. I. Synthesis, antimicrobial and antifungal activity of 3-(2-bromophenyl)-5-(alkylthio)-4-phenyl-4H-1,2,4-triazoles. *Current issues in pharmacy and medicine: science and practice*. 2022. Vol. 15, No 3. P. 35-40. URL.: <https://doi.org/10.14739/2409-2932.2022.3.264691>
17. Microwave-Assisted Synthesis And Antifungal Evaluation Of 1,2,4- Triazole Derivatives / Kankate, R. S. et al. // *Journal of pharmaceutical negative results*. 2023. Vol. 14, No. 2. P. 2294–2301. URL.: <https://doi.org/10.47750/pnr.2023.14.S02.268>
18. Design, synthesis and antifungal activities of novel triazole derivatives with selenium-containing hydrophobic side chains / Meng-Bi Guo et al. // *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*. 2022. Vol. 78. P. 129044. URL.: <https://doi.org/10.1016/j.bmcl.2022.129044>
19. Discovery of 1,2,3-selenadiazole analogues as antifungal agents using a scaffold hopping approach / Xu H. et al. // *Bioorganic Chemistry*. 2021. Vol. 115. P. 105182. URL.: <https://doi.org/10.1016/J.BIOORG.2021.105182>.
20. Novel antifungal triazoles with alkynyl-methoxyl side chains: Design, synthesis, and biological activity evaluation / Xie F. et al. // *European Journal of Medicinal Chemistry*. 2023. Vol. 257. P. 115506. URL.: <https://doi.org/10.1016/J.EJMECH.2023.115506>.
21. Design, synthesis and biological activity of hybrid antifungals derived from fluconazole and mebendazole / Ghobadi E. et al. // *European Journal of Medicinal Chemistry*. 2023. Vol. 249. P. 115146. URL.: <https://doi.org/10.1016/J.EJMECH.2023.115146>.
22. Controlling antifungal activity with light: Optical regulation of fungal ergosterol biosynthetic pathway with photo-responsive CYP51 inhibitors / Li Z. et al. // *Acta Pharmaceutica Sinica B*. 2023. Vol. 13, No. 7. P. 3080–3092. URL.: <https://doi.org/10.1016/J.APSB.2023.02.008>.
23. In vitro antifungal activities, molecular docking, and DFT studies of 4-amine-3-hydrazino-5-mercapto-1,2,4-triazole derivatives / Qi L. et al. // *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*. 2021. Vol. 40. P. 127902. URL.: <https://doi.org/10.1016/J.BMCL.2021.127902>.
24. Synthesis and antifungal activity of novel 1,2,4-triazole derivatives containing an amide moiety / Wu W. N. et al. // *Journal of Heterocyclic Chemistry*. 2020. Vol. 57, No. 3. P. 1379–1386. URL.: <https://doi.org/10.1002/JHET.3874>.
25. Design and synthesis, biological evaluation of bis-(1,2,3- and 1,2,4)-triazole derivatives as potential antimicrobial and antifungal agents / Bitla, S. et al. // *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*. 2021. Vol. 41. P. 128004. URL.: <https://doi.org/10.1016/J.BMCL.2021.128004>.
26. Novel flavonoid derivatives containing 1,2,4-triazolo[4,3-a]pyridine as potential antifungal agents: Design, synthesis, and biological evaluation / Gong, C. et al. // *Journal of Saudi Chemical Society*. 2024. Vol. 28, No. 2. P. 101797. URL.: <https://doi.org/10.1016/J.JSCS.2023.101797>.
27. Synthesis, structure and α -glucosidase inhibitor activity evaluation of some acetamide derivatives starting from 2-(naphthalen-1-yl) acetic acid, containing a 1,2,4-triazole / Le T. D. et al. // *Journal of Molecular Structure*. 2023. Vol. 1284. P. 135321. URL.: <https://doi.org/10.1016/J.MOLSTRUC.2023.135321>.
28. Synthesis and biological activities of novel S- β -D-glucopyranoside derivatives of 1,2,4-triazole / Chen, M. et al. // *Phosphorus, Sulfur, and Silicon and the Related Elements*. 2021. Vol. 196, No. 7. P. 679–684. URL.: <https://doi.org/10.1080/10426507.2021.1901704>.
29. Design, synthesis, and biological activity evaluation of 2-(benzo[b]thiophen-2-yl)-4-phenyl-4,5-

dihydrooxazole derivatives as broad-spectrum antifungal agents / Zhao L. *et al.* // *European Journal of Medicinal Chemistry*. 2022. Vol. 228. P. 113987. URL.: <https://doi.org/10.1016/J.EJMECH.2021.113987>.

30. Asymmetric Catalytic Epoxidation of Terminal Enones for the Synthesis of Triazole

References

1. Tikhonov, O. I., Frolova, O. Y., Gudzenko, O. P., & Barnatovych, S. V. (2016). Marketing research of antifungal drugs for local use. *Social'na farmaciâ v ohoroni zdorov'â*, 2(2), 77–81.

<https://doi.org/10.24959/sphhcj.16.38>

2. Bushueva, I. V., Ohloblina, M. V., Shmatenko, O. P., Martynyshyn, V. P., Hunchak, V. M., & Parchenko, V. V. (2023). Optyimizatsiia sposobiv oderzhannia 4-((5-detsyltio)-4-metyl-4n-1,2,4-tryazol-3-il)metyl) morfolinu. *Ukrainian Journal of Military Medicine*, 4(4), 95–100. [https://doi.org/10.46847/ujmm.2023.4\(4\)-095](https://doi.org/10.46847/ujmm.2023.4(4)-095)

3. Ogloblina, M. V., Bushueva, I. V., Martynyshyn, V. P., Parchenko, V. V., Soloviov, S. O., & Gladisheva, S. A. (2023). Development of industrial production technology with determination of the quality of a soft medicine «Vetmikoderm» for veterinary. *Farmatsevychnyi zhurnal*, (6), 83–93. <https://doi.org/10.32352/0367-3057.6.23.06>

4. Karpun, E. O., & Parchenko, V. V. (2020). Synthesis, physicochemical properties and antigypoxic activity of some S-derivatives of 4-alkyl-5-(((3-(pyridin-4-yl)-1H-1,2,4-triazol-5-yl)thio)methyl)-4H-1,2,4-triazole-3-thiol. *Farmatsevychnyi zhurnal*, (6), 56–64. <https://doi.org/10.32352/0367-3057.6.20.06>

5. Bihdan, O. A., & Parchenko, V. V. (2018). Synthesis and physical-chemical properties of some 5-(3-fluorophenyl)-4-methyl-1,2,4-triazole-3-thiol derivatives. *Farmatsevychnyi zhurnal*, (2), 38–47. <https://doi.org/10.32352/0367-3057.2.17.05>

6. Koliadenko, V. H., Korolenko, V. V. & Bondur, V. V. (2004) Protyhrybkovi zasoby: suchasne ta maibutnie. *Ukrainskyi zhurnal dermatolohii, venerolohii, kosmetolohii: Mikolohiia*, 3, 49–57.

7. Henerychni preparaty ta suchasni problemy yikh medychnoho zastosuvannia v dermatolohii. *Ukrainskyi zhurnal dermatolohii, venerolohii, kosmetolohii*. 2004, 84–88.

8. Parchenko, V. V. (2006). Syntez, fizyko-khimichni ta biolohichni vlastyvoli pokhidnykh 1,2,4-tryazol-3-tionu, yaki mistiat yadro furanu [Neopubl. dys. kand. farmatsevt. nauk].

9. Danilchenko, D. M., & Parchenko, V. V. (2017). Antimicrobial activity of new 5-(furan-2-yl)-4-amino-1,2,4-triazole-3-thiol derivatives. *Zaporozhye Medical Journal*, (1). <https://doi.org/10.14739/2310-1210.2017.1.91735>

10. Bihdan, O. A., & Parchenko, V. V. (2018). Some aspects of synthesis 3-(2-florphenyl)-6-R1-[1,2,4]triazol[3,4-b][1,3,4]thiadiazole and 3-(2-, 3-florphenyl)-6-R2-7H[1,2,4]triazolo[1,3,4]tiadiazines. *Research Journal of Pharmaceutical Biological and Chemical Sciences* 9 (3), 463–470.

11. Bihdan, O. A., & Parchenko, V. V. (2017). Physical-chemical properties of 5-(3-fluorophenyl)-4-

antifungal Agents / He Q. *et al.* // *Organic Letters*. 2021. Vol. 23, No. 17. P. 6961–6966. URL.: https://doi.org/10.1021/ACS.ORGLETT.1C02588/SUPPL_FILE/OL1C02588_SI_001.PDF.

amino-1,2,4-triazole-3-thiol s-derivatives. *Current issues in pharmacy and medicine: science and practice*, (2). <https://doi.org/10.14739/2409-2932.2017.2.103517>

12. Karpun, Y. O., & Polishchuk, N. M. (2020). Antimicrobial and antifungal activity of new 4-(5-((alkylthio)-4-R-4H-1,2,4-triazole-3-yl)thio)-1H-1,2,4-triazole-3-yl)pyridines. *Current issues in pharmacy and medicine: science and practice*, 13 (3). URL.: <http://pharmed.zsmu.edu.ua/article/view/216204>

13. Frolova, Y., Kaplaushenko, A., Yurii S, Romanina, D, & Morozova, L. (2022). Investigation of the antimicrobial and antifungal activities of some 1,2,4-triazole derivative. *Ceska a Slovenska Farmacie: Casopis Ceske Farmaceuticke Spolecnosti a Slovenske Farmaceuticke Spolecnost*, 71 (4), 151-160. PMID: 36208919.

14. Ogloblina, M. V., Bushueva, I. V., & Parchenko, V. V. (2022). Modern approaches to studying the antimicrobial and antifungal activities of new 1,2,4-triazole derivatives. *Farmatsevychnyi Zhurnal*, 3, 94–102. <https://doi.org/10.32352/0367-3057.3.22.11>

15. Kazeminejad, Z., Marzi, M., Shiroudi, A., Kouhpayeh, S. A., Farjam, M., & Zarenezhad, E. (2022). Novel 1, 2, 4-Triazoles as Antifungal Agents. *BioMed Research International*, 2022, 1–39. <https://doi.org/10.1155/2022/4584846>

16. Safonov, A. A., & Panasenko, O. I. (2022). Synthesis, antimicrobial and antifungal activity of 3-(2-bromophenyl)-5-(alkylthio)-4-phenyl-4H-1,2,4-triazoles. *Current issues in pharmacy and medicine: science and practice*, 15(3), 235–240. <https://doi.org/10.14739/2409-2932.2022.3.264691>

17. Microwave-Assisted Synthesis And Antifungal Evaluation Of 1,2,4- Triazole Derivatives. (2023). *Journal of Pharmaceutical Negative Results*, 2294–2301.

<https://doi.org/10.47750/pnr.2023.14.S02.268>

18. Guo, M.-b., Yan, Z.-z., Wang, X., Xu, H., Guo, C., Hou, Z., & Gong, P. (2022). Design, synthesis and antifungal activities of novel triazole derivatives with selenium-containing hydrophobic side chains. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, 129044. <https://doi.org/10.1016/j.bmcl.2022.129044>

19. Xu, H., Cao, C., Wang, X., Guo, M.-b., Yan, Z.-z., An, R., Zhang, R., Dong, E.-h., Mou, Y.-h., Hou, Z., & Guo, C. (2021). Discovery of 1,2,3-selenadiazole analogues as antifungal agents using a scaffold hopping approach. *Bioorganic Chemistry*, 115, 105182. <https://doi.org/10.1016/j.bioorg.2021.105182>

20. Xie, F., Hao, Y., Li, L., Wang, R., Bao, J., Chi, X., Monk, B. C., Wang, T., Yu, S., Jin, Y., Zhang, D., Ni, T., & Yan, L. (2023). Novel antifungal triazoles with alkynyl-methoxyl side chains: Design, synthesis, and biological activity evaluation. *European Journal of Medicinal*

- Chemistry, 115506. <https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2023.115506>
21. Ghobadi, E., Hashemi, S. M., Fakhim, H., Hosseini-Khah, Z., Badali, H., & Emami, S. (2023). Design, synthesis and biological activity of hybrid antifungals derived from fluconazole and mebendazole. *European journal of medicinal chemistry*, 249, 115146. <https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2023.115146>
22. Li, Z., Liu, N., Yang, W., Tu, J., Huang, Y., Wang, W., & Sheng, C. (2023). Controlling antifungal activity with light: Optical regulation of fungal ergosterol biosynthetic pathway with photo-responsive CYP51 inhibitors. *Acta Pharmaceutica Sinica B*. <https://doi.org/10.1016/j.apsb.2023.02.008>
23. Qi, L., Li, M.-C., Bai, J.-C., Ren, Y.-H., & Ma, H.-X. (2021). In vitro antifungal activities, molecular docking, and DFT studies of 4-amine-3-hydrazino-5-mercapto-1,2,4-triazole derivatives. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, 40, 127902. <https://doi.org/10.1016/j.bmcl.2021.127902>
24. Wu, W., Jiang, Y., Fei, Q., Du, H., & Yang, M. (2019). Synthesis and antifungal activity of novel 1,2,4-triazole derivatives containing an amide moiety. *Journal of Heterocyclic Chemistry*, 57(3), 1379–1386. <https://doi.org/10.1002/jhet.3874>
25. Bitla, S., Gayatri, A. A., Puchakayala, M. R., Kumar Bhukya, V., Vannada, J., Dhanavath, R., Kuthati, B., Kothula, D., Sagurthi, S. R., & Atcha, K. R. (2021). Design and synthesis, biological evaluation of bis-(1,2,3- and 1,2,4)-triazole derivatives as potential antimicrobial and antifungal agents. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, 41, 128004. <https://doi.org/10.1016/j.bmcl.2021.128004>
26. Gong, C., Zhou, Y., Zhou, Q., Meng, K., Sun, Z., Zeng, W., Qin, Y., Luo, X., & Xue, W. (2023). Novel flavonoid derivatives containing 1,2,4-triazolo[4,3-a]pyridine as potential antifungal agents: design, synthesis, and biological evaluation. *Journal of Saudi Chemical Society*, 101797. <https://doi.org/10.1016/j.jscs.2023.101797>
27. Le, T. D., Nguyen, T. C., Bui, T. M. N., Hoang, T. K. D., Vu, Q. T., Pham, C. T., Dinh, C. P., Alhaji, J. A., & Van Meervelt, L. (2023). Synthesis, structure and α -glucosidase inhibitor activity evaluation of some acetamide derivatives starting from 2-(naphthalen-1-yl) acetic acid, containing a 1,2,4-triazole. *Journal of Molecular Structure*, 135321. <https://doi.org/10.1016/j.molstruc.2023.135321>
28. Chen, M., Lu, D., Zhang, X., Chen, M., Dong, C., Wang, X., Wu, W., Zhang, G., & Luo, H. (2021). Synthesis and biological activities of novel S- β -D-glucopyranoside derivatives of 1,2,4-triazole. *Phosphorus, Sulfur, and Silicon and the Related Elements*, 196(7), 679–684. <https://doi.org/10.1080/10426507.2021.1901704>
29. Zhao, L., Sun, Y., Yin, W., Tian, L., Sun, N., Zheng, Y., Zhang, C., Zhao, S., Su, X., Zhao, D., & Cheng, M. (2022). Design, synthesis, and biological activity evaluation of 2-(benzo[b]thiophen-2-yl)-4-phenyl-4,5-dihydrooxazole derivatives as broad-spectrum antifungal agents. *European journal of medicinal chemistry*, 228, 113987. <https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2021.113987>
30. He, Q., Zhang, D., Zhang, F., Liu, X., & Feng, X. (2021). Asymmetric Catalytic Epoxidation of Terminal Enones for the Synthesis of Triazole Antifungal Agents. *Organic letters*, 23(17), 6961–6966. <https://doi.org/10.1021/acs.orglett.1c02588>

NEW 1,2,4-TRIAZOLE DERIVATIVES AS ANTIFUNGAL AGENTS (LITERATURE REVIEW)

R.L. Prytula¹, O.P. Shmatenko², I.V. Bushueva³, V.V. Parchenko³,
O.K. Yerenko³, D.V. Drozdov³

¹National Military Medical Clinical Center «Main Military Clinical Hospital», Kyiv, Ukraine

²Ukrainian Military Medical Academy, Kyiv, Ukraine

³Zaporizhzhia State Medical and Pharmaceutical University, Zaporozhye, Ukraine

Purpose: to systematize the scientific literature data on the antifungal activity of 1,2,4-triazole derivatives and, based on a systematic analysis of scientific sources, to identify the most promising area for further research.

Materials and methods. We conducted an information search of scientific sources describing the antifungal activity of 1,2,4-triazole derivatives, analyzed the data of scientific sources to determine the spectrum of antifungal activity of 1,2,4-triazole derivatives, their mechanisms of action, as well as the scope of their application, and applied the bibliosemantic method (study and analysis of terminology, concepts and categories used in the scientific literature to describe the antifungal activity of 1,2,4-triazole derivatives), the systematic method (study of the antifungal activity of 1,2,4-triazole derivatives as an integral system, taking into account the interrelationships between its various elements), the descriptive method (description and systematization of data on the antifungal activity of 1,2,4-triazole derivatives), and the generalization of the study results and formulation of conclusions. The research materials used were scientific articles, monographs, patents, and dissertations containing information on the antifungal activity of 1,2,4-triazole derivatives and their applications.

Conclusions. 1,2,4-triazole derivatives are a promising class of antifungal compounds. Further research in this area may lead to the development of new effective antifungal drugs. Toxicity, drug resistance, and occasional lack of desired drug efficacy create an urgent need for research and development of new antifungal drugs. Accordingly, the analysis of literary sources can provide the following strategies for expanding the scope of application of "chemical frameworks" as antifungal agents: development of new chemicals for selective fungal targeting; repurposing

available drugs as antifungal agents; combined therapy; development of hybrid antifungal agents affecting two or more fungal targets.

Key words: 1,2,4-triazole, antifungal effect, structure-activity relationship, biological activity, drugs.

Конфлікт інтересів: відсутній.

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

Інформація про авторів:

Притула Руслан Леонідович^{A,C,D} - канд. фарм. наук, доцент, заступник начальника Національного військово-медичного клінічного центру «Головний військовий клінічний госпіталь» з медичного постачання, м. Київ, Україна. <https://orcid.org/0000-0001-6588-5688>.

Шматенко Олександр Петрович^{C,E} - доктор фармацевтичних наук, професор, начальник кафедри військової фармації Української військово-медичної академії, м. Київ, Україна. <https://orcid.org/0000-0002-6145-460X>.

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

Парченко Володимир Володимирович^F - доктор фармацевтичних наук, професор кафедри природничих дисциплін для іноземних студентів та токсикологічної хімії Запорізького державного медико-фармацевтичного університету, м. Запоріжжя, Україна. <https://orcid.org/0000-0002-2283-1695>.

Єренко Олена Костянтинівна^{D,E} - кандидат фармацевтичних наук, старший викладач ЗВО кафедри управління і економіки фармації та фармацевтичної технології Запорізький державний медико-фармацевтичний університет. <https://orcid.org/0000-0003-1502-6281>.

Дроздов Дмитро Вікторович^{C,E} - кандидат фармацевтичних наук, доцент, професор кафедри військової фармації Української військово-медичної академії, м. Київ, Україна. <https://orcid.org/0000-0002-7769-750X>.

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:

Prytula Ruslan Leonidovych^{A,C,D} - colonel of the medical service, PhD, associate professor, deputy head of the National Military Medical Clinical Center "Main Military Clinical Hospital" for medical supply, Kyiv, Ukraine. <https://orcid.org/0000-0001-6588-5688>

Shmatenko Oleksandr Petrovych^{C,E} - doctor of pharmaceutical sciences, professor, head of the Department of Military Pharmacy of the Ukrainian Military Medical Academy, Kyiv, Ukraine. <https://orcid.org/0000-0002-6145-460X>.

Bushuyeva Inna Volodymyrivna^{B,C} - 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, Ukraine. <https://orcid.org/0000-0002-5336-3900>.

Parchenko Volodymyr Volodymyrovych^F - doctor of pharmaceutical sciences, professor of the department of natural sciences for foreign students and toxicological chemistry of the Zaporizhia State Medical and Pharmaceutical University, Zaporizhia, Ukraine. <https://orcid.org/0000-0002-2283-1695>

Yerenco Olena Konstantinivna^{D,E} - Ph.D., senior lecturer of the Department of Management and Economy of Pharmacy and Pharmaceutical Technology of the Zaporizhia State Medical and Pharmaceutical University, Zaporizhia, Ukraine. <https://orcid.org/0000-0003-1502-6281>

Drozhdov Dmytro Viktorovych^{C,E} - candidate of pharmaceutical sciences, Associate Professor, Professor of the Department of Military Pharmacy, Ukrainian Military Medical Academy, Kyiv, Ukraine. <https://orcid.org/0000-0002-7769-750X>.

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: Князів Острозьких 45/1, буд. 33, м. Київ 01015

