

УДК 615.31:547.792]:616.36-08

А. М. РУДЬ, аспірант, А. Г. КАПЛАУШЕНКО, д-р фарм. наук, доцент,
Є. С. ПРУГЛО, канд. фарм. наук, доцент, Ю. С. ФРОЛОВА, здобувач
Запорізький державний медичний університет

**ГЕПАТОПРОТЕКТОРНА АКТИВНІСТЬ ПОХІДНИХ
1,2,4-ТРИАЗОЛ-3-ТІОНУ, ЯКІ МІСТЯТЬ ЗА C₅-АТОМОМ ВУГЛЕЦЮ
ГІДРОКСИ(ФЕНІЛ)МЕТИЛЬНИЙ ЗАМІСНИК**

Ключові слова: похідні 1,2,4-триазолу, гепатопротекторна активність,
тетрахлорметан, аланінамінотрансфераза, аспаргатамінотрансфераза

A. M. RUD', A. G. KAPLAUSHENKO, E. S. PRUGLO, Yu. S. FROLOVA
Zaporizhzhia State Medical University

**HEPATOPROTECTIVE ACTIVITY OF 1,2,4-TRIAZOLE-3-THIONE DERIVATIVES,
WHICH CONTAINS ON C₅-ATOMIC CARBON HYDROXY(PHENYL)METHYL
DEPENDENT**

Key words: 1,2,4-triazole derivatives, hepatoprotective activity, carbontetrachloride, Alanine
Aminotransferase, Aspartate Aminotransferase

Актуальність створення лікарських засобів із високою ефективністю та низькою вартістю для профілактики і лікування захворювань гепатобіліарної системи є беззаперечною, оскільки, незважаючи на незчисленні дослідження та пошук нових речовин, здатних коригувати печінковий гомеостаз, відсутні ефективні вітчизняні гепатопротектори [3, 4, 6].

Варто зазначити, що є низка робіт, в яких досліджували гепатопротекторну дію похідних 1,2,4-триазолу та виявили високі показники їхньої гепатозахисної активності [4, 9, 10]. Тому пошук гепатопротекторів у ряду похідних 1,2,4-триазолу має не лише теоретичну, а й практичну значимість.

Мета досліджень – випробування вперше синтезованих похідних 1,2,4-триазол-3-тіону, які містять за C₅-атомом вуглецю замісник, за умов тетрахлорметанового гепатиту.

Матеріали та методи дослідження

Як об'єкт досліджень використано похідні 1,2,4-триазолу (табл. 1), будову яких підтверджено фізико-хімічними методами.

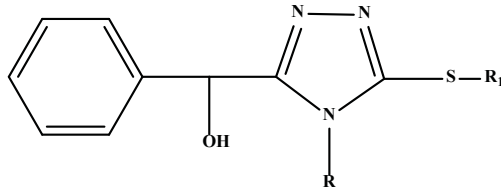
Температуру плавлення визначили капілярним способом (2.2.14) на приладі ПТП (М). Елементний склад сполук встановлювали на елементному аналізаторі Elementar Vario L cube (CHNS) (стандарт – сульфаніламід).

ІЧ-спектри на таблетках калію броміду записували на спектрофотометрі Record 200 в ділянці 4 000–5 000 см⁻¹. ¹H-ПМР-спектри сполук за допомогою спектрометра Varian Mercury VX-200, розчинник – DMSO-d₆, внутрішній стандарт – тетраметилсилан (TMS).

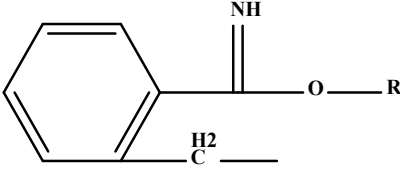
Індивідуальність синтезованих сполук підтверджено тонкошаровою та рідинною хроматографією. Хромато-мас-спектральні дослідження здійснювали на рідинному хроматографі Agilent 1260 Infinity HPLC з обладнаним мас-спектрометром Agilent 6120 (іонізація в електроспреї (ESI)).

Для моделювання токсичного гепатиту було використано гепатотоксичний ксенобіотик – тетрахлорметан.

Похідні 1,2,4-триазолу



№ з/п	Сполука	R	R ₁
1	1a	CH ₃	H
2	1b	C ₂ H ₅	H
3	1c	C ₆ H ₅	H
4	2a	CH ₃	CH ₂ -CN
5	2b	CH ₃	CH ₂ -C ₇ H ₄ N
6	2c	C ₂ H ₅	CH ₂ -CN
7	2d	C ₂ H ₅	CH ₂ -C ₂ H ₂ N
8	2e	C ₂ H ₅	CH ₂ -C ₇ H ₄ N
9	2f	C ₆ H ₅	CH ₂ -C ₇ H ₄ N
10	3a	CH ₃	CH ₂ -COOH
11	3b	CH ₃	CH ₂ -C ₆ H ₄ COOH-2
12	3c	C ₆ H ₅	CH ₂ -COOH
13	3d	C ₆ H ₅	CH ₂ -C ₆ H ₄ COOH-3
14	4a	CH ₃	CH ₂ -COOC ₂ H ₅
15	4b	CH ₃	CH ₂ -COOC ₄ H ₉
16	4c	C ₂ H ₅	CH ₂ -COOC ₃ H ₇
17	4d	C ₆ H ₅	CH ₂ -C ₆ H ₄ COOCH ₃ -3
18	5a	CH ₃	CH ₂ -COONHCH ₃
19	5b	CH ₃	CH ₂ -COOK
20	5c	CH ₃	CH ₂ -COOC ₅ H ₁₂ N
21	5d	CH ₃	CH ₂ -COOC ₄ H ₁₀ NO
22	5e	CH ₃	CH ₂ -C ₆ H ₄ COOC ₅ H ₁₂ N-3
23	5f	C ₂ H ₅	CH ₂ -C ₆ H ₄ COONa-3
24	5g	C ₂ H ₅	CH ₂ -COOC ₅ H ₁₂ N
25	5h	C ₂ H ₅	CH ₂ -C ₆ H ₄ COOK-3
26	6a	CH ₃	-CH ₂ -C(O)-NH-NH ₂
27	6b	C ₂ H ₅	-CH ₂ -C(O)-NH-NH ₂
28	6c	C ₆ H ₇	-CH ₂ -C(O)-NH-NH ₂

№ з/п	Сполука	R	R ₁
29	7a	C ₆ H ₅	COOC ₅ H ₁₂ N
30	7b	C ₆ H ₅	COOC ₄ H ₁₀ NO
31	7c	C ₆ H ₅	C ₆ H ₄ COOC ₅ H ₁₂ N-3
			
32	8a	CH ₃	C ₃ H ₇
33	8b	CH ₃	C ₄ H ₉
34	8c	CH ₃	C ₅ H ₁₁

Для відтворення гострого токсичного ураження печінки тетрахлорметан вводили у вигляді 50%-го олійного розчину щурам – 1 мл на 100 г маси тіла щура внутрішньошлунково. Речовини і препарат порівняння вводили за 1 год до і через 2 год після введення отрути [1–2, 5, 7].

Вивчення біохімічних показників стану печінки здійснювали через 24 год після останнього введення тетрахлорметану. За цієї модельної патології печінки спостерігають загибель тварин, тому одним із критеріїв гепатопротекторного ефекту був відсоток виживання тварин.

Здатність досліджуваних сполук до відновлення цілісності мембран гепатоцитів визначали за антицитолітичною дією (зниження активності аланінамінотрансферази (АлАТ), аспаратамінотрансферази (АсАТ)).

Активність АлАТ та АсАТ визначали за допомогою діагностичних наборів фірми Cormay.

Одержані дані оброблено статистично за допомогою стандартного пакета програм Microsoft Office 2010. Для незалежних вибірок розрахована середня арифметична – *M*, стандартна помилка середньої арифметичної – *m*, а рівень статистичної значущості відмінностей результатів досліджень – за допомогою t-критерію Стьюдента для незалежних вибірок. Зроблено кореляційний аналіз залежності показників рівня АлАТ та АсАТ за умов застосування похідних 1,2,4-триазолу за допомогою коефіцієнта кореляції Пірсона – *r* [8].

Результати дослідження та обговорення

За результатами дослідження було встановлено, що серед 43 досліджуваних сполук 5 здатні підтримувати виживання на рівні 85,71% (сполуки **2a**, **2c**, **3d**, **6c**, **8c**), тоді як ведення референт-препарату тіотриазоліну призводило до виживаності на рівні 42,86–57,14% (табл. 2).

Показники виживаності та цитолітичних ферментів у щурів із токсичним гепатитом за умов застосування похідних 1,2,4-триазолу ($n = 7$)

№ з/п	Група/Сполука	Кількість тварин, що вижили	Показник, $M \pm m$		
			Виживаність, % ($n = 7$)	АлАТ, ммоль/год·л	АсАТ, ммоль/год·л
1	Контрольна патологія	3	42,86 ± 20,20	11,19 ± 0,92	9,82 ± 1,20
2	Тіотриазолін	4	57,14 ± 20,20	5,74 ± 0,49*	4,30 ± 0,66
3	1a	5	71,43 ± 18,44	9,61 ± 4,57	9,68 ± 1,38
4	1b	5	71,43 ± 18,44	5,00 ± 1,02*	9,88 ± 1,17
5	1c	1	14,29 ± 14,29	7,86 ± 0	11,68 ± 0
6	2a	6	85,71 ± 14,29	7,77 ± 1,31	8,01 ± 1,43
7	2b	2	28,57 ± 18,44	4,49 ± 1,80	8,84 ± 1,35
8	2c	6	85,71 ± 14,29	7,46 ± 1,91*	6,45 ± 1,43
9	2d	5	57,14 ± 20,20	7,57 ± 1,36	6,03 ± 0,36
10	2e	3	42,86 ± 20,20	5,46 ± 0,65*	10,91 ± 2,10
11	2f	3	42,86 ± 20,20	9,09 ± 1,41	8,00 ± 0,42
12	Контрольна патологія	3	42,86 ± 20,20	10,17 ± 1,21	9,11 ± 0,62
13	Тіотриазолін	4	57,14 ± 20,20	5,18 ± 0,55	5,58 ± 0,75
14	3a	1	14,29 ± 14,29	11,86 ± 0	3,66 ± 0
15	3b	5	71,43 ± 18,44	8,69 ± 2,17	8,22 ± 1,46
16	3c	3	42,86 ± 20,20	7,58 ± 1,42	8,27 ± 2,05
17	3d	6	85,71 ± 14,29	6,59 ± 0,74	8,24 ± 1,11
18	4a	0	0 ± 0	–	–
19	4b	1	14,29 ± 14,29	11,92 ± 0	9,03 ± 0
20	4c	3	42,86 ± 20,20	8,95 ± 0,62	8,35 ± 2,09
21	4d	3	42,86 ± 20,20	7,32 ± 1,10	6,46 ± 1,21
22	Контрольна патологія	2	28,57 ± 18,44	11,38 ± 0,75	10,77 ± 0,10
23	Тіотриазолін	3	42,86 ± 20,20	3,67 ± 0,73	6,22 ± 1,23
24	5a	2	28,57 ± 18,44	5,12 ± 0,41	4,23 ± 0,28
25	5b	2	28,57 ± 18,44	9,52 ± 1,70	5,20 ± 0,73
26	5c	4	57,14 ± 20,20	10,17 ± 1,42	4,24 ± 0,64
27	5d	2	28,57 ± 18,44	4,97 ± 1,89	9,86 ± 3,82
28	5e	2	28,57 ± 18,44	11,66 ± 1,17	9,52 ± 3,66
29	5f	2	28,57 ± 18,44	10,33 ± 1,89	7,81 ± 1,47
30	5g	1	14,29 ± 14,29	10,8 ± 0	7,16 ± 0
31	5h	4	57,14 ± 20,20	4,27 ± 0,51	4,16 ± 0,32
32	Контрольна патологія	3	42,86 ± 20,20	9,52 ± 1,29	10,71 ± 0,39
33	Тіотриазолін	4	57,14 ± 20,20	4,49 ± 0,62	5,73 ± 0,39
34	6a	3	42,86 ± 20,20	9,19 ± 3,09	6,10 ± 0,79
35	6b	4	57,14 ± 20,20	9,16 ± 1,36	8,25 ± 2,06
36	6c	6	87,71 ± 14,29	9,45 ± 1,14	7,15 ± 1,54
37	7a	3	42,86 ± 20,20	9,15 ± 2,46	7,52 ± 2,48
38	7b	3	42,86 ± 20,20	6,65 ± 1,10	8,25 ± 1,87
39	7c	2	28,57 ± 18,44	5,99 ± 0,39	3,55 ± 0,41
40	Контрольна патологія	2	28,57 ± 18,44	11,08 ± 0,45	9,15 ± 0,44
41	Тіотриазолін	4	57,14 ± 20,20	5,02 ± 0,77	4,97 ± 0,40
42	8a	3	42,80 ± 20,20	11,52 ± 1,45	6,14 ± 0,41
43	8b	2	28,57 ± 18,44	9,65 ± 1,95	9,74 ± 1,78
44	8c	6	85,71 ± 14,29	6,97 ± 0,60	9,78 ± 1,28

Примітка: * – значення статистично значиме відносно контрольної групи ($p < 0,05$); n – вибірка сукупність дослідної групи тварин.

Слід зазначити, що тіотриазолін знижує рівень аланінаспартатамінотрансферази на 61,81%, а аспартатамінотрансферази на 51,21%.

Таким чином, серед досліджуваних речовин найефективнішою слід вважати сполуку **2c**, яка сприяла виживанню 85,71% дослідних тварин та зниженню рівня АлАТ на 33,33%, АсАТ – на 34,33% відповідно. При цьому спостерігали дуже слабку зворотну залежність вищезазначених показників ($r = -0,31$).

Звертають на себе увагу дані показників сполуки **2a**, яка підтримувала виживання досліджених тварин на рівні 85,71% та знижувала рівень АлАТ на 30,58%, АсАТ – на 18,47%. При цьому відзначали досить високу пряму залежність рівня АлАТ від АсАТ ($r = 0,79$), яка описується функцією $y = 1,29 + 0,865 x$, що розрахована методом найменших квадратів (рисунок, *a*). Що ж стосується референс-препарату тіотриазоліну, то відзначали середню пряму залежність рівня АлАТ від АсАТ ($r = 0,615$), яка описується функцією $y = 0,755 - 0,018 x$ (рисунок, *б*).

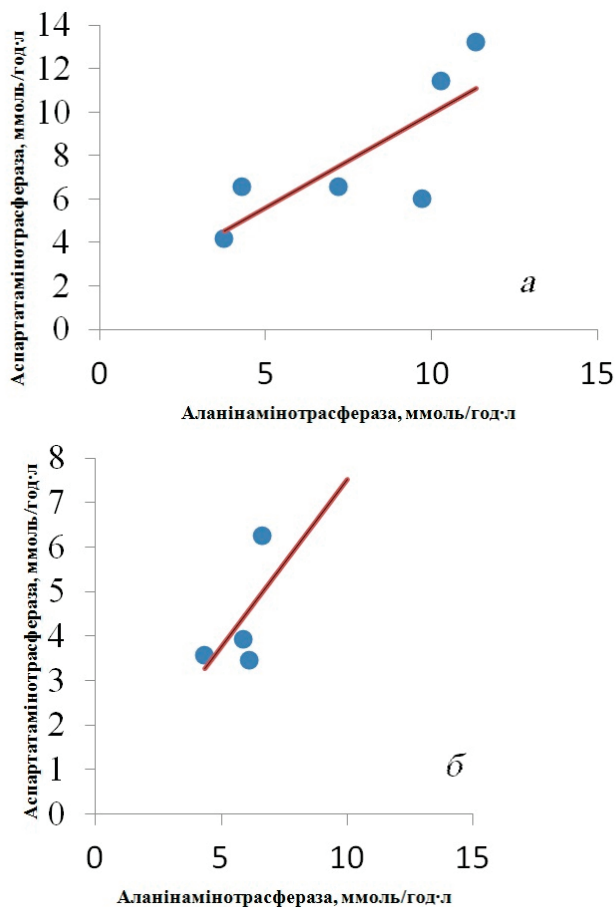


Рис. Залежність рівня АлАт від АсАТ для РАН-23 (*a*) та тіотриазоліну (*б*)

Варто зазначити, що за впливу сполук **1a**, **1b**, **3b** виживання в дослідних групах становило 71,43%, що перевищує за вказаними показниками референс-препарат тіотриазолін, а рівень цитолітичних ферментів знаходиться в межах 4,27–10,17 ммоль/л·год (для АлАТ) та 4,16–9,88 ммоль/л·год (для АсАТ). За результатами розрахунків кореляції Пірсона для сполуки **1a** було встановлено високу пряму залежність рівня ферментів АлАТ та АсАТ ($r = 0,79$), та незначну зворотну залежність сполуки **3b** ($r = -0,38$).

За даними експериментальних досліджень встановлено, що виживаність тварин контрольної групи з модельованим токсичним гепатитом без лікування становила 28,57–42,86%.

Досить цікавою, на наш погляд, є сполука **5h**, яка сприяла 57,14% виживаності дослідних тварин та знижувала рівень цитолітичних ферментів до 4,27 ммоль/л·год для АлАТ та 4,16 ммоль/л·год для АсАТ, що не поступається за вказаними показниками референс-препарату тіотриазоліну.

Ефективно знижували рівень АлАТ та АсАТ сполуки **5a** та **7c**, проте виживаність була на рівні 28,57%.

Зважаючи на все вищезазначене, доцільно здійснити довготривалі дослідження сполуки **6c**, яка сприяла високій виживаності тварин (87,71%) за досить високих показниках рівня АлАТ та АсАТ.

Наступним етапом досліджень був аналіз залежності гепатопротекторної дії синтезованих сполук від їхньої хімічної будови.

Було встановлено, що виживаність дослідних тварин знижувалась у разі введення за N₄-атомом нітрогену фенільного замісника вихідних тіонів.

Проте, що стосується 3-тіокарбонівих кислот, то введення за N₄-положенням ядра 1,2,4-триазолу атому нітрогену метильного радикала збільшувало вміст АлАТ та знижувало виживаність щурів за умов токсичного гепатиту (14,29%).

Доречно відзначити, що всі досліджувані тварини, які отримували етиловий естер **4a**, загинули.

Бутиловий естер, який також містить за N₄-атомом нітрогену метильний замісник, призводить до 14,29% виживаності, що менше порівняно з показниками контрольної групи.

Вищими показниками виживаності характеризувалися сполуки **4c** та **4d**, при цьому рівень АлАТ і АсАТ були нижчі у естера **4d**, який містить за N₄-атомом нітрогену фенільний замісник.

Досить активними в плані виживання були нітрили **2c** та **5a**, застосування яких призводило до 85,74% виживаності.

Розглядаючи солі похідних 2-((5-(гідрокси(феніл)метил)-4R-4H-1,2,4-триазол-3-іл)тіо)оцтової кислоти, виявлено низьку здатність використовуваних сполук підвищувати виживаність, їхні показники були на рівні 28,57%.

Дещо вищу виживаність відмічали за застосування морфолінієвої та піперидинієвої солі 2-((5-(гідрокси(феніл)метил)-4-феніл-4H-1,2,4-триазол-3-іл)тіо)оцтової кислоти (**7a**, **7b**), які містять за N₄-атомом нітрогену фенільний замісник, показник виживаності – 42,86%.

Виключенням були піперидинієва сіль 2-((5-(гідрокси(феніл)метил)-4R-4H-1,2,4-триазол-3-іл)тіо)оцтової кислоти **5c**, що містить за N₄-атомом нітрогену метильний радикал та калієва сіль 2-((5-(гідрокси(феніл)метил)-4-етил-4H-1,2,4-триазол-3-іл)тіо)оцтової кислоти **5h**.

При цьому сполука **5c** мала високу здатністю знижувати рівень АлАТ та АсАТ до рівня 4,27 та 4,16 ммоль/л·год відповідно, а величина кореляції Пірсона становила $r = -0,48$, що характеризується як слабка сила зв'язку між відповідними показниками.

Висновки

1. Похідні 1,2,4-триазолу є перспективним класом сполук для пошуку ефективних гепатопротекторів, що мітять за C₅-атомом карбону ядра триазолу гідрокси(феніл)метильний замісник.

2. Найефективнішою слід вважати сполуку **2с**, яка сприяла 85,71% виживанню дослідних тварин та зниженню рівня та АЛАТ на 33,33%, АсАТ – на 34,33% відповідно.

3. Встановлені деякі закономірності залежності гепатозахисної дії похідних 1,2,4-триазолу від їхньої хімічної будови. Виживаність дослідних тварин знижувалась у разі введення за N₄-атомом нітрогену фенольного замісника вихідних тіонів.

4. Найактивнішими в плані виживання дослідних тварин були нітрили **2с** та **5а**, застосування яких призводило до 85,74% виживання.

Список використаної літератури

1. Губський Ю. И. АТФ-азная активність мітохондрій печени крыс при остром отравлении тетрахлорметаном // Укр. біохим. журн. – 1982. – Т. 54, № 1. – С. 46–50.

2. Доклінічні дослідження лікарських засобів (Метод. рекомендації) / За ред. чл.-кор. АМН України О. В. Стефанова. – К.: Авіцена, 2001 р. – 528 с.

3. Матяшова Н. О., Ткачова О. В. Аналіз асортименту та соціально-економічної доступності гепатопротекторів в Україні // Клін. фармація. – 2017. – Т. 21, № 1. – С. 25–28.

4. Михайлюк Є. О. Фармакологічна активність нових похідних 4-R-5-(алкіл-, арил-, гетерил-)-1,2,4-триазолу при експериментальному токсичному гепатиті. Автореф. дис. ... канд. фарм. наук. – Запоріжжя, 2015. – 22 с.

5. Поздняков В. С., Иванов Н. Г. Изменение функционального состояния у крыс при воздействии четыреххлористого углерода // Токсикология новых промышленных хим. веществ. – М.: Медицина, 1979. – С. 87–90.

6. Попович В. П., Громовик Б. П., Глуховський П. В. Тенденції ринку гепатопротекторів в Україні // Акт. питання фармац. мед. науки та практики. – 2012. – № 1 (8). – С. 95–99.

7. Reitmann S., Frankel S. A. Calcimetric method for the determination of berum and glutamane pyruvis transaminases // Am. Clin. Pathol. – 1957. – V. 28. – P. 56–59.

8. Вуколов Э. А. Основы статистического анализа. Практикум по статистическим методам и исследованию операций с использованием пакетов STATISTIC A и EXCEL: Уч. пособие. – М.: Форум, 2008. – 464 с.

9. Білай І. М., Михайлюк О. Є., Парченко В. В. та ін. Фармакологічні дослідження 4-аміно-5-фуран-2-іл-4Н-1,2,4-триазол-3-тіолу при парацетамоловому гепатиті // Укр. біофармац. журн. – 2014. – № 3 (32). – С. 60–62.

10. Aiyalu Rajasekaran, Muthusamy Periyasamy Synthesis and evaluation of hepatoprotective activity of some new mannich bases bearing benzotriazole moiety // J. Chil. Chem. Soc. – 2010. – 55, N 3. – P. 366–370.

Надійшла до редакції 26 листопада 2017 року.

А. М. Рудь, А. Г. Каплаушенко, Е. С. Пругло, Ю. С. Фролова

Запорожский государственный медицинский университет

ГЕПАТОПРОТЕКТОРНАЯ АКТИВНОСТЬ ПРОИЗВОДНЫХ 1,2,4-ТРИАЗОЛ-3-ТИОНА, КОТОРЫЕ СОДЕРЖАТ ПО C₅-АТОМУ УГЛЕРОДА ГИДРОКСИ(ФЕНИЛ)МЕТИЛЬНЫЙ ЗАМЕСТИТЕЛЬ

Ключевые слова: производные 1,2,4-триазола, гепатопротекторная активность, тетрахлорметан, аланинаминотрансфераза, аспаратаминотрансфераза

АННОТАЦИЯ

Актуальность создания лекарственных средств с высокой эффективностью и низкой стоимостью для профилактики и лечения заболеваний пищеварительной системы является бесспорной. В ряде исследований выявили высокие показатели гепатопротекторного действия производных 1,2,4-триазола. Поэтому поиск гепатопротекторов в ряду производных 1,2,4-триазола имеет не только теоретическую, но и практическую значимость.

Целью нашей работы было исследование впервые синтезированных производных 1,2,4-триазол-3-тиона, содержащие по C₅-атому углерода заместители, в условиях тетрахлорметанового гепатита.

Для моделирования токсического гепатита был использован гепатотоксический ксенобиотик – тетрахлорметан. Изучение биохимических показателей состояния печени проводили через 24 ч после последнего введения тетрахлорметана. Способность исследуемых соединений к восстановлению целостности мембран гепатоцитов определяли по антицитолитическому действию (снижение активности аланинаминотрансферазы, аспаратаминотрансферазы).

По результатам исследования было установлено, что среди 43 исследуемых соединений 5 способны поддерживать выживаемость на уровне 85,71%.

Таким образом, среди исследуемых веществ эффективным следует считать соединение **2с**, которое способствовало 85,71% выживаемости опытных животных и снижению уровня аланинаминотрансферазы на 33,33%, аспаратаминотрансферазы – на 34,33% соответственно. При этом наблюдалась очень слабая обратная зависимость вышеуказанных показателей ($r = -0,31$).

В ходе исследования установлены некоторые закономерности зависимости гепатопротекторного действия производных 1,2,4-триазола от их химического строения. Выживаемость опытных животных снижалась при введении по N₄-атому азота фенильного заместителя исходных тионов.

A. M. Rud', A. G. Kaplaushenko, E. S. Pruglo, Yu. S. Frolova

Zaporizhzhia State Medical University

HEPATOPROTECTIVE ACTIVITY OF 1,2,4-TRIAZOLE-3-THIONE DERIVATIVES, WHICH CONTAINS ON C₅ ATOMIC CARBON HYDROXY(PHENYL)METHYL DEPENDENT

Key words: 1,2,4-triazole derivatives, hepatoprotective activity, carbontetrachloride, Alanine Aminotransferase, Aspartate Aminotransferase

ABSTRACT

Relevance of pharmaceuticals with high efficiency and low cost for the prevention and treatment of diseases of the digestive system is unquestionable. It would be appropriate to mention that we carried out an analysis of a number of studies in which hepatoprotective

effects of 1,2,4-triazole derivatives were carried out, and showed high hepatoprotective effects. Therefore, the search for hepatoprotectors in the series of 1,2,4-triazole derivatives has not only theoretical but also practical significance.

The aim of our work was to study the first synthesized derivatives of 1,2,4-triazole-3-thione, which was containing substituents on C₅ by carbon atom in conditions of tetrachormethane hepatitis.

To model toxic hepatitis, a hepatotoxic xenobiotic, carbon tetrachloride, was used. The study of biochemical indicators of liver status was carried out 24 hours after the last injection of carbon tetrachloride. The ability of the test compounds to restore the integrity of hepatocyte membranes was determined by the anti-cytolytic effect (decrease in the activity of Alanine Aminotransferase (ALT), Aspartate Aminotransferase (AST)).

According to the results of the study, it was found that among 43 test compounds, 5 are able to prevent survival at 85.71%.

Thus, among the substances studied, compound **2c**, which contributed 85.71% of the survival of the experimental animals and decrease 33.43% in ALT and 34.33% in AST. In this case, a very weak inverse dependence of the above indices was observed ($r = -0.31$).

Some regularities of the chemical structure of the hepatoprotective action of 1,2,4-triazole derivatives have been established, so the survival of the experimental animals decreased with the introduction of a phenyl substituent of the starting thiones with N₄.

Електронна адреса для листування з авторами: yuliia_hulina@ukr.net