

DOI: 10.21802/artm.2024.3.31.40
УДК 615.31:547.792'211.024].099**ГОСТРА ТОКСИЧНІСТЬ 5-((5-БРОМОФУРАН-2-ІЛ)-4-МЕТИЛ-3-ТІОГЕПТИЛ)-1,2,4-ТРИАЗОЛУ**І. В. Бушуєва¹, М. В. Парченко²*Запорізький державний медико-фармацевтичний університет, м. Запоріжжя, Україна*¹*кафедра управління і економіки фармації та фармацевтичної технології*²*кафедра управління і економіки фармації та фармацевтичної технології*

ORCID ID: 0000-0002-5336-3900, email: valery999@ukr.net

ORCID ID: 0000-0002-7380-040X, email: parchenko@ukr.net

Резюме. Похідні 1,2,4-триазолу добре відомі як біологічно активні сполуки, деякі з котрих є дієвими речовинами лікарських препаратів. Дослідженням властивостей похідних 1,2,4-триазолу займаються науковці в багатьох країнах світу. Спектр фармакологічної активності 1,2,4-триазолів достатньо широкий, що дозволяє вченим обирати різні напрями пошукових випробувань. Також відомо, що похідні 1,2,4-триазолу є малотоксичними або практично нетоксичними сполуками. Вивчення токсичності біологічно активних молекул постає першочерговим завданням на шляху їх впровадження в практичну медицину. Попередньо було встановлено: 5-((5-бромфуран-2-іл)-4-метил-3-тіогептил)-1,2,4-триазол володіє протираковою активністю, діючи вибірково та цілеспрямовано на ракові клітини. Тому було необхідним методом експериментального дослідження та з використанням комп'ютерних технологій дослідити гостру токсичність 5-((5-бромфуран-2-іл)-4-метил-3-тіогептил)-1,2,4-триазолу.

Матеріали і методи. Для досягнення поставленої мети ми використали як класичні методики, так і більш сучасні. Послугуючись загальновідомими методами комп'ютерного прогнозування гострої токсичності GUSAR (Germany), ProTox 3.0 (Germany), TEST (USA) та pkCSM (Australia), проаналізовано токсичність 5-((5-бромфуран-2-іл)-4-метил-3-тіогептил)-1,2,4-триазолу. Паралельно для отримання вагомих результатів використано *in vivo* експрес-метод В. Б. Прозоровського щодо дослідження гострої токсичності.

Результати. Отримані дані прогнозу гострої токсичності з використанням усіх чотирьох комп'ютерних сервісів мають близькі значення між собою. Також слід зазначити, що експериментальні результати відповідають отриманим відомостям комп'ютерного прогнозу токсичності. Отже, 5-((5-бромфуран-2-іл)-4-метил-3-тіогептил)-1,2,4-триазол можна віднести до четвертого класу токсичності згідно з класифікацією К. К. Сидорова.

Висновки. Відповідно до узагальнених даних 5-((5-бромфуран-2-іл)-4-метил-3-тіогептил)-1,2,4-триазол має значення LD₅₀ 1245 мг/кг та є малотоксичною речовиною.

Ключові слова: гостра токсичність, похідні 1,2,4-триазолу, дослідження *in vivo*, прогноз активності *in silico*, протиракова активність, ракові клітини, рак простати, 5-((5-бромфуран-2-іл)-4-метил-3-тіогептил)-1,2,4-триазол.

Вступ. За останні роки досягнення органічної хімії без перебільшення можна вважати фундаментальними. Яскраві відкриття свідчать про перспективність і цінність її як науки. Органічна хімія, таким чином, є своєрідним локомотивом хімічної галузі будь-якої країни, де розуміють її роль задля підвищення показників росту економіки. У статті, опублікованій у журналі *Nature Chemistry*, автори повідомляють про синтез нової сполуки азоту [1]. Учені ж із Великобританії, Китаю, Швеції та Німеччини синтезували ароматичну кільцеву структуру K₅N₅₆. Хімічна структура містить кільця гексазину у формі аніонів. Макромолекулярна сполука, крім того, містила плоскі кільця N₅ і димери N₂.

Найпотужнішим токсином гриба, що відповідає за постійне пошкодження печінки й інших органів людини, є *α-аманітин*. Дослідження, опубліковане в журналі *Nature*, дає надію на майбутню боротьбу з отруєнням смертельною речовиною [2]. Команда науковців за допомогою методу CRISPR створила пул клітин із різними мутаціями. Тож автори довели, які саме фактори можуть уплинути на їх стійкість до *α-аманітину*. Галузь металоорганічної хімії вивчає органічні сполуки, які формують зв'язок між атомом

металу та карбону. Серед різноманітних молекулярних структур існують комплекси, котрі певним чином шаруються. Першою з-поміж подібних структур був фероцен. У 2023 році науковці з Технологічного інституту Карлсругера синтезували й описали новий тип комплексів – «циклоцени», які можуть містити до 18 одиниць шару, а також мають циклооктатетраєнові ліганди, кожна з яких утворює зв'язки з двома силановими групами [3].

Упровадження найперспективніших біологічно активних сполук у практичну сферу є ключовою задачею фармацевтичної науки [4, 5]. Серед різних органічних речовин похідні 1,2,4-триазолу заслуговують на найбільшу увагу завдяки унікальним і цінним властивостям [6, 7]. Ветеринарний ринок України вже має препарати, дієвими речовинами яких є похідні 1,2,4-триазолу: «Трифузол-НЕО»[®], «Ветмікодерм»[®]. Тому подальші дослідження нових молекул у цій низці однозначно є актуальними. Похідні 1,2,4-триазолу містять широкий спектр унікальних властивостей, починаючи від біологічно активних молекул і закінчуючи властивостями пластифікаторів пластмас і антикорозійних засобів тощо [8, 9]. Поряд із вивченням кількісного визначення дієвої речовини в препараті [10] на

шляху до впровадження необхідною умовою постає дослідження токсичності. Раніш ми повідомляли, що 5-((5-бромфуран-2-іл)-4-метил-3-тіогептил)-1,2,4-триазол виявляє протиракову активність, діючи вибірково та цілеспрямовано на ракові клітини [11]. Тому метою нашої подальшої роботи було дослідження гострої токсичності 5-((5-бромфуран-2-іл)-4-метил-3-тіогептил)-1,2,4-триазолу за допомогою експериментального вивчення і з використанням комп'ютерних моделей.

Матеріали і методи. Дослідження гострої токсичності сполуки. Вивчення гострої токсичності проводили шляхом застосування експрес-методу, розробленого В. Б. Прозоровським [12], на білих нелінійних щурах обох статей, котрі мали вагу в діапазоні від 175 до 235 грамів. Експерименти здійснено згідно з програмами сумісних наукових досліджень кафедри управління й економіки фармації та фармацевтичної технології і Навчально-наукового медико-лабораторного центру з віварієм Запорізького державного медико-фармацевтичного університету. Було створено 4

групи тварин, у кожній із них проводили по 2 спостереження, додатково застосовуючи одну попередню і одну наступну дози. Сполуки вводились лабораторним тваринам у вигляді тонко-дисперсної водної суспензії шляхом орального введення за допомогою спеціально підготовленого зонда з дотриманням принципів асептики й антисептики у співвідношенні 1 мл суспензії на 100 г ваги тварини. Спостереження проводили через 24 години. Для статистичної обробки даних використовували параметричний критерій Стьюдента. Вважали, що відмінності були достовірними, якщо рівень значущості перевищував 95% ($p < 0,05$) (табл. 1). Утримання та обробка тварин відповідали національним «Загальним етичним принципам експериментів на тваринах» України, затвердженим у 2001 році. Ці принципи відповідають положенням «Європейської конвенції з захисту хребетних тварин, які використовуються в експериментальних й інших дослідницьких цілях», прийнятої у Страсбурзі, Франція, у 1985 році [12-14].

Таблиця 1

Показник LD₅₀ та його середні похибки при дослідженні 4-х сусідніх доз по 2 спостереження на кожну дозу (4x2 = 8). Дози розташовані по логарифмічній шкалі з інтервалом 0,1

Послідовність реакції	Показ-ник	Натуральні значення доз, мг/кг									
		10,0	12,6	15,8	20,0	25,0	31,6	39,8	50,1	63,1	79,4
0, 0, 1, 2	LD50	15,5	19,5	24,6	30,9	38,9	49,0	61,6	77,6	97,7	123,0
	S	1,5	1,8	2,3	2,9	3,7	4,6	5,8	7,3	9,2	11,6
0, 0, 2, 1	LD 50	16,8	21,1	26,6	33,4	42,1	53,1	66,8	84,2	106,0	133,2
	S	2,9	3,6	4,5	5,7	7,2	9,0	11,3	14,2	17,9	22,4
0, 0, 2, 2	LD50	14,2	17,9	22,5	28,3	35,7	45,0	56,6	71,4	89,8	113,1
	S	1,1	1,4	1,8	2,3	2,8	3,5	4,5	5,6	7,1	8,9
0, 1, 0, 2	LD50	15,3	19,3	24,3	30,6	38,6	49,6	62,4	77,0	96,9	124,5
	S	2,1	2,6	3,3	4,2	5,2	6,6	8,3	12,2	15,3	19,7
0, 1, 1, 2	LD50	14,2	17,9	22,5	28,4	35,7	45,0	56,6	71,3	90,0	113,1
	S	1,7	2,2	2,7	3,4	4,3	5,4	6,8	8,6	10,8	13,6
0, 1, 2, 1	LD 50	15,3	19,3	24,3	30,6	38,5	48,5	62,4	77,0	96,9	121,7
	S	3,5	4,4	5,6	7,0	8,8	11,0	14,0	17,5	22,0	27,6
0, 1, 2, 2	LD50	13,2	16,6	20,9	26,3	33,1	41,7	52,5	66,1	83,4	104,7
	S	1,3	1,6	2,0	2,6	3,2	4,0	5,1	6,4	8,1	10,2
0, 2, 1, 2	LD50	12,1	15,2	19,2	24,2	30,4	38,2	48,2	60,7	76,4	96,2
	S	2,6	3,5	4,1	5,2	6,5	8,2	10,4	13,0	16,5	20,7
1, 0, 1, 2	LD50	13,8	17,4	21,9	27,6	34,8	43,2	55,1	69,4	87,0	110,0
	S	2,7	3,4	4,3	5,3	6,8	8,5	10,7	13,5	17,0	21,4
1, 0, 2, 2	LD 50	12,5	15,7	19,8	25,0	31,4	39,5	49,8	62,7	79,0	99,5
	S	2,2	2,7	3,5	4,3	5,5	6,9	8,7	10,9	13,7	17,3
1, 1, 0, 2	LD50	14,6	18,2	22,9	28,9	36,3	45,8	57,6	72,6	91,4	114,9
	S	4,5	5,9	7,2	9,2	11,7	14,6	17,4	23,1	29,2	37,1

Комп'ютерне прогнозування гострої токсичності. GUSAR (Germany). Ядро GUSAR складається з унікального алгоритму самоузгодженої регресії, який дозволяє вибрати найкращий набір дескрипторів для стійкої та надійної моделі QSAR. Хімічні структури представлені дескрипторами MNA (багаторівневого сусідства атомів) або QNA (кількісного сусідства атомів) і дескрипторів біологічної активності. Дескриптори QNA легко відображають природу міжмолекулярних взаємодій. Моделі, розроблені з використанням дескрипторів біологічної активності, дозволяють виявити ключові механізми дії складних біологічних ефектів. Дескриптори MNA й QNA використовують

для розрахунку кількох змінних, таких як: топологічна довжина й об'єм або ліпофільність молекули [15].

ProTox 3.0 (Germany). ProTox 3.0 охоплює молекулярну подібність, схильність до фрагментів, найпоширеніші ознаки та (перехресну перевірку CLUSTER на основі подібності фрагментів) машинне навчання на основі загалом 61 моделі для прогнозування кінцевих точок токсичності, таких як: гостра токсичність, токсичність для органів, токсикологічні кінцеві точки, молекулярні початкові події, метаболізм, несприятливі наслідки (Tox21) та цілі токсичного ефекту [16].

TEST (USA). Програмне забезпечення для оцінки токсичності (TEST) було розроблено задля того, щоб дозволити користувачам легко оцінювати токсичність хімічних речовин за допомогою методології кількісних структурно-активних взаємозв'язків (QSAR). QSAR (Quantitative Structure-Activity Relationship) – це науковий підхід, що використовує математичні моделі для прогнозування токсичності або активності хімічних сполук на основі їхньої молекулярної структури, з використанням фізичних характеристик, відомих як молекулярні дескриптори. Прості моделі QSAR розраховують токсичність сполук за допомогою простої лінійної функції молекулярних дескрипторів [17].

pkCSM (Australia). Сигнатури pkCSM були успішно застосовані в п'яти основних класах різних фармакокінетичних властивостей для розробки моделей прогнозу регресії та класифікації. Значення летальної дози (LD₅₀) є стандартним вимірюванням гострої токсичності, що використовується для оцінки відносної токсичності різних молекул. Модель побудовано на основі понад 10 000 сполук, протестованих на щурах, і передбачає LD₅₀ (у моль/кг) [18].

Результати та їх обговорення. При цілеспрямованому пошуку біологічно активних сполук і впровадженні найперспективніших, необхідно

враховувати не лише показники біологічної активності молекули, але і її клас токсичності. Ці дані часто взаємопов'язані і зазвичай прямо пропорційні. Тому перед проведенням будь-яких доклінічних досліджень нових потенційних лікарських засобів рекомендовано спочатку провести експерименти з визначення показників гострої токсичності. Практична користь такого підходу полягає в тому, що значення LD₅₀ можна використовувати для подальшого розрахунку доз досліджуваних речовин при їх введенні в наступних експериментах із визначення біологічної активності.

Прогнозування токсичних параметрів 5-((5-бромфуран-2-іл)-4-метил-3-тіогептил)-1,2,4-триазолу *in silico* передбачає застосування комп'ютерних програм для аналізу наявних даних, моделювання та прогнозування їх токсикологічної активності. Використання комп'ютерного прогнозу дозволяє значно зменшити вибірку для дослідження та використовувати менше тварин в експериментах. Унаслідок вивчення токсичності 5-((5-бромфуран-2-іл)-4-метил-3-тіогептил)-1,2,4-триазолу за допомогою моделей GUSAR (Germany), ProTox 3.0 (Germany), TEST (USA), pkCSM (Australia) встановлено: досліджувана сполука належить до малотоксичних речовин (табл. 2).

Таблиця 2

Показники комп'ютерного прогнозу при оральному введенні

Використана комп'ютерна програма	Показник гострої токсичності, LD ₅₀ (мг/кг)
GUSAR (Germany)	1168
ProTox 3.0 (Germany)	600
TEST (USA)	630,39
pkCSM (Australia)	1014,36

Отримані значення комп'ютерного прогнозу при оральному введенні дозволяють віднести вказану сполуку до IV-го класу токсичності за класифікацією К. К. Сидорова. Значення сервісів комп'ютерного прогнозу гострої токсичності GUSAR (Germany) і pkCSM (Australia) мають близькі значення, як і кілька інших веб-серверів ProTox 3.0 (Germany) та TEST (USA).

У результаті досліджень встановлено, що в першій (доза 794 мг/кг) та третій групах (доза 1260 мг/кг) смертність тварин не спостерігали, натомість у другій групі помер 1 щур з 2 (доза 1000 мг/кг), а в четвертій виражена 100 % смертність тварин при дозі 1580 мг/кг (табл. 3). Тож беручи до уваги табличні дані, встановлюємо: LD₅₀ для досліджуваної сполуки становить 1245 мг/кг при внутрішньошлунковому введенні.

Таблиця 3

Показники смертності досліджуваних щурів при внутрішньошлунковому введенні в залежності від використаних доз

5-((5-бромфуран-2-іл)-4-метил-3-тіогептил)-1,2,4-триазол	794 мг/кг	1000 мг/кг	1260 мг/кг	1580 мг/кг	1245±197 мг/кг
	0	1	0	2	

Варто відзначити: виявлено незначну різницю між показниками гострої токсичності, отриманими як за позаекспериментальними, так і за експериментальними методами. Найближче значення теоретичного розрахунку гострої токсичності за допомогою комп'ютерного прогнозу є в сервісів GUSAR (Germany) і pkCSM (Australia), що відрізняється від експериментального значення на 6,2 і 18,5% відповідно. Це вказує на можливість послугоування комп'ютерним методом QSAR-аналізу в дослідженнях надалі й проєктуванні нових біологічно активних сполук.

Висновки.

1. Установлено, що 5-((5-бромфуран-2-іл)-4-метил-3-тіогептил)-1,2,4-триазол за класифікацією К. К. Сидорова належить до IV-го класу токсичності.

2. Проведено комп'ютерний прогноз для оцінки гострої токсичності з високими значеннями коефіцієнтів перехресної валідації та кореляції. Це свідчить про потенційну можливість використання комп'ютерного методу QSAR-аналізу в наступних дослідженнях і в розробці нових біологічно активних сполук. Найближче значення теоретичного розрахунку гострої токсичності за допомогою комп'ютерного прогнозу є в сервісів GUSAR (Germany) і pkCSM (Australia), що відрізняється від експериментального значення на 6,2 і 18,5% відповідно.

Перспективи подальших досліджень. Результати, отримані в ході дослідження, є корисними для поглибленого вивчення фармакологічної активності сполуки 5-((5-бромофуран-2-іл)-4-метил-3-тіогептил)-1,2,4-триазолу надалі.

References.

- Laniel D, Trybel F, Yin Y, Fedotenko T, Khandarkhaeva S, Aslandukov A, et al. Aromatic hexazine [N6]4-anion featured in the complex structure of the high-pressure potassium nitrogen compound K9N56. *Nat Chem.* 2023; 15:641-6. URL: <https://doi.org/10.1038/s41557-023-01148-7>
- Wang B, Wan AH, Xu Y, Zhang RX, Zhao BC, Zhao XY, et al. Identification of indocyanine green as a STT3B inhibitor against mushroom α -amanitin cytotoxicity. *Nat Commun.* 2023;14:2241. URL: <https://doi.org/10.1038/s41467-023-37714-3>
- Münzfeld L, Gillhuber S, Hauser A, Lebedkin S, Hädinger P, Knöfel ND, et al. Synthesis and properties of cyclic sandwich compounds. *Nature.* 2023; 620:92-6. URL: <https://doi.org/10.1038/s41586-023-06192-4>
- Karpenko YV, Panasenko OI, Kulish SM, Domnich AV. Synthesis and acute toxicity of new S-derivatives (1,2,4-triazole-3(2H)-yl)methyl thiopyrimidines. *Current Issues in Pharmacy and Medicine: Science and Practice.* 2023;16(2):158-64. URL: <https://doi.org/10.14739/2409-2932.2023.2.274586>
- Karpenko Yu V., Panasenko OI. Poshuk antybakterialnoi aktyvnosti v riadu novykh S-pokhidnykh (1,2,4-triazol-3(2H)-il)metyl) tiopiryimidyniv. Aktualni pytannia farmatsevychnoi ta medychnoi nauky ta praktyky. 2021; 14(2):173-8. URL: <http://pharmed.zsmu.edu.ua/article/view/234565>
- Bihdan OA. Syntez, khimichna modyfikatsiya ta biolohichni vlastyivosti 3-,4-,5- tryzamishchenykh-1,2,4-triazol-3-tioniv [dissertation] [Synthesis, chemical modification and biological properties 3-, 4-, 5-three substituted-1,2,4-triazole-3-thiones Doctoral dissertation]. Zaporizhzhia; Zaporizhzhia State Medical University, 2023. 379 p. [in Ukrainian].
- Myrko II, Chaban TI, Ohurtsov VV, Drapak IV, Matiichuk VS. Synthesis and study of the anticancer activity of some new 7H-[1,2,4]triazolo [3,4-b][1,3,4]thiadiazines. *Current issues in pharmacy and medicine: science and practice.*2021;14(3):320-7. URL: pharmed.zsmu.edu.ua/article/view/240361
- Ogloblina MV, Bushueva IV, Martynshyn VP, Parchenko VV, Soloviov SO., Gladisheva SA. Development of industrial production technology with determination of the quality of a soft medicine «Vetmiko-derm» for veterinary. *Farmatsevychnyi Zhurnal.*2023;6:83-93. URL: <https://doi.org/10.32352/0367-3057.6.23.06>
- Karpun EO, Parchenko VV. 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.* 2022;6:56-4. URL: <https://doi.org/10.32352/0367-3057.6.20.06>
- Miedviedieva KP, Prytula RL, Shmatenko OP, Bushueva IV, Parchenko VV., Kucherenko LI, Vasiuk SO. Express quantitative spectrophotometric determination of 2-(((3-(2-fluorophenyl)-5-thio-4H-1,2,4-triazol-4-yl)imino)methyl)phenol as an active substance of a medicinal product for the treatment of mycoses. *Zaporozhye medical journal.* 2024;26(1):59-65. URL: <http://zmj.zsmu.edu.ua/article/view/291449>
- Karpenko Y, Gulnur K, Parchenko V, Burak T, Parham T, Omer FK, et al. A biochemistry-oriented drug design: synthesis, anticancer activity, enzymes inhibition, molecular docking studies of novel 1,2,4-triazole derivatives, *J Biomol Struct Dyn.* 2024;42(3):1220-1236. URL: <https://doi.org/10.1080/07391102.2023.2253906>
- Stefanov OV, editor. *Doklinichni doslidzhennia likarskykh zasobiv (metodychni rekomendatsii).* Kyiv: Avitsena; 2001. 528 p.
- Yuan G, Dai S, Yin Z, Lu H, Jia R, Xu J et al. Toxicological Assessment of Combined Lead and Cadmium: Acute and Sub-Chronic Toxicity Study in Rats. *Food Chem Toxicol.* 2014;65:260-8 URL: <https://doi.org/10.1016/j.fct.2013.12.041>
- Spurgeon DJ, Jones OA, Dorne JL, Svendsen C, Swain S, Stürzenbaum SR. *Systems Toxicology Approaches for Understanding the Joint Effects of Environmental Chemical Mixtures.* *Total Environ.* 2010;408(18):3725-34. URL: <https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2010.02.038>.
- Farat O, Varenichenko S, Markov V, Yanova K. In silico prediction of biological activity of bromo derivatives of hydroacridines. *Ukrainian Chemistry Journal.* 2023;89(6):97-110. URL: <https://doi.org/10.33609/2708-129X.89.06.2023.97-110>
- Banerjee P, Eckert AO, Schrey AK, Preissner R. ProTox-II: a webserver for the prediction of toxicity of chemicals. *Nucleic Acids Res.* 2018;46(W1):W257-W263. URL: <https://doi.org/10.1093/nar/gky318>
- Noga M, Michalska A, Jurowsk K. Application of toxicology in silico methods for prediction of acute toxicity (LD50) for Novichoks. *Arch Toxicol.* 2023; 97:1691-1700. URL: <https://doi.org/10.1007/s00204-023-03507-2>
- Pires DE, Blundell TL, Ascher DB. pkCSM: Predicting Small-Molecule Pharmacokinetic and Toxicity Properties Using Graph-Based Signatures. *J Med Chem.* 2015;58(9):4066-4072. URL: <https://doi.org/10.1021/acs.jmedchem.5b00104>

UDC 615.31:547.792'211.024].099

ACUTE TOXICITY OF 5-((5-BROMOFURAN-2-YL)-4-METHYL-3-THIOHEPTYL)-1,2,4-TRIAZOLE

I. V. Bushueva¹, M. V. Parchenko²

Zaporizhzhia State Medical and Pharmaceutical University, Zaporizhzhia, Ukraine

¹ Department of Management and Economics of Pharmacy and Pharmaceutical Technology

² Department of Management and Economics of Pharmacy and Pharmaceutical Technology

ORCID ID: 0000-0002-5336-3900,

email: valery999@ukr.net

ORCID ID: 0000-0002-7380-040X,

email parchenko@ukr.net

Abstract. Statistical data show that more than 130,000 people in Ukraine are diagnosed with cancer every year. Cancer can affect any organ and eventually the whole body. In most cases, cancer is a tumor affecting epithelial, mucous, muscle, fat, and bone tissues. Also, processes related to malignant formations can occur in the blood and lymph. The main mechanism that triggers the process of formation of neoplasms is a violation of growth and, accordingly, cell division. They begin to grow uncontrollably, multiply, and can also migrate, spreading to nearby tissue structures, and later degenerate into atypical (malignant) ones. Cancer is one of the most life-threatening diseases. Literature data show that more than 90% of cancer patients die due to chronic metastases. Cancer therapy involves the use of drugs that block the growth and spread of cancer cells by affecting certain molecular structures involved in the growth, progression, and spread of cancer. The diversity of the use of means for cancer therapy, namely, hormone therapy, the use of angiogenesis inhibitors and apoptosis inducers, has provided scientists with various options for finding effective means to fight this disease.

Heterocyclic compounds are the most common among organic substances. All of them are of natural or synthetic origin and play an extremely important role in human life. A scientifically proven fact today is the high biological activity of 1,2,4-triazole derivatives, they are also used as plasticizers for plastics, anti-corrosion agents, additives to various types of fuels, plant protection agents, etc. Derivatives of 1,2,4-triazole are well known as biologically active compounds, some of them are active substances of medicines. Scientists in many countries of the world are studying the properties of 1,2,4-triazole derivatives. The spectrum of pharmacological activity of 1,2,4-

triazoles is wide enough, which allows scientists to choose different directions of research tests. It is also known that 1,2,4-triazole derivatives are low-toxic or practically non-toxic compounds. Studying the toxicity of biologically active molecules is a primary task on the way to their introduction into practical medicine. It was previously established that 5-((5-bromofuran-2-yl)-4-methyl-3-thioheptyl)-1,2,4-triazole has anticancer activity, acting selectively and purposefully on cancer cells. Therefore, it was necessary to investigate the acute toxicity of 5-((5-bromofuran-2-yl)-4-methyl-3-thioheptyl)-1,2,4-triazole by the method of experimental research and using computer technologies.

Materials and methods. To achieve this aim, we used both classical and modern methods. Timely well-known methods for computer prediction of acute toxicity GUSAR (Germany), ProTox 3.0 (Germany), TEST (USA) and pkCSM (Australia). To obtain more reliable results, we also used the V. B. Prozorovsky express method in vivo on white nonlinear rats.

Results. The data obtained for predicting acute toxicity using all four computer services have similar values. It should also be noted that the experimental results correspond to the obtained non-experimental data. Therefore, the compound 5-((5-bromofuran-2-yl)-4-methyl-3-thioheptyl)-1,2,4-triazole can be attributed to the fourth class of toxicity according to the classification of K. K. Sydorov.

Conclusions. According to generalized data, the compound 5-((5-bromofuran-2-yl)-4-methyl-3-thioheptyl)-1,2,4-triazole has an LD50 value of 1245 mg/kg and is a low-toxic substance.

Keywords: acute toxicity, 1,2,4-triazole derivatives, in vivo study, in silico activity prediction, anticancer activity, cancer cells, prostate cancer, 5-((5-bromofuran-2-yl)-4-methyl-3-thioheptyl)-1,2,4-triazole.

Стаття надійшла в редакцію 02.05.2024 р.

Стаття прийнята до друку 16.09.2024 р.