

УДК: 615.31'792'732.015:616-008.72.21-008.64  
DOI: 10.14739/2409-2932.2017.2.103531

О. А. Сугак, О. І. Панасенко, Є. Г. Книш

## Антигіпоксична активність бензиліденгідрозидів 4-R-5-(тіофен-2-ілметил)-1,2,4-тріазол-3-іл)тіоцтової кислоти

*Запорізький державний медичний університет, Україна*

Останнім часом значно збільшилась кількість природних і техногенних ситуацій, котрі призводять до розладів функціонально-метаболических процесів центральної нервової системи, судинних захворювань, зокрема гострих порушень мозкового кровообігу. Провідним фактором за умов розвитку судинної патології мозку є гіпоксія. Натепер гіпоксією вважають усі стани організму, за яких із тих чи інших причин знижуються параметри доставки кисню до тканин. Оскільки доступні фармакотерапевтичні засоби для лікування дефіциту кисню, як правило, мають обмежену ефективність, вузький діапазон активних доз і часто викликають небажані побічні ефекти, особливу увагу звертають на лікарські засоби, що виявляють антигіпоксичну дію, враховуючи перелічені вище ефекти.

**Мета роботи** – вивчити антигіпоксичну дію похідних 1,2,4-тріазолу, що синтезовані вперше, та залежність «структура – дія».

**Матеріали та методи.** Антигіпоксичну активність похідних 1,2,4-тріазолу вивчали під час моделювання гіпоксії з гіперкапнією, яку відтворювали розміщенням щурів у скляні банки однакового об'єму (1330 мл). Банки герметично закривали, перевертали дотрином і ставили в кювету з водою для запобігання надходженню повітря. Як препарат порівняння в дослідженнях використали мексидол у дозі 100 мг/кг.

**Результати.** Виявлені три сполуки, що перевищують за своєю дією препарат порівняння мексидол і подовжують тривалість життя щурів на 59,94 %, 47,79 %, 53,31 % (сполуки 1, 2, 5 відповідно), тоді як мексидол подовжував тривалість життя дослідної групи на 42,54 %. Проаналізувавши дані, що отримали, та хімічну будову синтезованих сполук, встановили деякі закономірності щодо хімічної будови та антигіпоксичної дії похідних 1,2,4-тріазолу.

**Висновки.** Виявлена сполука, що на 17,4 % ефективніша за референт-препарат мексидол. Під час вивчення гострої токсичності похідних 1,2,4-тріазолу встановили: всі сполуки належать до IV класу токсичності ( $LD_{50} = 331-770$  мг/кг). Наявність у молекулі бензиліденгідрозидів 4-R-5-(тіофен-2-ілметил)-1,2,4-тріазол-3-іл)тіоцтової кислоти двох атомів галогенів супроводжується виразною антигіпоксичною дією.

**Ключові слова:** похідні 1,2,4-тріазолу, антигіпоксична дія, гіпоксія, антигіпоксанти.

**Актуальні питання фармацевтичної і медичної науки та практики.** – 2017. – Т. 10, № 2(24). – С. 147–151

### Антигипоксическая активность бензилденгидразидов 4-R-5-(тиофен-2-илметил)-1,2,4-триазол-3-ил)тиоуксусной кислоты

*О. А. Сугак, А. И. Панасенко, Е. Г. Книш*

За последнее время значительно увеличилось количество природных и техногенных ситуаций, которые приводят к расстройствам функционально-метаболических процессов центральной нервной системы и сосудистых заболеваний, в том числе острых нарушений мозгового кровообращения. Ведущим фактором в условиях развития сосудистой патологии мозга является гипоксия. В настоящее время гипоксией считают все состояния организма, при которых по тем или иным причинам снижаются параметры доставки кислорода к тканям. Учитывая, что доступные фармакотерапевтические средства для лечения дефицита кислорода, как правило, имеют ограниченную эффективность, узкий диапазон активных доз и часто вызывают нежелательные побочные эффекты, особое внимание обращают на себя лекарственные средства, которые оказывают антигипоксическое действие, учитывая вышеперечисленные эффекты.

**Цель работы** – изучение антигипоксического действия впервые синтезированных производных 1,2,4-триазола и зависимость «структура – действие».

**Материалы и методы.** Антигипоксическую активность производных 1,2,4-триазола изучали при моделировании гипоксии с гиперкапнией, которую воспроизводили размещением крыс в стеклянные банки одинакового объема (1330 мл). Банки герметично закрывали, переворачивали вверх дном и ставили в кювету с водой для предупреждения поступления воздуха. В качестве препарата сравнения в исследованиях был использован мексидол в дозе 100 мг/кг.

**Результаты.** Выведено три соединения, превышающих по своему действию препарат сравнения мексидол и удлиняющих продолжительность жизни на 59,94 %, 47,79 % та 53,31 % (соединения 1, 2, 5 соответственно), тогда как мексидол удлинял продолжительность жизни опытной группы на 42,54 %. Проанализировав полученные данные и химическое строение синтезированных соединений, установили некоторые закономерности, касающиеся химического строения и антигипоксического действия производных 1,2,4-триазола.

**Выводы.** Обнаружено соединение, которое на 17,4 % эффективнее референт-препарата мексидол. При изучении острой токсичности производных 1,2,4-триазола установлено, что все соединения относятся к IV классу токсичности ( $LD_{50} = 331-770$  мг/кг). Наличие в молекуле бензилденгидразидов 4-R-5-(тиофен-2-илметил)-1,2,4-триазол-3-ил)тиоуксусной кислоты двух атомов галогенов обуславливает выраженное антигипоксическое действие.

**Ключевые слова:** производные 1,2,4-триазола, антигипоксическое действие, гипоксия, антигипоксанти.

**Актуальные вопросы фармацевтической и медицинской науки и практики.** – 2017. – Т. 10, № 2(24). – С. 147–151

## Antihypoxic activity of benzylidenhydrazides of 4-R-5-(thiophene-2-ylmethyl)-1,2,4-triazol-3-il)thioacetic acid

О. А. Сузак, О. І. Панасенко, Є. Г. Книш

In recent years we see significant increase of natural and technogenic situations that lead to disorders of functional and metabolic processes of central nervous system and cardiovascular diseases, including acute cerebrovascular accident. The leading factor in vascular brain pathology is hypoxia. Currently all body states, in which we see any reason decrease of oxygen delivery to tissues is considered as hypoxia. Paying into account the fact that available pharmacotherapeutic agents for the oxygen deficiency treatment tend to have limited efficacy, narrow range of active doses and often cause undesirable side effects, the special attention is paid to drugs that have an antihypoxic action and exclude the above mentioned effects.

**Aim.** To study antihypoxic actions for the first time synthesized derivatives of 1,2,4-triazoles and to find the «structure – action» dependence.

**Materials and methods.** Antihypoxic activity of 1,2,4-triazoles derivatives was studied at modeling hypoxia with hypercapnia. Rats were placed in same volume (1330 ml) sealed up jars, then overturned them down and put in a cell with water to prevent the flow of air. As a comparison drug in the study we used mexidol 100 mg/kg.

**Results.** The study has identified three compounds that extend the comparison drug mexidol and prolong the life expectancy of 59.94 %, 47.79 % and 53.31 % (compounds 1, 2, 5, respectively). While mexidol was 42.54 %. After analyzing the data and chemical structure of the synthesized compounds we have established some relative patterns between chemical structure and antihypoxic actions of 1,2,4-triazoles derivatives.

**Conclusions.** As the result of the study, we have discovered the compound that exceeds the referent drug mexidol on 17.4 %. In the study of the acute toxicity of 1,2,4-triazoles derivatives it was found that all compounds belong to IV Class of toxicity ( $LD_{50} = 331-770$  mg/kg). The presence of two halogen atoms in the molecules of benzylidenhydrazides of 4-R-5-(thiophene-2-ylmethyl)-1,2,4-triazol-3-il) thioacetic acid shows expressive antihypoxic action.

**Key words:** 1,2,4-triazole derivatives, antihypoxic activity, hypoxia, antihypoxants.

**Current issues in pharmacy and medicine: science and practice 2017; 10 (2), 147–151**

Оскільки смертність у багатьох країнах неухильно зростає, інфаркт міокарда, інсульт і рак стають найпоширенішими причинами смерті у 21 столітті. Причини цих розладів численні та різноманітні й містять генетичну схильність і вплив довкілля, але всі вони мають спільну ознаку: розвиток цих патологічних станів викликаний обмеженням доступу до кисню. Однак клітини та організми здатні викликати адаптивну реакцію в умовах гіпоксії, котра спрямована на те, щоб допомогти їм упоратися з цими загрозливими умовами [1].

Гіпоксія викликає складний каскад внутрішньоклітинних ушкоджень, що призводить до багатьох патологій організму людини. Відкриття та розроблення нових ефективних препаратів для корекції гіпоксичних станів є важливим завданням сучасної експериментальної та клінічної фармакології. Доступні фармакотерапевтичні засоби для лікування дефіциту кисню, як правило, мають обмежену ефективність, вузький діапазон активних доз і часто викликають небажані побічні ефекти [2].

Нині низка робіт присвячена дослідженню антигіпоксичної активності похідних 1,2,4-тріазолу [3–7]. Тому пошук антигіпоксантів у ряді похідних 1,2,4-тріазолу не тільки актуальний, а і перспективний.

### Мета роботи

Вивчення антигіпоксичної дії похідних 1,2,4-тріазолу, що синтезовані вперше, та залежність «структура – дія».

### Матеріали і методи дослідження

Антигіпоксичну активність похідних 1,2,4-тріазолу вивчали [8] під час моделювання гіпоксії з гіперкапінею, котру відтворювали розміщенням щурів у скляні банки однакового об'єму (1330 мл). Банки герметично закривали, перевертали догори дном і ставили в кювету

з водою для запобігання надходженню повітря. Як препарат порівняння в дослідженнях використали мексидол у дозі 100 мг/кг [9].

Препарат порівняння мексидол і досліджувані речовини вводили у вигляді тонкодисперсної водної суспензії, котру стабілізували твіном-80. Дію кожної речовини вивчали на 7 тваринах. Контрольна група отримувала ізотонічний розчин натрію хлориду. Сполуки, що досліджували, вводили в дозі 1/10 від  $LD_{50}$ . Для встановлення середньолетальної дози ( $LD_{50}$ ) досліджувану речовину вводили внутрішньочеревинно у вигляді водної суспензії, що стабілізована твіном-80, одноразово 4 групам лабораторних тварин (білі нелінійні щури), по 2 тварини в кожній [10]. Уводили кілька доз, включаючи таку, що не викликає загибелі жодної тварини, та дозу, котра викликає загибель усіх тварин у групі. Після введення сполук тваринам, які залишились живими, спостерігали за ними протягом двох тижнів.

Результати досліджень опрацьовані сучасними статистичними методами аналізу на персональному комп'ютері з використанням, зокрема стандартного пакета програм Microsoft Office 2010 (Microsoft Excel) і Statistica® for Windows 6.0. Розраховували середні арифметичні ( $M$ ) і стандартні похибки середньої ( $\pm m$ ). Вірогідність міжгрупових відмінностей за даними експериментів встановлювали за допомогою t-критерію Стьюдента [11,12].

Об'єкт досліджень – бензиліденгідразида 4-R-5-(тіофен-2-ілметил)-1,2,4-тріазол-3-іл)тіоцтової кислоти (табл. 1).

### Результати та їх обговорення

Для встановлення режиму дозування вивчали гостру токсичність сполук, що досліджували. Так, під час вивчення гострої токсичності похідних 1,2,4-тріазолу встановили, що всі сполуки належать до IV класу токсичності ( $LD_{50} = 331-770$  мг/кг).

Отже, виявили: сполуки (табл. 2), що вивчаються, та препарат порівняння по різному впливали на тривалість життя щурів (табл. 2).

Так, виявлені три сполуки, що перевищують за своєю дією препарат порівняння мексидол і подовжують тривалість життя на 59,94 %, 47,79 % та 53,31 % (сполуки 1, 2, 5 відповідно), тоді як мексидол подовжував тривалість життя дослідної групи на 42,54 %.

Застосувавши сполуки 9, встановили, що тривалість життя дослідної групи була на рівні контрольної групи, котра одержувала фізіологічний розчин. Тривалість життя контрольних груп перебувала в межах від  $51,71 \pm 6,074$  до  $61,86 \pm 9,239$  хв.

П'ять сполук (сполуки 3, 4, 6–8) серед досліджуваних не перевищують за своєю дією препарат порівняння мексидол, але й не зменшують тривалість життя дослідних груп порівняно з контролем і підвищують тривалість життя в межах 15,47–32,6 %.

Проаналізувавши дані, що отримали, та хімічну будову синтезованих сполук, встановили деякі закономірності щодо хімічної будови, антигіпоксичної дії похідних 1,2,4-тріазолу.

Так, заміна нітрогрупи (сполука 4) на диметиламіногрупу (сполука 5) в етилпохідних бензиліденгідрозидів супроводжується чималим зростанням антигіпоксичної дії.

Перенесення метоксильного замісника (сполука 2) з 2 в 5 положення бензиліденгідрозидів супроводжується зниженням антигіпоксичної дії.

Введення ще одного атома фтору до молекули п-фторбензиліденгідрозиду-4-феніл-5-(тіофен-2-ілметил)-1,2,4-тріазол-3-іл)тіооцтової кислоти супроводжувалось зростанням антигіпоксичної дії (сполуки 2 та 3).

### Висновки

1. Виявлена сполука, що на 17,4 % ефективніше за референт-препарат мексидол.
2. Під час вивчення гострої токсичності похідних 1,2,4-тріазолу встановлено, що всі сполуки належать до IV класу токсичності ( $LD_{50} = 331-770$  мг/кг).
3. Наявність у молекулі бензиліденгідрозидів 4-R-5-(тіофен-2-ілметил)-1,2,4-тріазол-3-іл)тіооцтової кислоти двох атомів галогенів призводить до зростань антигіпоксичної дії.

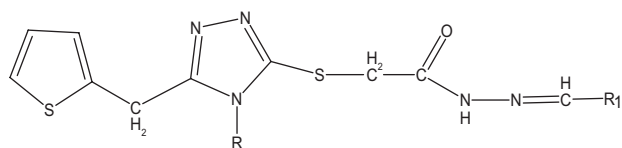
### Список літератури

[1] Michiels C. Physiological and Pathological Responses to Hypoxia / C. Michiels // Am J Pathol. – 2004. – Vol. 164(6). – P. 1875–1882.

[2] Pharmacological Correction of Hypoxic Conditions by Complexes of Zinc with N-Alkenylimidazoles / S.A. Shakhmardanova, M.L. Maximov, L.N. Parshina, et al. // BioNanoSci. – 2016. – Vol. 7. – Issue 2. – P. 338–339.

[3] Антигіпоксична активність солей 2-(5-(адамantan-1-іл)-4Н-1,2,4-тріазол-3-ілтіо)ацетатних кислот / В.М. Одинцова, Є.С. Пругло, А.С. Гоцуля та ін. // Запорозький медичинський журнал. – 2014. – №2(83). – С. 94–96.

**Таблиця 1.** Хімічна будова бензиліденгідрозидів 4-R-5-(тіофен-2-ілметил)-1,2,4-тріазол-3-іл)тіооцтової кислоти



№ з/п	Сполука	R	R <sub>1</sub>
1	1	CH <sub>3</sub>	2-Cl-6-FC <sub>6</sub> H <sub>3</sub>
2	2	CH <sub>3</sub>	2,3-(OCH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>3</sub>
3	3	CH <sub>3</sub>	3,5-(OCH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>3</sub>
4	4	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	4-NO <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>
5	5	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	4-(NCH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>
6	6	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	2-SC <sub>4</sub> H <sub>3</sub>
7	7	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	3,4-F <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>3</sub>
8	8	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	4-FC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>
9	9	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	2-BrC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>
10	10	CH <sub>3</sub>	4-OHC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>

**Таблиця 2.** Вплив сполук, що вивчаються, та препарату порівняння на тривалість життя щурів

Сполука/група	Доза, мг/кг	Тривалість життя щурів, хв	Δ% порівняно з контролем
Контроль	–	51,71 ± 6,074	100
Мексидол	100	73,71 ± 10,037*	142,54
1	55,1	82,71 ± 7,486*	159,94
2	33,1	76,43 ± 7,822*	147,79
3	66,1	71,43 ± 6,921*	138,12
4	42,1	65,71 ± 7,714*	127,07
5	66,8	79,29 ± 7,822*	153,31
6	71,3	68,57 ± 5,145*	132,60
7	77,0	65,71 ± 7,714*	127,07
8	36,3	60,86 ± 5,457*	117,68
Контроль	–	61,86 ± 9,239	100
Мексидол	100	84,57 ± 6,059*	136,72
9	45,0	58,86 ± 8,181*	95,15
10	49,0	71,43 ± 6,924*	115,47

\*: p < 0,001 щодо контролю.

[4] Антигіпоксична активність алкілпохідних 5-(адамantan-1-іл)-4-R-1,2,4-тріазол-3-тіону / Є.С. Пругло, В.М. Одинцова, А.А. Сафонов та ін. // Запорозький медичинський журнал. – 2013. – №3. – С. 98–100.

[5] Пат. 88739 У Україна, МПК C07D 249/00 A61K 31/41. 2-((5-(4-метоксифеніл)-1Н-1,2,4-тріазол-3-іл)тіо)ацетатна кислота, що виявляє антигіпоксичну активність / Ю.Г. Самелюк, А.Г. Каплаушенко, Є.О. Лашин (Україна); заявник та патентовласник Запоріж. держ. мед. ун-т та автори. – № u201313367; заявл. 18.11.2013; опубл. 25.03.2014 // Бюлетень. – №6.

[6] Kucheryavyy Y.M. Synthesis of 5-R-4-R1-3-alkylthio-1,2,4-triazoles and study influence of their adsorption

- ability on the results of toxicity and anti-hypoxic activity / Y.M. Kucheryavyi, A.G. Kaplaushenko, A.S. Korzhova // *The Pharma Innovation* – 2014. – Vol. 3. – Issue 1. – P. 69–73.
- [7] Shneine J.K. Chemistry of 1,2,4-Triazole: A Review Article / J.K. Shneine, Y.H. Alaraji // *International Journal of Science and Research (IJSR)*. – 2016. – Vol. 5. – Issue 3. – P. 1411–1423.
- [8] Методичні вказівки по доклінічному вивченню лікарських засобів / під ред. А.В. Стефанова. – К., 2001. – 567 с.
- [9] Воронина Т.А. Антиоксидант мексидол. Основные нейрорепродуктивные эффекты и механизм действия / Т.А. Воронина // *Психофармакология и биологическая наркология*. – 2001. – №1. – С. 2–12.
- [10] Прозоровский В.Б. Статистическая обработка результатов фармакологических исследований / В.Б. Прозоровский // *Психофармакология и биологическая наркология*. – 2007. – Т. 7. – №3–4. – С. 2090–2120.
- [11] Лапач С.Н. Статистические методы в медико-биологических исследованиях с использованием Excel / С.Н. Лапач, А.В. Чубенко, П.Н. Бабич. – 2 изд., перераб. и доп. – К. : Морион, 2001. – 408 с.
- [12] Реброва О.Ю. Статистический анализ медицинских данных. Применение пакета прикладных программ STATISTICA / О. Ю. Реброва. – М. : МедиаСфера, 2002. – 312 с.
- References**
- [1] Carine Michiels. (2004) Physiological and Pathological Responses to Hypoxia. *Am J Pathol.*, 164(6), 1875–1882. doi: 10.1016/S0002-9440(10)63747-9.
- [2] Shakhmardanova, S. A., Maximov, M. L., Parshina, L. N., Trofimov, B. A., Tarasov, V. V., Chubarev, V. N., et al. (2016). Pharmacological Correction of Hypoxic Conditions by Complexes of Zinc with N-Alkenylimidazoles. *BioNanoSci*, 7(2), 338–339.
- [3] Odintsova, V. M., Pruglo, Ye. S., Gotsulya, A. S., Panasenko, O. I., & Knysh, Ye. G. (2014) *Antyhipoksychna aktyvnist soi 2-(5-(adamantan-1-il)-4H-1,2,4-triazol-3-iltio)atsetatnykh kyslot* [Antihypoxic activity of salts of 2-(5-(adamantane-1-yl)-4H-1,2,4-triazole-3-ylthio) acetate acids]. *Zaporozhye medical journal*, 2(83), 94–96. [in Ukrainian]. doi: <http://dx.doi.org/10.14739/2310-1210.2014.2.25440>.
- [4] Pruglo, E. S., Odintsova, V. M., Safonov, A. A., Samura, B. B., Panasenko, O. I., Knysh, E. G., & Bezugly, P. A. (2013) *Antyhipoksychna aktyvnist alkilpokhidnykh 5-(adamantan-1-il)-4-R-1,2,4-triazol-3-tionu* [Antihypoxic activity of alkyl derivatives of 5-(adamantane-1-yl)-4-R-1,2,4-triazole-3-thione]. *Zaporozhye medical journal*, 3, 98–100. [in Ukrainian]. doi: <http://dx.doi.org/10.14739/2310-1210.2013.3.13653>.
- [5] Sameliuk, Yu. H., Kaplaushenko, A. H., Lashyn, Ye. O. (patentee) (2014) Pat. 88739 U Ukraina, MPK C07D 249/00 A61K 31/41. 2-((5-(4-metoksyfenil)-1N-1,2,4-triazol-3-il)tio)atsetatna kyslota, shcho vyviailiaie antyhipoksychnu aktyvnist [2-((5-(4-methoxyphenyl)-1H-1,2,4-triazole-3-yl)thio)acetic acid, which detects activity antihy]. *Biuletyn*, 6. [in Ukrainian].
- [6] Kucheryavyi, Y. M., Kaplaushenko, A. G., & Korzhova A. S. (2014). Synthesis of 5-R-4-R1-3-alkylthio-1,2,4-triazoles and study influence of their adsorption ability on the results of toxicity and anti-hypoxic activity [Synthesis of 5-R-4-R1-3-alkylthio-1,2,4-triazoles and study influence of their adsorption ability on the results of toxicity and anti-hypoxic activity]. *The Pharma Innovation*, 3(1), 69–73.
- [7] Shneine, J. K., & Alaraji, Y. H. (2016). Chemistry of 1,2,4-Triazole: A Review Article. *International Journal of Science and Research (IJSR)*, 5(3), 1411–1423.
- [8] Stefanova, A. V. (Ed) (2001) *Metodychni vkazivky po doklinichnomu vyvchenniu likarskykh zasobiv* [Guidelines for the clinical study of drugs]. Kyiv. [in Ukrainian].
- [9] Voronina, T. A. (2001). Antioksidant meksidol. Osnovnye nejropsikhotropnye e'ffekty i mekhanizm dejstviya [Antioxidant Mexidol. The basic neuropsychotropic effects and mechanism of action]. *Psikhofarmakologiya i biologicheskaya narkologiya*, 1, 2–12. [in Russian].
- [10] Prozorovskii, V. B. (2007). Statisticheskaya obrabotka rezul'tatov farmakologicheskikh issledovaniy [Statistic processing of data of pharmacological investigations]. *Psikhofarmakologiya i biologicheskaya narkologiya*, 7(3–4), 2090–2120. [in Russian].
- [11] Lapach, S. N., Chubenko, A. V., & Babych, P. N. (2001). *Statisticheskie metody v mediko-biologicheskikh issledovaniyakh s ispol'zovaniem Excel* [Statistical methods in biomedical research using Excel]. Kyiv: Morion. [in Russian].
- [12] Rebrova, O. Yu. (2002) *Statisticheskij analiz medicinskikh dannykh. Primenenie paketa prikladnykh programm STATISTICA* [Statistical analysis of medical data. Application of the STATISTICA software package]. Moscow: MediaSfera. [in Russian].

#### Відомості про авторів:

Сугак О. А., здобувач, інспектор ІІ фармацевтичного факультету, Запорізький державний медичний університет, Україна.

Панасенко О. І., д-р фарм. наук, професор, зав. каф. токсикологічної та неорганічної хімії, Запорізький державний медичний університет, Україна.

Книш Є. Г., д-р фарм. наук, професор, зав. каф. управління та економіки фармацевтичної, медичного і фармацевтичного правознавства, Запорізький державний медичний університет, Україна.

#### Сведения об авторах:

Сугак О. А., соискатель, инспектор II фармацевтического факультета, Запорожский государственный медицинский университет, Украина.

Панасенко А. И., д-р фарм. наук, профессор, зав. каф. токсикологической и неорганической химии, Запорожский государственный медицинский университет, Украина.

Кныш Е. Г., д-р фарм. наук, профессор, зав. каф. управления и экономики фармации, медицинского и фармацевтического правоведения, Запорожский государственный медицинский университет, Украина.

#### Information about authors:

Suhak O. A., Researcher, Inspector of II Faculty of Pharmacy, Zaporizhzhia State Medical University, Ukraine.

Panasenko O. I., Dr.hab., Professor, Head of the Department of Toxicology and Inorganic Chemistry, Zaporizhzhia State Medical University, Ukraine.

Knysh Ye. G., Dr.hab., Professor, Head of the Department of Management and Pharmacy Economics, Medical and Pharmaceutical Commodity Research, Zaporizhzhia State Medical University, Ukraine.

**E-mail:** mega\_olj@ukr.net

**Конфлікт інтересів:** відсутній.

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

Надійшло до редакції / Received: 25.04.2017

Після доопрацювання / Revised: 28.04.2017

Прийнято до друку / Accepted: 04.05.2017