

М. О. Щербак, І. Ф. Бєленічев, А. В. Абрамов, Н. В. Бухтіярова,
С. А. Моргунова, С. В. Павлов, А. Г. Каплаушенко

Дослідження кардіопротекторної активності 3-(4-нітрофеніл)-5-(нонілсульфоніл)-1,2,4- тріазол-4-аміну

Запорізький державний медичний університет

Ключові слова: 1,2,4-тріазол, інфаркт
міокарда, кардіопротекторна активність

Актуальним завданням сучасної фармакології є розробка вискоєфективних і безпечних лікарських препаратів для лікування патологій серцево-судинної системи – ішемічної хвороби серця (ІХС) та її ускладнення – інфаркту міокарда (ІМ) [1–4]. Сучасний арсенал засобів лікування ІХС включає не тільки адреноблокатори, антагоністи кальцію, антиагреганти, але й метаболіто-тропні кардіопротектори – препарати, які переривають або зменшують каскад несприятливих метаболічних реакцій, викликаних ішемією, і таким чином захищають міокард [2, 3, 5]. Еталонним кардіопротектором вважають мілдронат [4, 6, 7]. За даними експериментальних та клінічних досліджень мілдронат на рівні з триметазидином і тіотріазоліном визнаний метаболіто-тропним кардіопротектором. Мілдронат має велике значення для профілактики і лікування ішемічних ушкоджень міокарда через здатність покращувати енергетичну стабільність кардіоцитів і нормалізувати скоротливу функцію серця [1, 4, 6–9]. Мілдронат також відносять до модуляторів апоптозу, завдяки чому характеризується сприятливим терапевтичним профілем у хворих на серцеву недостатність [4, 6]. Значний інтерес як об'єкт дослідження кардіопротекторної активності представляє азогетероциклічна система 1,2,4-тріазолу, багато похідних якої мають цитопротекторну дію, що реалізується на клітинному рівні, та впливають безпосередньо на ішемізовані клітини [1, 7–9]. Похідні 1,2,4-тріазолу

здатні чинити позитивний вплив на енергетичний обмін при ішемії міокарда, головного мозку, а також при нормобаричній гіпоксії. Також похідним 1,2,4-тріазолу притаманний потужний антиоксидантний ефект [1]. Вищевикладене демонструє перспективність пошуку речовин з кардіопротекторною активністю в ряду похідних 1,2,4-тріазолу. Нами отримані нові оригінальні похідні 1,2,4-тріазолу, а саме 3-алкілтіо(сульфо)-5-(2-, 3-, 4-нітрофеніл)-4-аміно-1,2,4-тріазоли з прогнозованою протиішемічною, антигіпоксичною та кардіопротекторною активністю. За результатами попередніх широких біологічних досліджень для подальшого поглибленого вивчення було обрано найактивнішу сполуку, а саме 3-(4-нітрофеніл)-5-(нонілсульфоніл)-1,2,4-тріазол-4-амін, що може знайти своє застосування як потенційний лікарський засіб. *Мета дослідження* – вивчення кардіопротекторної активності 3-(4-нітрофеніл)-5-(нонілсульфоніл)-1,2,4-тріазол-4-аміну.

Матеріали та методи. Експериментальні дослідження проведено згідно з «Методичними рекомендаціями з доклінічного вивчення потенційних лікарських засобів з кардіопротекторною активністю» [10–12].

Усі маніпуляції було проведено згідно з положенням про використання тварин у біомедичних дослідках (Страсбург, 1986 р., зі змінами, внесеними в 1998 р.) та «Загальних етичних принципів експериментів на тваринах» (Київ, 2001 р.), які узгоджено з положеннями «Європейської конвенції з захисту хребетних тварин, яких використовують з експериментальною та науковою метою» [13]. Досліди було

виконано на 50 щурах лінії Вістар масою 170–180 г, отриманих із ПП «Біомодельсервіс». Тривалість карантину (акліматизаційного періоду) для всіх тварин становила 14 днів [13]. Досліди проводили на моделі гострого ІМ у щурів, який моделювали поетапним введенням ізадрину та пітуїтрину за схемою: пітуїтрин 0,5 Од/кг – внутрішньочеревно, через 20 хв – ізадрин 100 мг/кг – підшкірно, через 6 год – ін'єкцію ізадрину повторювали, через 24 год вводили обидва препарати в тих самих дозах [10–12]. У роботі було використано пітуїтрин для ін'єкцій виробництва АВ «Endokrininiai» (Литва) та ізадрин виробництва ВАТ «Нижфарм» (Російська Федерація). Зазначена модель відтворює малоосередковий ІМ. Тварин виводили з експерименту через 60 хв після останньої ін'єкції під тіопенталовим наркозом (40 мг/кг). Кардіопротекторну активність 3-(4-нітрофеніл)-5-(нонілсульфоніл)-1,2,4-тріазол-4-аміну оцінювали за зниженням летальності, покращанням показників ЕКГ, зниженням гіперферментемії кардіоспецифічних ізоензимів, підвищенням активності антиоксидантних ферментів та зниженням маркерів оксидативного стресу. Крім того, кардіопротекторну активність оцінювали за станом системи оксиду нітрогену міокарда. Досліджувану сполуку вводили тричі на добу паралельно з формуванням інфаркту внутрішньошлунково у вигляді суспензії з Твіном-80 за 30 хв до ін'єкції пітуїтрину та ізадрину: у дозі 50 мг/кг. Референс-препарат мілдронат вводили в дозі 100 мг/кг [9].

У кожній групі було по 10 тварин. У тварин реєстрували ЕКГ шляхом накладання на кінцівки голчатих електродів згідно із загальноприйнятою схемою в стандартних відведеннях під тіопенталнатрієвим наркозом (40 мг/кг). Аналіз ЕКГ було проведено комп'ютерним аналізатором CardioCom-2000plus (ХАІ-медіка, Україна). Як електрокардіографічний критерій ефективності протиішемічної дії препаратів використовували метод ЕКГ картування з розрахунком показників сумарного ступеня зміщення сегмента ST відносно ізолінії

($\Sigma_{\Delta}ST$). Про ішемічне пошкодження міокарда свідчила гіперферментемія серцевого ізоензиму креатинфосфокінази (МВ-КФК). Активність МВ-КФК у сироватці крові визначали після хроматографічного розділення оптичним тестом Варбурга.

Тканини серця гомогенізували на холоді в сольовому ізотонічному середовищі (0,15 М КСl) за температури +4 °С за допомогою скляного гомогенізатора (співвідношення тканина – сольовий розчин –1:20). Потім за температури +4 °С методом диференціального центрифугування на рефрижераторній центрифугі Sigma 3-30k (Німеччина) виділяли цитозольну фракцію. Для очищення цитозольної фракції від великих клітинних фрагментів попередньо проводили центрифугування протягом 7 хв за 1000 g, після чого супернатант повторно центрифугували протягом 20 хв за 17000 g [14].

Безбілковий екстракт отримували додаванням точної наважки гомогенату серця в хлорну кислоту (0,6 М) з наступною нейтралізацією 5,0 М калію карбонатом [14].

Для оцінки інтенсивності оксидативного стресу в міокарді визначали маркери окисної модифікації білка – альдегідфенілгідрозони (АФГ) та карбоксифенілгідрозони (КФГ). Стан антиоксидантної системи оцінювали за активністю глутатіонпероксидази (ГПР). Про продукцію NO свідчив уміст його стабільних метаболітів – нітратів у цитозольній фракції міокарда [5, 12, 15–17].

Аналіз нормальності розподілення оцінювали за критеріями Колмогорова-Смірнова (D) та Lilliefors, а також Shapiro-Wilk (W), якому віддавали перевагу. У випадку розподілу, який відрізнявся від нормального, чи аналізу порядкових змінних використовували U-критерій Mann-Whitney для двох нез'язаних виборок, для більшого числа виборок – критерій Kruskal-Wallis H з подальшими порівняннями за Games-Howell. Якщо кількість груп становила 2, то статистичну значимість розрізнення оцінювали за допомогою гетероскедастичного t-критерію U. Gosset для нез'язаних груп з поправкою Бонферроні.

Дані подано у вигляді середньої та стандартної помилок репрезентативності вибіркового середнього значення. Результати дослідження оброблено із застосуванням статистичного пакета ліцензійної програми «STATISTICA® for Windows 6.0» (StatSoftInc., № AXXR712D833214FAN5), а також «SPSS 16.0», «Microsoft Excel 2003». Окремі статистичні процедури й алгоритми реалізовано у вигляді спеціально написаних макросів у відповідних програмах. Для всіх видів аналізу статистичними значущими вважали розрізнення при $p < 0,05$.

Результати та їх обговорення. Експериментальний ІМ у тварин характеризувався збільшенням ЧСС порівняно з інтактною групою. Разом з цим, ураховуючи особливості експериментальної моделі [1, 8–10] та дифузний характер ішемічного пошкодження міокарда, було виявлено збільшення сегмента ST від ізолінії. У групі невиліковних тварин з ІМ (контроль) загинуло 40 % тварин (табл. 1).

У сироватці крові тварин реєстрували гіперферментемію МВ-КФК, що свідчило про ішемічне пошкодження мембран кардіоцитів. Уведення 3-(4-нітрофеніл)-5-(нонілсульфоніл)-1,2,4-тріазол-4-аміну та референс-препарату мілдронату призводило до зменшення смертності тварин із ІМ, а також зменшення ішемічного пошкодження міокарда. Отже, у групах тварин з ІМ, які отримували лікування, спостерігали зменшення під-

сумованого відхилення ST від ізолінії та зниження активності МВ-КФК у сироватці крові. За цими показниками 3-(4-нітрофеніл)-5-(нонілсульфоніл)-1,2,4-тріазол-4-амін продемонстрував більш виражену кардіопротекторну активність порівняно з ефективністю референс-препарату мілдронату.

Загальновідомо, що ішемія міокарда супроводжується пригніченням антиоксидантної системи та розвитком оксидантного стресу [1, 2, 7–9]. За моделювання ІМ спостерігали пригнічення активності ГПР і підвищення рівня маркерів окислювальної модифікації білка АФГ і КФГ у міокарді (табл. 2). Уведення 3-(4-нітрофеніл)-5-(нонілсульфоніл)-1,2,4-тріазол-4-аміну та мілдронату спричиняло значний антиоксидантний ефект, що підтверджувалося підвищенням активності ГПР та зниженням умісту маркерних продуктів оксидативного стресу – АФГ та КФГ у цитозолі міокарда. На підставі отриманих результатів щодо антиоксидантного механізму кардіопротекторної дії 3-(4-нітрофеніл)-5-(нонілсульфоніл)-1,2,4-тріазол-4-аміну було встановлено, що ця сполука за ступенем зниження маркера ОМВ-КФГ цілком певно мала перевагу над мілдронатом. За умов експериментального ІМ спостерігали обмеження процесів синтезу оксиду азоту, про що свідчить зниження продукції стабільних метаболітів оксиду азоту – нітратів (табл. 2). Уведення тваринам з ІМ 3-(4-нітрофеніл)-5-(нонілсульфоніл)-

Таблиця 1

Показники смертності та ішемічного пошкодження серця за умов експериментального інфаркту міокарда та впливу досліджуваних сполук (n = 10)

Група тварин	Показник, який досліджується	Смертність тварин, %	Активність МВ-КФК, ммоль/л · год	Підсумовані відхилення ST від ізолінії, мВ
Інтактна		0	0,050 ± 0,001	0
Інфаркт міокарда (контрольна)		40 (4/10)	0,220 ± 0,007	221,0 ± 36,0
Інфаркт міокарда + 3-(4-нітрофеніл)-5-(нонілсульфоніл)-1,2,4-тріазол-4-амін, 50 мг/кг		90* ¹ (1/10)	0,100 ± 0,002* ¹	97,0 ± 10,5* ¹
Інфаркт міокарда + мілдронат, 100 мг/кг		30 (3/10)	0,170 ± 0,002*	121,0 ± 15,0*

Примітка. Тут і в табл. 2: * $P < 0,005$ відносно контрольної групи; ¹ $P < 0,005$ відносно групи мілдронату.

Показники антиоксидантної системи, окислювальної модифікації білка за умов експериментального інфаркту міокарда та впливу досліджуваних сполук (n = 10)

Група тварин \ Показник, який досліджується	Активність ГПР, мкмоль/мг · хв	Уміст АФГ, у. о./г білка	Уміст КФГ, у. о./г білка	Уміст метаболітів NO, мкмоль/г білка
Інтактна	147,1 ± 12,1	11,20 ± 0,90	8,2 ± 0,8	21,10 ± 2,80
Інфаркт міокарда (контрольна)	63,7 ± 6,1	37,2 ± 2,7	18,30 ± 0,77	11,70 ± 1,31
Інфаркт міокарда + 3-(4-нітрофеніл)-5-(нонілсульфоніл)-1,2,4-тріазол-4-амін, 50 мг/кг	95,1 ± 9,0*	21,2 ± 1,8*	8,70 ± 0,71* ¹	16,7 ± 1,4* ¹
Інфаркт міокарда + мілдронат, 100 мг/кг	97,7 ± 7,1*	28,7 ± 2,2	12,4 ± 1,0*	10,4 ± 0,8

1,2,4-тріазол-4-аміну призводило до збільшення продукції NO, про що свідчило підвищення вмісту нітратів. За ступенем впливу на приріст нітратів досліджувана сполука переважала мілдронат. Можливий механізм кардіопротекторної активності 3-(4-нітрофеніл)-5-(нонілсульфоніл)-1,2,4-тріазол-4-аміну, з нашої точки зору, може бути пояснений його антиоксидантною дією та впливом на систему NO. NO-залежні механізми кардіопротекторної дії 3-(4-нітрофеніл)-5-(нонілсульфоніл)-1,2,4-тріазол-4-аміну формують певне уявлення про кардіопротекторну дію 4-аміно-1,2,4-тріазолів і 5-тіо-1,2,4-тріазолів [1, 2, 7–9], однак вимагають додаткових поглиблених досліджень.

Висновки

1. Внутрішньошлункове застосування 3-(4-нітрофеніл)-5-(нонілсульфоніл)-1,2,4-тріазол-4-аміну в дозі 50 мг/

кг паралельно з формуванням експериментального гострого ІМ призводить до зменшення смертності тварин та гіперферментемії МВ-КФК у сироватці крові, а також сприяє нормалізації ЕКГ, що характеризується зниженням сегмента ST.

2. Уведення тваринам з ІМ 3-(4-нітрофеніл)-5-(нонілсульфоніл)-1,2,4-тріазол-4-аміну призводить до збільшення стабільного метаболіту NO – нітрат-аніона в міокарді та до зменшення продуктів оксидативного стресу – АФГ і КФГ, а також підвищення активності антиоксидантного ферменту ГПР.

3. За показниками кардіопротекторної активності, такими як зменшення гіперферментемії МВ-КФК, зниження сегмента ST на ЕКГ, підвищення вмісту метаболітів NO у цитозолі міокарда, 3-(4-нітрофеніл)-5-(нонілсульфоніл)-1,2,4-тріазол-4-амін має перевагу над мілдронатом.

1. Подходы к разработке и созданию метаболитотропных препаратов – производных 1,2,4-триазола / Беленичев И. Ф., Кучеренко Л. И., Стеблик В. С. [и др.] // Фармаком. – 2012. – № 3. – С. 78–82.
2. Метаболические кардиопротекторы / В. А. Визир, Н. А. Волошин, И. А. Мазур, И. Ф. Беленичев. – Запорожье, 2006. – 34 с.
3. *Ольбинская Л. И.* Коронарная и миокардиальная недостаточность / Л. И. Ольбинская, П. Ф. Литвицкий. – М.: Медицина, 1986. – 272 с.
4. *Амосова Е. Н.* Метаболическая терапия повреждения миокарда, обусловленного ишемией. Новый подход к лечению ишемической болезни сердца и сердечной недостаточности / Амосова Е. Н. // Укр. кардиол. журн. – 2000. – № 4. – С. 86–92.
5. *Aruoma O.* Molecular Biology of Free Radicals in Human Diseases / Aruoma O., Halliwell B. – St. Lucia, London : OCIA Int., 1999. – 345 p.
6. *Сыркин А. Л.* Антиишемические препараты метаболического действия / Сыркин А. Л., Добровольский А. В. // Concilium-Medicum. – 2002. – Т. 4, № 11. – С. 9–12.
7. Кардиопротекторы — клинико-фармакологические аспекты / Чекман И. С., Горчакова Н. А., Французова С. Б. [и др.] // Укр. медичний журн. – 2003. – № 6 (38). – С. 18–25.

8. Тиотриазолин, тиодарон в лечении сердечно-сосудистой патологии [Мазур И. А., Волошин Н. А., Визир В. А., Беленичев И. Ф.]. – Запорожье : Печатный мир, 2011. – 303 с.
9. Мазур И. А. Метаболитотропные препараты / И. А. Мазур, И. С. Чекман, И. Ф. Беленичев. – Запорожье, 2007. – 309 с.
10. Руководство по проведению доклинических исследований лекарственных средств. Часть первая: под редакцией А. Н. Миронова. – М. : ФГБУ «НЦЭСМП», 2012. – 944 с.
11. Воронина Т. А. Руководство по экспериментальному (доклиническому) изучению новых фармакологических веществ / Т. А. Воронина, С. Б. Серединин. – М. : ЗАО ИИА Ремедиум, 2002. – 320 с.
12. Стефанов А. В. Доклинические исследования лекарственных средств / А. В. Стефанов. – К. : Авиценна, 2002. – 568 с.
13. Науково-методичні рекомендації з утримання лабораторних тварин та роботи з ними / Ю. М. Кожемякін, О. С. Хромов, М. А. Філоненко, Г. А. Сайфетдінова. – К. : ВД «Авіцена», 2002. – 156 с.
14. Прохорова М. А. Современные методы в биохимии / М. А. Прохорова. – Л. : Изд-во ЛГУ, 1986. – 368 с.
15. Беленичев І. Ф. Методи оцінки антиоксидантної активності речовин при ініціюванні вільнорадикальних процесів у дослідях *in vitro* / Беленичев І. Ф., Губський Ю. І., Дунаєв В. В. //Метод. рекомен. – К. : ДФЦ МОЗ України, 2002. – 26 с.
16. Halliwell B. Free radicals in biology and medicine / B. Halliwell, M. C. Gutteridge. – Oxford : Clarendon Press, 1985. – 347 p.
17. Handbook of Biochemistry and Molecular Biology, Fourth Edition / Roger L. Lundblad, Fiona Macdonald. – CRC Press, 2010. – 1098 p.

М. О. Щербак, І. Ф. Беленичев, А. В. Абрамов, Н. В. Бухтиярова, С. А. Моргунова, С. В. Павлов, А. Г. Каплаушенко

Дослідження кардіопротекторної активності 3-(4-нітрофеніл)-5-(нонілсульфоніл)-1,2,4-тріазол-4-аміну

Синтез похідних 3-тіо-1,2,4-тріазолів, вивчення їхніх хімічних властивостей і біологічної дії викликають великий інтерес як зарубіжних, так і вітчизняних учених, головним чином, завдяки наявності цілого ряду цінних властивостей. У зв'язку з цим вивчення біологічної активності нових похідних 1,2,4-тріазолів є актуальним питанням сучасної медицини та фармації й має теоретичну та практичну значимість.

Нами, на підставі попереднього широкого вивчення біологічної активності ряду 3-алкілтіо(сульфо)-5-(2-, 3-, 4-нітрофеніл)-4-аміно-1,2,4-тріазолів, відібрано найактивнішу сполуку, а саме 3-(4-нітрофеніл)-5-(нонілсульфоніл)-1,2,4-тріазол-4-амін. Для цієї сполуки проведено поглиблене дослідження кардіопротекторної дії на моделі гострого інфаркту міокарда в щурів.

У тварин з моделюваним інфарктом міокарда спостерігали пригнічення активності ГПР і підвищення рівня маркерів окиснювальної модифікації білка АФГ і КФГ у міокарді. Значний антиоксидантний ефект проявлявся підвищенням активності ГПР та зниженням маркерних продуктів – АФГ та КФГ у цитозолі міокарда як під час введення 3-(4-нітрофеніл)-5-(нонілсульфоніл)-1,2,4-тріазол-4-аміну, так і мілдронату. За ступенем зменшення вмісту маркера ОМБ – КФГ 3-(4-нітрофеніл)-5-(нонілсульфоніл)-1,2,4-тріазол-4-амін мав перевагу над мілдронатом.

Результати проведених досліджень показують, що 3-(4-нітрофеніл)-5-(нонілсульфоніл)-1,2,4-тріазол-4-амін перевищує препарат порівняння за кардіопротекторною дією.

Ключові слова: 1,2,4-тріазол, інфаркт міокарда, кардіопротекторна активність

М. А. Щербак, І. Ф. Беленичев, А. В. Абрамов, Н. В. Бухтиярова, С. А. Моргунова, С. В. Павлов, А. Г. Каплаушенко

Исследование кардиопротекторной активности 3-(4-нитрофенил)-5-(нонилсульфонил)-1,2,4-триазол-4-амин

Синтез производных 3-тио-1,2,4-триазолов, изучение их химических свойств и биологического действия вызывают большой интерес как зарубежных, так и отечественных ученых, главным образом, благодаря наличию ряда ценных свойств. В связи с этим изучение реакционной способности и зависимости биологической активности от строения новых производных 1,2,4-триазола является актуальным вопросом современной медицины и фармации, а также имеет теоретическую и практическую значимость.

На основании предварительного широкого изучения биологической активности ряда 3-алкилтио(сульфо)-5-(2-, 3-, 4-нитрофенил)-4-амино-1,2,4-триазолов было отобрано наиболее активное соединение, а именно 3-(4-нитрофенил)-5-(нонилсульфонил)-1,2,4-триазол-4-амин. Для этого соединения проведены углубленные исследования его кардиопротекторного действия на модели острого инфаркта миокарда у крыс.

У животных с моделированным инфарктом миокарда наблюдалось угнетение активности ГПР и увеличение уровня маркеров окислительной модификации белка АФГ и КФГ в миокарде. Значи-

тельный антиоксидантный эффект проявлялся повышением активности ГПР и снижением маркерных продуктов - АФГ и КФГ в цитозоле миокарда как при введении 3-(4-нитрофенил)-5-(нонилсульфонил)-1,2,4-триазол-4-амин, так и милдроната. По степени снижения маркера ОМБ – КФГ 3-(4-нитрофенил)-5-(нонилсульфонил)-1,2,4-триазол-4-амин превосходил милдронат.

Результаты проведенных исследований показывают, что 3-(4-нитрофенил)-5-(нонилсульфонил)-1,2,4-триазол-4-амин превышает препарат сравнения по кардиопротективной активности.

Ключевые слова: 1,2,4-триазол, инфаркт миокарда, кардиопротекторная активность

**M. O. Shcherbak, I. F. Belenichev, A. V. Abramov, N. V. Bukhtiyarova,
S. A. Morguntsova, S. V. Pavlov, A. G. Kaplaushenko**

The research of cardioprotective activity of 3-(4-nitrophenyl)-5-(nonylsulfonyl)-1,2,4-triazole-4-amine

The synthesis of 3-thio-1,2,4-triazoles, the study of their chemical properties and biological activity cause great interest for both foreign and ukrainian scientists, mainly due to the presence of number of valuable properties. In this regard, the study of reactivity and biological activity, depending on the structure of new 1,2,4-triazole derivatives is an important problem of modern medicine and pharmacy and has theoretical and practical significance.

Based on previous extensive study of biological activity of 3-alkylthio(sulfo)-5- (2-, 3-, 4-nitrophenyl)-4-amino-1,2,4-triazoles the most active compound has been selected, namely 3-(4-nitrophenyl)-5-(nonylsulfonyl)-1,2,4-triazole-4-amine. In-depth studies of cardioprotective effect of synthesized compound on acute myocardial infarction model in rats have been performed.

The inhibition of GPO activity and increase in markers of oxidative modification of protein, AFG and DKH, in myocardium have been observed in simulation myocardial infarction. Significant antioxidant effect has been observed in the GPO activity increase and in decrease of AFG and DKH marker products in the cytosol both under of 3-(4-nitrophenyl)-5-(nonylsulfonyl)-1,2,4-triazole-4-amine and mildronat introductions. Moreover, 3-(4-nitrophenyl)-5-(nonylsulfonyl)-1,2,4-triazole-4-amine significantly exceeds mildronat.

The results of performed studies show that the cardioprotective effect of 3-(4-nitrophenyl)-5-(nonylsulfonyl)-1,2,4-triazole-4-amine is higher than of the reference drug.

Key words: 1,2,4-triazole, myocardial infarction, cardioprotective activity

Надійшла: 11.06.2014 р.

Контактна особа: Щербак Марина Олексіївна, асистент, кафедра фізколоїдної хімії, Запорізький державний медичний університет, буд. 26, просп. Маяковського, м. Запоріжжя, 69035. Тел.: +38 0 612 33 61 97. Електронна пошта: malina_alekseevna@mail.ru