



УДК: 547. 792: 615. 31'28] – 047.37
DOI: 10.14739/2409-2932.2017.1.93447

Т. В. Кравченко, О. І. Панасенко, Є. Г. Книш

Обговорення протимікробної та протигрибкової активності похідних 4-аміно-5-метил-4H-1,2,4-тріазол-3-тіолу

Запорізький державний медичний університет, Україна

Вивчення нових біологічно активних речовин з кожним днем набуває все більшої актуальності. Найвний асортимент на фармацевтичному ринку вимагає постійного оновлення вітчизняних препаратів. Основними вимогами для нових лікарських препаратів є висока ефективність, мала токсичність.

Сучасна фармацевтична наука відокремлює похідні 1,2,4-тріазолу як перспективний клас для створення нових біологічно активних сполук.

Мета роботи – пошук нових сполук похідних 4-аміно-5-метил-4H-1,2,4-тріазол-3-тіолу, дослідження їхніх протимікробних і протигрибкових властивостей.

Об'єктами дослідження є похідні 4-аміно-5-метил-4H-1,2,4-тріазол-3-тіолу, що представляють собою кристалічні речовини.

Матеріали та методи. Чутливість мікроорганізмів до нових синтезованих сполук визначали методом серійних розведень відповідно до методичних вказівок на кафедрі мікробіології, вірусології та імунології Запорізького державного медичного університету. Під час досліджень із вихідної концентрації препарату 1 мг/мл готували ряд двократних серійних розведень препарату в бульйоні Мюллера–Хінтона в об'ємі 1 мл, після чого додавали у кожен пробірку по 0,1 мл мікробної суспензії (10^6 мікробних клітин/мл). Для первинного скринінгового дослідження синтезованих речовин застосовували еталонні тест-культури грампозитивних, грамотрицателів бактерій та грибів, що належать до різних за морфологічними властивостями клінічно значущих груп збудників інфекційних захворювань. Як набір стандартних тест-штамів взято *Staphylococcus aureus* ATCC 25923, *Escherichia coli* ATCC 25922, *Pseudomonas aeruginosa* ATCC 27853, *Candida albicans* ATCC 885–653. Усі тест-штами отримані з бактеріологічної лабораторії ДУ «Запорізький обласний лабораторний центр МОЗ України». Як контроль протимікробної активності сполук щодо досліджуваних штамів мікроорганізмів застосовували 0,05 % розчин хлоргексидину «Фаргомед» (Україна). Додатково здійснювали контроль поживних середовищ і розчинника за допомогою загальноприйнятих методик.

Результати. Наведені підрахунки щодо протигрибкової та протимікробної активності. Результати показали, що сполукою-лідером виступив 4-((4-бромбензиліден)аміно)-5-метил-4H-1,2,4-тріазол-3-тіол, який проявляв протигрибкову активність проти *Candida albicans*: МПК – 7,8–62,5 мкг/мл, МБцК – 15,6–250 мкг/мл. Водночас відновлення цієї сполуки, а саме перехід до 4-((4-бромбензил)аміно)-5-метил-4H-1,2,4-тріазол-3-тіолу не призводить до появи протигрибкової дії, але зберігає протимікробну активність відносно *Staphylococcus aureus*.

Висновки. Під час дослідження встановили деяку залежність «структура–дія», а також виявили сполуки, в яких протигрибкова активність перевищувала показники еталонного препарату хлоргексидину.

Ключові слова: 1,2,4-тріазол, протимікробна дія, протигрибкова дія, антибактеріальні засоби.

Актуальні питання фармацевтичної і медичної науки та практики. – 2017. – Т. 10, № 1(23). – С. 81–85

Обсуждение противомикробной и противогрибковой активности производных 4-амино-5-метил-4H-1,2,4-триазол-3-тиола

Т. В. Кравченко, А. И. Панасенко, Е. Г. Книш

Изучение новых биологически активных веществ с каждым днём приобретает всё большую актуальность. Существующий асортимент на фармацевтическом рынке требует постоянного обновления отечественных препаратов. Основными требованиями для новых лекарственных препаратов является высокая эффективность и малая токсичность.

Современная фармацевтическая наука выделяет производные 1,2,4-триазола как перспективный класс для создания новых биологически активных соединений.

Цель работы – поиск новых соединений производных 4-амино-5-метил-4H-1,2,4-триазол-3-тиола, исследование их противомикробных и противогрибковых свойств. Объектами исследования выступают производные 4-амино-5-метил-4H-1,2,4-триазол-3-тиола.

Материалы и методы. Чувствительность микроорганизмов к новым синтезированным соединениям определяли методом серийных разведений в соответствии с методическими указаниями на кафедре микробиологии, вирусологии и иммунологии Запорожского государственного медицинского университета. Во время исследований с исходной концентрации препарата 1 мг/мл готовили ряд двукратных серийных разведений препарата в бульоне Мюллера–Хинтона в объёме 1 мл, после чего добавляли в каждую пробирку по 0,1 мл микробной взвеси (10^6 микробных клеток/мл). Для первичного скринингового исследования синтезированных веществ применяли эталонные тест-культуры грамположительных, грамотрицательных бактерий и грибов, принадлежащих к разным по морфологическим свойствам клинически значимым группам возбудителей инфекционных заболеваний. В качестве набора стандартных тест-штаммов взяты *Staphylococcus aureus* ATCC 25923, *Escherichia coli* ATCC 25922, *Pseudomonas aeruginosa* ATCC 27853, *Candida albicans* ATCC 885–653. Все тест-штаммы получены из бактериологической лаборатории ГУ «Запорожский областной лабораторный центр МЗ Украины». В качестве контроля противомикробной активности соединений относительно исследуемых штаммов микроорганизмов применяли 0,05 % раствор хлоргексидина «Фаргомед» (Украина). Дополнительно проводили контроль питательных сред и растворителя с помощью общепринятых методик.

Результати. Приведені підрахунки по противогрибковій та противомікробній активності. Результати показали, що соединением-лидером виступив 4-((4-бромбензиліден)-аміно)-5-метил-4*H*-1,2,4-триазол-3-тіол, який проявляв противогрибкову та противомікробну активність проти *Candida albicans*: МИК – 7,8–62,5 мкг/мл, МБЦК – 15,6–250 мкг/мл. В то же время восстановленное соединение, а именно переход к 4-((4-бромбензил)амино)-5-метил-4*H*-1,2,4-триазол-3-тіол не обладает противогрибковым действием, но сохраняет противомікробную активність в отношении *Staphylococcus aureus*.

Выводы. Благодаря проведённому исследованию установили некоторую зависимость «структура–действие», а также обнаружили соединения, в которых противогрибковая активність превышала показатели эталонного препарата хлоргексидина.

Ключевые слова: 1,2,4-триазол, противомікробное действие, противогрибковое действие, антибактериальные средства.

Актуальные вопросы фармацевтической и медицинской науки и практики. – 2017. – Т. 10, № 1(23). – С. 81–85

Discussion of antimicrobial and antifungal activity of 4-amino-5-methyl-4*H*-1,2,4-triazole-3-thiol

T. V. Kravchenko, O. I. Panasenko, Ye. G. Knysh

Studying new biologically active substances nowadays become increasingly important. The current range of the pharmaceutical market requires constant updating of domestic products. The main requirements for new medications are high efficiency and low toxicity.

Aim. Modern pharmaceutical science separates 1,2,4-triazole derivatives as a significant class to create new biologically active compounds. Our purpose is to find novel derivatives of 4-amino-5-methyl-4*H*-1,2,4-triazole-3-thiol, to study their antimicrobial and antifungal activity. Objects of research are derivatives of 4-amino-5-methyl-4*H*-1,2,4-triazole-3-thiol.

Methods and results. The sensitivity of the microorganisms to the new synthesized compounds was determined by serial dilutions method in accordance with the “methodological guidelines” at the Department of Microbiology, Virology and Immunology (Zaporizhzhia State Medical University). During initial studies with drug concentrations of 1 mg / ml, a series of two-fold serial dilutions of drug in the Mueller-Hinton solution in a volume of 1 ml were prepared, and then a microbial suspension was added to each tube in amount of 0.1 ml (10⁶ microbial cells/ml).

Reference test culture of Gram-positive and Gram-negative bacteria was used for primary screening studies of synthesized substances. As a set of standard test strains we took *Staphylococcus aureus* ATCC 25923, *Escherichia coli* ATCC 25922, *Pseudomonas aeruginosa* ATCC 27853, *Candida albicans* ATCC 885–653. All test strains have been obtained from the bacteriological laboratory of the State institution “Zaporizhzhia Regional Laboratory Center of the State Sanitary and Epidemiological Service of Ukraine”. As a control of the antimicrobial activity of compounds we used 0.05 % chlorhexidine “Fargomed”.

Total results of antifungal and antimicrobial activity. The results showed that the leader compound is 4-((4-brombenzylidene)amino)-5-methyl-4*H*-1,2,4-triazole-3-thiol, which showed antifungal and antimicrobial activity against *Candida albicans* MIC – 7,8–62.5 ug/ml, MBtK – 15.6–250 ug/ml. Recovery of this compound, namely transition to 4-((4-brombenzyl)amino)-5-methyl-4*H*-1,2,4-triazole-3-thiol, has no antifungal activity, but demonstrates antimicrobial activity against *Staphylococcus aureus*.

Conclusions. Researches have established some “structure–effect” relationship, and also found the compound, the antifungal activity of which is higher than in the reference chlorhexidine preparation.

Key words: 1,2,4-triazoles, antimicrobial action, antifungal action, antibacterial agents.

Current issues in pharmacy and medicine: science and practice 2017; 10 (1), 81–85

Безконтрольне та надмірне вживання антибіотиків у сучасному суспільстві призвело до такої проблеми, як резистентність мікроорганізмів до антибактеріальних засобів. Це є серйозною загрозою для здоров'я людства та призводить до ускладнення захворювань, що викликані мікроорганізмами та ускладненням процесу лікування. Сучасний фармацевтичний ринок України має доволі широкий асортимент антибактеріальних засобів [2,4,6], але навіть він не може задовольнити потреби сучасного суспільства. Тому перед вченими-синтетиками постає актуальна проблема створення нових ефективних і безпечних лікарських засобів [7,8].

Важливе місце в сучасній медичній практиці посідають похідні 1,2,4-триазолу (флуконазол, тразодон, триазолам, лореклезол, анастрозол), що відомі внаслідок широкого спектра біологічної дії, низької токсичності.

Аналіз наукових літературних даних [3,5,9] підтверджує, що клас похідних 1,2,4-триазолу є перспективним для фармакологічного скринінгу цього ряду сполук. Тому надалі пошук похідних 4-аміно-5-метил-4*H*-1,2,4-триазол-3-тіолу – доцільний та актуальний.

Мета роботи

Вивчення протимікробної та протигрибкової активності нових сполук похідних 4-аміно-5-метил-4*H*-1,2,4-триазол-3-тіолу.

Матеріали і методи дослідження

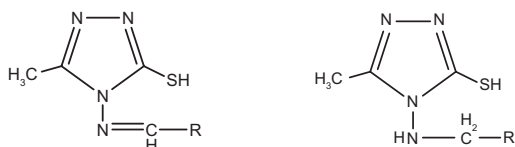
Чутливість мікроорганізмів до нових сполук, котрі синтезовані на кафедрі токсикологічної та неорганічної хімії під керівництвом професора О. І. Панасенка, визначали методом серійних розведень відповідно до методичних вказівок [1] на кафедрі мікробіології, вірусології та імунології Запорізького державного медичного університету. Під час досліджень із вихідної концентрації препарату 1 мг/мл готували ряд двократних серійних розведень препарату в бульйоні Мюллера–Хінтона в об'ємі 1 мл, після чого додавали в кожен пробірочку по 0,1 мл мікробної суспензії (10⁶ мікробних клітин/мл).

Мінімальну інгібуючу концентрацію (МИК) визначили за відсутністю видимого росту у пробірці з мінімальною концентрацією препарату, мінімальну бактерицидну/фунгіцидну концентрацію (МБЦК/МФЦК) – за відсутністю росту на агарі після висіву в прозорих пробірках.

Як розчинник сполук у дослідженнях використовували ДМСО.

Для первинного скринінгового дослідження синтезованих речовин застосовували еталонні тест-культури грампозитивних, грамнегативних бактерій і грибів, що належать до різних за морфологічними властивостями клінічно значущих груп збудників інфекційних

Таблиця 1. 4-((R)аміно)-5-метил-4H-1,2,4-тріазол-3-тіоли



Сполука	R	Сполука	R
I	3,5-(OCH ₃) ₂ -C ₆ H ₃	XI	3,5-(OCH ₃) ₂ -C ₆ H ₃
II	4-BrC ₆ H ₄	XII	4-BrC ₆ H ₄
III	2-тіофен-C ₄ H ₃	XIII	2-тіофен-C ₄ H ₃
IV	4-(OCH ₃)C ₆ H ₄	XIV	4-(OCH ₃)C ₆ H ₄
V	3-FC ₆ H ₄	XV	3-FC ₆ H ₄
VI	3,4-(OCH ₃) ₂ C ₆ H ₃	XVI	3,4-(OCH ₃) ₂ C ₆ H ₃
VII	3-Br-4F-C ₆ H ₃	XVII	3-Br-4F-C ₆ H ₃
VIII	2,3-(OCH ₃) ₂ C ₆ H ₃	XVIII	2,3-(OCH ₃) ₂ C ₆ H ₃
IX	2-Cl-6-FC ₆ H ₃	XIX	2-Cl-6-FC ₆ H ₃
X	4-FC ₆ H ₄	XX	4-FC ₆ H ₄

захворювань. Як набір стандартних тест-штамів взято *Staphylococcus aureus* ATCC 25923, *Escherichia coli* ATCC 25922, *Pseudomonas aeruginosa* ATCC 27853, *Candida albicans* ATCC 885–653. Усі тест-штами отримали з бактеріологічної лабораторії ДУ «Запорізький обласний лабораторний центр МОЗ України». Як контроль протимікробної та протигрибкової активності сполук щодо досліджуваних штамів мікроорганізмів застосовували 0,05 % розчин хлоргексидину «Фаргомед», Україна. Додатково здійснювали контроль поживних середовищ і розчинника за допомогою загальноприйнятих методик.

Результати та їх обговорення

У результаті досліджень наведені підрахунки щодо протигрибкової та протимікробної активності (табл. 2).

Критеріями активності тієї чи іншої сполуки є мінімальна інгібуєча концентрація (МІК) – найменша концентрація препарату, яка пригнічує ріст тест-культури, та мінімальна бактерицидна концентрація (МБЦК) – найменша концентрація препарату, що викликає бактерицидний ефект.

Стосовно впливу похідних 4-аміно-5-метил-4H-1,2,4-тріазол-3-тіолу (I-XX, табл. 1) на бактерію *Escherichia coli* МІК дорівнює 125 мкг/мл, а МБЦК перебуває в межах 125–250 мкг/мл. Щодо *Staphylococcus aureus* слід зазначити, що МІК– 31,25–125 мкг/мл, а МБЦК – 62,5–250 мкг/мл.

Таблиця 2. Результати протимікробної та протигрибкової дії синтезованих сполук

Сполука	Результати досліджень							
	Протимікробна активність						Протигрибкова активність	
	<i>E. coli</i>		<i>S. aureus</i>		<i>P. aeruginosae</i>		<i>C. albicans</i>	
	МІК, мкг/мл	МБЦК, мкг/мл	МІК, мкг/мл	МБЦК, мкг/мл	МІК, мкг/мл	МБЦК, мкг/мл	МІК, мкг/мл	МБЦК, мкг/мл
Хлоргексидин	–	25,0	–	18,8	–	200	–	10,4
I	125	250	62,5	125	62,5	125	62,5	62,5
II	125	250	31,25	62,5	62,5	125	7,8	15,6
III	125	250	62,5	125	62,5	125	62,5	62,5
IV	125	250	62,5	125	62,5	250	62,5	62,5
V	125	125	62,5	125	62,5	125	62,5	62,5
VI	125	250	31,25	62,5	62,5	125	62,5	62,5
VII	125	250	62,5	125	62,5	125	62,5	125
VIII	125	250	62,5	125	62,5	125	62,5	125
IX	125	250	62,5	125	62,5	125	62,5	62,5
X	125	125	62,5	125	62,5	125	62,5	62,5
XI	125	250	31,25	62,5	62,5	125	62,5	62,5
XII	125	250	62,5	125	62,5	125	62,5	125
XIII	125	250	125	250	62,5	125	62,5	62,5
XIV	125	250	125	125	62,5	125	62,5	62,5
XV	125	250	125	125	62,5	125	62,5	125
XVI	125	250	31,25	62,5	62,5	125	62,5	125
XVII	125	250	62,5	125	125	250	62,5	125
XVIII	125	250	62,5	125	125	250	62,5	250
XIX	125	250	62,5	125	125	250	62,5	125
XX	125	250	62,5	125	125	250	62,5	125

Розглядаючи показники щодо *Pseudomonas aeruginosa*, можна відзначити, що МІК становить 62,5–125 мкг/мл, а МБЦК – 125–250 мкг/мл. Протигрибкова активність проти *Candida albicans* МІК – 7,8–62,5 мкг/мл, МБЦК – 15,6–250 мкг/мл.

Введення до структури молекули 4-аміно-5-метил-4*H*-1,2,4-тріазол-3-тіолу 4-бромбензиліденового замісника (II) за аміногрупою призводить до підвищення протимікробної активності проти *Staphylococcus aureus* і протигрибкової активності щодо *Candida albicans*. Відновлення цієї сполуки (XII) призводить до зниження протигрибкової, але збереження протимікробної активності відносно *Staphylococcus aureus*.

Наявність у структурі 4-аміно-5-метил-4*H*-1,2,4-тріазол-3-тіолу 3-бром-4-фторбензилового замісника за аміногрупою (VII) призводить до виникнення протимікробної активності щодо *Staphylococcus aureus*. Водночас заміна на 3-бром-4-фторбензиліденовий замісник (VII) призводить до зниження протимікробної активності.

Відзначимо, що присутність у молекулі 3,4-диметоксибензиліденового замісника (VI) призводить до появи протимікробної активності до *Staphylococcus aureus*. Відновлення цієї сполуки (XVI) зменшує цю активність.

У результаті досліджень виявлена сполука-лідер 4-((4-бромбензиліден)аміно)-5-метил-4*H*-1,2,4-тріазол-3-тіол (II), котра пригнічувала ріст штамів *C. Albicans*.

Висновки

1. Вивчена протимікробна та протигрибкова активність нових сполук похідних 4-аміно-5-метил-4*H*-1,2,4-тріазол-3-тіолу.

2. Дослідження показали, що сполука (II) 4-((4-бромбензиліден)аміно)-5-метил-4*H*-1,2,4-тріазол-3-тіол володіє доволі активною протигрибковою дією.

3. Виходячи з результатів дослідження, встановлені деякі закономірності залежності «структура–дія».

Список літератури

- [1] Наказ МОЗ «Про затвердження методичних вказівок “Визначення чутливості мікроорганізмів до антибактеріальних препаратів”» від 05.04.2007 р. №167 [Електронний ресурс]. – Режим доступу: http://www.uazakon.com/documents/date_6q/pg_gecusk/index.htm.
- [2] Synthesis and biological activities of novel 1,2,4-triazole thiones and bis(1,2,4-triazole thiones) containing phenylpyrazole and piperazine moieties / Bao-Lei Wang, Li-Yuan Zhang, Yi-Zhou Zhan, et al. // *Journal of Fluorine Chemistry*. – 2016. – Vol. 184. – P. 36–44.
- [3] Gupta D. Synthesis, antifungal and antibacterial activity of novel 1,2,4-triazole derivatives / D. Gupta, D.K. Jain // *Journal of Advanced Pharmaceutical Technology & Research*. – 2015. – Vol. 6(3). – P. 141–146.
- [4] Synthesis, characterization and antimicrobial activity of novel benzophenone derived 1,2,3-triazoles / I. Fichtali, W. Laaboudi, E.M. El Hadrami, et al. // *J. Mater. Environ. Sci.* – 2016. – Vol. 7(5). – P. 1633–1641.
- [5] Jacob H. Antibacterial Activity of Some Selected 1,2,4-Triazole Derivatives Against Standard, Environmental, and Medical Bacterial Strains / H. Jacob, I. Fawzi, A. Yaseen // *Advanced Studies in Biology*. – 2013. – Vol. 5(6). – P. 291–301.
- [6] Synthesis of some new 1,2,4-triazoles, their Schiff's base derivatives and investigation of their antimicrobial activities / Kasturi Vasu, Kerru Nagaraju, Nallapaneni Harikrishna, Chunduri Venkata Rao // *Indo American Journal of Pharmaceutical Research*. – 2015. – Vol. 5(2). – P. 882–892.
- [7] Rajkumar Agrawal S.S. Pancholi. Synthesis, characterization and evaluation of antimicrobial activity of a series of 1,2,4-triazoles / Pancholi S.S. Rajkumar Agrawal // *Der Pharma Chemica*. – 2011. – Vol. 3(6). – P. 32–40.
- [8] Synthesis and biological evaluation of novel triazole derivatives as antifungal agents / H. Tang, C.-H. Zhenga, X.-H. Rena, et al. // *Chinese Chem. Lett.* – 2013. – Vol. 24. – P. 219–222.
- [9] Synthesis and antimicrobial activities of some novel 1,2,4-triazole derivatives / Yatin J. Mange, Arun M. Isloor, Shridhar Malladi, et al. // *Arabian Journal of Chemistry*. – 2013. – Vol. 6. – P. 177–181.
- [1] Nakaz Ministerstva okhorony zdorovia «Pro zatverdzhennia metodychnykh vkazivok “Vyznachennia chutlyvosti mikroorganismiv do antybakterialnykh preparativ”» vid 5 kvitnia 2007 roku №167 [Order of Ministry of Health of Ukraine №167 dated 5.04.2007 “About approval of guidelines “Determination of the sensitivity of microorganisms to antimicrobial drugs” from April 5, 2007 №167]. Retrieved from: http://www.uazakon.com/documents/date_6q/pg_gecusk/index.htm.
- [2] Bao-Lei, Wang, Li-Yuan, Zhang, Yi-Zhou, Zhan, Yan, Zhang, Xiao, Zhang, Li-Zhong, Wang, & Zheng-Ming, Li. (2016) Synthesis and biological activities of novel 1,2,4-triazole thiones and bis(1,2,4-triazole thiones) containing phenylpyrazole and piperazine moieties. *Journal of Fluorine Chemistry*, 184, 36–44. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jfluchem.2016.02.004>.
- [3] Gupta, D., & Jain, D. K. (2015) Synthesis, antifungal and antibacterial activity of novel 1,2,4-triazole derivatives. *Journal of Advanced Pharmaceutical Technology & Research*, 6(3), 141–146. doi: 10.4103/2231-4040.161515.
- [4] Fichtali, I., Laaboudi, W., Hadrami, E. M. El, Aroussi, F. El, Ben-Tama, A., Benlemlih, M., & Stiriba, S. E. (2016) Synthesis, characterization and antimicrobial activity of novel benzophenone derived 1,2,3-triazoles. *J. Mater. Environ. Sci.*, 7(5), 1633–1641.
- [5] Jacob, H., Fawzi, I., & Yaseen, A. (2013) Antibacterial Activity of Some Selected 1,2,4-Triazole Derivatives Against Standard, Environmental, and Medical Bacterial Strains. *Advanced Studies in Biology*, 5(6), 291–301.
- [6] Kasturi, Vasu, Kerru, Nagaraju, Nallapaneni, Harikrishna, & Chunduri, Venkata Rao. (2015) Synthesis of some new 1,2,4-triazoles, their Schiff's base derivatives and investigation of their antimicrobial activities. *Indo American Journal of Pharmaceutical Research*, 5(2), 882–892.
- [7] Rajkumar Agrawal, S. S. Pancholi. (2011) Synthesis, characterization and evaluation of antimicrobial activity of a series of 1,2,4-triazoles. *Der Pharma Chemica*, 3(6), 32–40.
- [8] Tang, H., Zhenga, C.-H., Rena, X.-H., Liua, J., Liua, Na, Lva, J.-G., et al. (2013) Synthesis and biological evaluation of novel triazole derivatives as antifungal agents. *Chinese Chem. Lett.*, 24, 219–222. <http://dx.doi.org/10.1016/j.ccl.2013.01.015>.
- [9] Yatin, J. Mange, Arun, M. Isloor, Shridhar, Malladi, Shrikrishna, Isloor, & Hoong-Kun, Fun. (2013) Synthesis and antimicrobial activities of some novel 1,2,4-triazole derivatives. *Arabian Journal of Chemistry*, 6, 177–181. <http://dx.doi.org/10.1016/j.arabjc.2011.01.033>.

References

- [1] Nakaz Ministerstva okhorony zdorovia «Pro zatverdzhennia metodychnykh vkazivok “Vyznachennia chutlyvosti mikro-

Відомості про авторів:

Кравченко Т. В., здобувач, старший лаборант каф. токсикологічної та неорганічної хімії, Запорізький державний медичний університет, Україна.

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

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

Сведения об авторах:

Кравченко Т. В., соискатель, старший лаборант каф. токсикологической и неорганической химии, 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:

Kravchenko T. V., Aspirant, the Department of Toxicology and Inorganic Chemistry, 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: tatyana.kravchenko21@mail.ru

Конфлікт інтересів: відсутній.

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

Надійшло до редакції / Received: 27.01.2017

Після доопрацювання / Revised: 31.01.2017

Прийнято до друку / Accepted: 06.02.2017