

УДК: 615.31:547.792:732:615.28]-047.24
DOI: 10.14739/2409-2932.2017.2.103769

В. О. Саліонов, О. І. Панасенко, Є. Г. Книш, О. М. Камишний

Пошук нових біологічно активних речовин із протимікробною та протигрибковою активністю в ряду похідних 1,2,4-тріазол-3-тіолів із залишками тіофену

Запорізький державний медичний університет, Україна

Перед людством загострюється актуальна проблема – стійкість мікроорганізмів до протимікробних і протигрибкових препаратів. Тому одним із можливих варіантів вирішення цього питання є створення нових лікарських засобів. Науковий інтерес в цьому аспекті представляють похідні 1,2,4-тріазолу. У науковій літературі опубліковано багато інформації щодо перспективності їх дальших досліджень, але дані щодо дослідження протимікробної та протигрибкової дії 4-R-5-(5-бромтіофен-2-іл)-1,2,4-тріазол-3-тіолів та 4-R-метиліденаміно-5-(тіофен-2-іл)-1,2,4-тріазол-3-тіолів відсутні.

Мета роботи – вивчення протимікробної та протигрибкової активності нових 4-R-5-(5-бромтіофен-2-іл)-1,2,4-тріазол-3-тіолів і 4-R-метиліденаміно-5-(тіофен-2-іл)-1,2,4-тріазол-3-тіолів, а також встановлення деяких закономірностей «будова – дія».

Матеріали та методи. Для досліджувананих сполук готували низку дворазових серійних розведень у бульйоні Мюллера–Хінтона в об'ємі 1 мл, використовуючи початкову концентрацію речовини 1 мг/мл, після чого в кожну пробірку додавали по 0,1 мл мікробної суспензії (10^6 мікробних клітин/мл). Як стандартні тест-штами використані: *Staphylococcus aureus*, *Escherichia coli*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Candida albicans*. Усі тест-штами отримані з бактеріологічної лабораторії ДУ «Запорізький обласний лабораторний Центр державної санітарно-епідеміологічної служби України». Розчинником сполук слугував диметилсульфоксид (99,80 %). Додатково здійснювали контроль поживних середовищ і розчинника відповідно до загальноприйнятих методик. Як препарати порівняння використані Хлоргексидин-Здоров'я® (Україна) та Ністатин-Здоров'я® (Україна).

Результати. Аналізуючи дані протимікробної та протигрибкової активності, встановили, що досліджувані сполуки вибірково проявляють протимікробну дію. Так, 4-аміно-5-(5-бромтіофен-2-іл)-1,2,4-тріазол-3-тіол виявляє найбільший протимікробний ефект стосовно штаму *Staphylococcus aureus*, перевищуючи Хлоргексидин і протигрибковий ефект щодо штаму *Candida albicans*, наближаючись до препарату порівняння Ністатину. У ряду 4-R-метиліденаміно-5-(тіофен-2-іл)-1,2,4-тріазол-3-тіолів чітких закономірностей не виявили. Інтерес викликає 4-[(5-нітрофуран-2-іл)метиліденаміно]-5-(тіофен-2-іл)-1,2,4-тріазол-3-тіол, який за своїм протимікробним ефектом перевищує Хлоргексидин щодо штамів *Escherichia coli* та *Staphylococcus aureus*. Для всіх інших речовин відзначено несуттєву протимікробну дію та відсутність протигрибкової активності.

Висновки. Вперше виконане дослідження протимікробної та протигрибкової активності 13 нових похідних 1,2,4-тріазол-3-тіолів. Сполуки, що проявляють найбільшу протимікробну активність, можуть використовуватись для дальших біологічних випробувань.

Ключові слова: протимікробна та протигрибкова активність, 1,2,4-тріазол, тіофен.

Актуальні питання фармацевтичної і медичної науки та практики. – 2017. – Т. 10, № 2(24). – С. 186–190

Поиск новых биологически активных веществ с противомикробной и противогрибковой активностью в ряду производных 1,2,4-триазол-3-тиолов с остатками тиофена

В. А. Саліонов, А. І. Панасенко, Є. Г. Книш, А. М. Камишний

Перед человечеством обостряется актуальная проблема – устойчивость микроорганизмов к противомикробным и противогрибковым препаратам. Поэтому одним из возможных вариантов решения этого вопроса является создание новых лекарственных средств. Научный интерес в данном аспекте представляют производные 1,2,4-триазола. В научной литературе опубликовано много информации о перспективности их дальнейших исследований, но данные по исследованию противомикробного и противогрибкового действия 4-R-5-(5-бромтиофен-2-ил)-1,2,4-триазол-3-тиолов и 4-R-метиліденаміно-5-(тіофен-2-іл)-1,2,4-тріазол-3-тиолов отсутствуют.

Цель работы – изучение противомикробной и противогрибковой активности новых 4-R-5-(5-бромтиофен-2-ил)-1,2,4-триазол-3-тиолов и 4-R-метиліденаміно-5-(тіофен-2-іл)-1,2,4-тріазол-3-тиолов, а также установление некоторых закономерностей «строение – действие».

Материалы и методы. Для исследуемых соединений готовили ряд двукратных серийных разведений в бульоне Мюллера–Хинтона в объёме 1 мл, используя начальную концентрацию вещества 1 мг/мл, после чего в каждую пробирку добавляли по 0,1 мл микробной взвеси (10^6 микробных клеток/мл). В качестве стандартных тест-штаммов были использованы: *Staphylococcus aureus*, *Escherichia coli*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Candida albicans*. Все тест-штаммы получены из бактериологической лаборатории ГУ «Запорожский областной лабораторный Центр государственной санитарно-эпидемиологической службы Украины». Растворителем соединений служил диметилсульфоксид (99,80 %). Дополнительно проводился контроль питательных сред и растворителя в соответствии с общепринятыми методиками. В качестве препаратов сравнения были использованы Хлоргексидин-Здоровье® (Украина) и Нистатин-Здоровье® (Украина).

Результаты. При анализе полученных данных противомикробной и противогрибковой активности установлено, что исследуемые соединения избирательно проявляют противомикробное действие. Так, 4-аміно-5-(5-бромтіофен-2-іл)-1,2,4-тріазол-3-тіол проявляет наибольший противомикробный эффект в отношении штамма *Staphylococcus aureus*, превышая Хлоргексидин и противогрибковый эффект в отношении штамма *Candida albicans* и приближаясь к препарату сравнения Нистатину. В ряду 4-R-метиліденаміно-5-(тіофен-2-іл)-1,2,4-тріазол-3-тіолов чётких закономерностей не выявлено. Интерес вызывает

4-[(5-нітрофуран-2-іл)метиліденаміно]-5-(тіофен-2-іл)-1,2,4-тріазол-3-тіол, який по своєму противомікробному ефекту перевищує Хлоргексидин по відношенню к штаммам *Escherichia coli* і *Staphylococcus aureus*. Для всіх остальных соединений отмечено незначительное противомікробное действие и отсутствие противогрибковой активности.

Выводы. Впервые проведено исследование противомікробной и противогрибковой активности 13 новых производных 1,2,4-тріазол-3-тіолів. Соединения, которые проявляют наибольшую противомікробную активность, могут быть использованы для дальнейших биологических испытаний.

Ключевые слова: противомікробная и противогрибковая активность, 1,2,4-тріазол, тіофен.

Актуальные вопросы фармацевтической и медицинской науки и практики. – 2017. – Т. 10, № 2(24). – С. 186–190

The search of new biologically active compounds with antibacterial and antifungal activity among 1,2,4-triazole-3-thiol derivatives with the remnants of thiophene

V. O. Salionov, O. I. Panasenko, Ye. G. Knysh, O. M. Kamyshnyi

The resistance of microorganisms to antimicrobial and antifungal drugs is still an actual issue in the modern world. Therefore, one of the possible ways to solve this problem is the creation of new drugs. Derivatives of 1,2,4-triazole are interesting in this aspect. In addition a lot of information is published in the scientific literature on the prospects of further research but research data on antimicrobial and antifungal action of 4-R-5-(5-bromthiophen-2-yl)-1,2,4-triazole-3-thiols and 4-R-methylidenamino-5-(thiophen-2-yl)-1,2,4-triazole-3-thiols is missing.

The aim of the work. The study of antibacterial and antifungal activity of new 4-R-5-(5-bromthiophen-2-yl)-1,2,4-triazole-3-thiols and 4-R-methylidenamino-5-(thiophen-2-yl)-1,2,4-triazole-3-thiols and establishing the “structure – action” dependence.

Materials and methods. For the studied compounds we prepared series of two-fold serial dilutions in Mueller – Hinton broth in a volume of 1 ml using an initial concentration of substance 1 mg/ml. Then in each tube we added 0.1 ml of microbial suspension (10^6 microbial cells/ml). As a standard test strains we used: *Staphylococcus aureus*, *Escherichia coli*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Candida albicans*. All test strains were obtained from the bacteriological laboratory of the State Institution “Zaporizhzhia Regional Laboratory Center for State Sanitary and Epidemiological Service of Ukraine”. As a solvent of compounds we used dimethylsulfoxide (99.80 %). Additionally a control culture media and solvent were held according to conventional methods. As comparison drugs we used Chlorhexidine-Zdorov'ya® (Ukraine) and Nistatin-Zdorov'ya® (Ukraine).

Results. Analyzing the obtained data of antimicrobial and antifungal activity it was revealed that the compounds demonstrated selective antimicrobial action. Thus, 4-amino-5-(5-bromthiophen-2-yl)-1,2,4-triazole-3-thiol showed the highest antimicrobial effect against strains of *Staphylococcus aureus* exceeding Chlorhexidine and antifungal effect against strains of *Candida albicans* approaching to comparison drug Nistatin. At the row of 4-R-methylidenamino-5-(thiophene-2-yl)-1,2,4-triazole-3-thiols clear patterns were not found. 4-[(5-nitrofuranyl)methylidenamino]-5-(thiophene-2-yl)-1,2,4-triazol-3-thiol is interesting because of its higher antimicrobial effect than Chlorhexidine against the strains of *Escherichia coli* and *Staphylococcus aureus*. For all other compounds minor antimicrobial effect and no antifungal activity were noted.

Conclusions. Antimicrobial and antifungal activity of 13 new 1,2,4-triazole-3-thiol derivatives were first time studied. Compounds which showed the highest antimicrobial activity can be used in further biological tests.

Key words: antimicrobial and antifungal activity, 1,2,4-triazoles, thiophene.

Current issues in pharmacy and medicine: science and practice 2017; 10 (2), 186–190

Згідно з опублікованими даними Всесвітньої організації охорони здоров'я (ВООЗ), перед людством загострюється актуальна проблема: стійкість мікроорганізмів до протимікробних і протигрибкових препаратів [9]. Адже ця проблема ставить під загрозу ефективну профілактику та лікування зростаючої кількості інфекцій, що викликають бактерії, паразити, віруси та грибки. За відсутності ефективних лікарських засобів складно забезпечити успішне виконання різноманітних медичних процедур, термін лікування може тривати довше, а в окремих випадках така ситуація може призводити до інвалідності або смерті [8]. Отже, пошук нових протимікробних і протигрибкових засобів має практичну значущість та є актуальним [2,8].

Величезний інтерес представляють похідні 1,2,4-тріазолу. Так, сьогодні в медичній практиці вже використовуються лікарські препарати, що створені на їхній основі (позаконазол, воріконазол, ітраконазол) та зарекомендували себе як ефективні протигрибкові засоби [2]. Крім того, у фахових літературних джерелах опубліковано чимало інформації щодо фармакологічних

досліджень похідних 1,2,4-тріазолу та перспективності їх дальших досліджень [4–7]. Але дані щодо дослідження протимікробної та протигрибкової дії 4-R-5-(5-бромтіофен-2-іл)-1,2,4-тріазол-3-тіолів і 4-R-метиліденаміно-5-(тіофен-2-іл)-1,2,4-тріазол-3-тіолів відсутні.

Мета роботи

Вивчення протимікробної та протигрибкової активності нових 4-R-5-(5-бромтіофен-2-іл)-1,2,4-тріазол-3-тіолів і 4-R-метиліденаміно-5-(тіофен-2-іл)-1,2,4-тріазол-3-тіолів, а також встановлення деяких закономірностей «будова – дія».

Матеріали і методи дослідження

Фармакологічний скринінг 4-R-5-(5-бромтіофен-2-іл)-1,2,4-тріазол-3-тіолів (I а-г) і 4-R-метиліденаміно-5-(тіофен-2-іл)-1,2,4-тріазол-3-тіолів (II а-з) (табл. 1) здійснили в науковій лабораторії кафедри мікробіології, вірусології та імунології Запорізького державного медичного університету згідно з методичними рекомендаціями [1,3].

Для сполук, що досліджували, готували низку дворазових серійних розведень у бульйоні Мюллера–Хінтона в об'ємі 1 мл, використовуючи початкову концентрацію речовини 1 мг/мл, після чого в кожен пробірку додавали по 0,1 мл мікробної суспензії (10^6 мікробних клітин/мл). Як стандартні тест-штами використані: *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 державної санітарно-епідеміологічної служби України». Мінімальну інгібуючу концентрацію (МІК) визначали за відсутності видимого росту в пробірці з мінімальною концентрацією речовини, а мінімальну бактерицидну/фунгіцидну концентрацію (МБЦК/МФЦК) – за відсутності росту на агарі після висіву у прозорих пробірках. Розчинником сполук слугував диметилсульфоксид (99,80%). Додатково здійснили контроль поживних середовищ та розчинника відповідно до загальноприйнятих методик [1]. Як препарат порівняння використали Хлоргексидин-Здоров'я® (Україна) та Ністатин-Здоров'я® (Україна).

Результати та їх обговорення

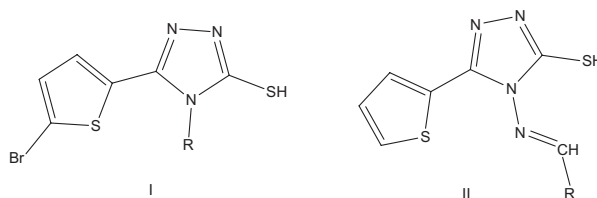
Аналізуючи дані протимікробної та протигрибкової активності (табл. 1), встановили, що досліджувані

сполуки (I а-г, II а-з) вибірково проявляють протимікробну дію.

Відзначимо, що наявність у молекулах 4-R-5-(5-бромтіофен-2-іл)-1,2,4-тріазол-3-тіолів (I а-в) метильного, етильного або фенільного замісників не дає вираженого протимікробного або протигрибкового ефекту. Однак заміна у структурі 4-R-5-(5-бромтіофен-2-іл)-1,2,4-тріазол-3-тіолу алкільних замісників на аміногрупу позитивно впливає на протимікробну дію. Так, 4-аміно-5-(5-бромтіофен-2-іл)-1,2,4-тріазол-3-тіол (I г) проявляє найбільший протимікробний ефект стосовно штаму *Staphylococcus aureus*, перевищуючи Хлоргексидин (МІК – 0,49 мкг/мл; МБЦК – 0,98 мкг/мл) і протигрибковий ефект щодо штаму *Candida albicans*, наближаючись до препарату порівняння Ністатину (МІК – 3,9 мкг/мл; МФЦК – 3,9 мкг/мл).

У ряду 4-R-метиліденаміно-5-(тіофен-2-іл)-1,2,4-тріазол-3-тіолів (II а-з) не виявили чітких закономірностей. Так, інтерес викликає 4-[(5-нітрофуран-2-іл)метиліденаміно]-5-(тіофен-2-іл)-1,2,4-тріазол-3-тіол (II а), який за своїм протимікробним ефектом перевищує Хлоргексидин щодо штамів *Escherichia coli* (МІК – 15,6 мкг/мл; МБЦК – 31,25 мкг/мл) і *Staphylococcus aureus* (МІК – 1,95 мкг/мл; МБЦК – 3,9 мкг/мл). Для сполук (II б–д, є) спостерігається протимікробний ефект стосовно штаму *Staphylococcus*

Таблиця 1. Результати протимікробної та протигрибкової активності 4-R-5-(5-бромтіофен-2-іл)-1,2,4-тріазол-3-тіолів (I а–г) і 4-R-метиліденаміно-5-(тіофен-2-іл)-1,2,4-тріазол-3-тіолів (II а–з)



Сполука	R	E. coli		S. aureus		P. aeruginosa		C. albicans	
		МІК	МБЦК	МІК	МБЦК	МІК	МБЦК	МІК	МФЦК
I а	метил	125	250	62,5	125	62,5	125	62,5	62,5
I б	етил	125	250	125	250	62,5	125	62,5	62,5
I в	феніл	125	250	125	250	125	250	62,5	62,5
I г	аміно	62,5	125	0,49	0,98	62,5	125	3,9	3,9
II а	5-нітрофуран-2-іл	15,6	31,25	1,95	3,9	62,5	125	15,6	31,25
II б	тіофен-2-іл	125	250	62,5	125	125	250	62,5	62,5
II в	3-нітрофеніл	125	250	62,5	125	125	250	62,5	62,5
II г	феніл	125	250	62,5	125	125	250	62,5	62,5
II д	2,3-дихлорфеніл	125	250	62,5	125	125	250	62,5	125
II е	4-фторфеніл	125	250	125	250	125	250	62,5	62,5
II є	3,4-диметоксифеніл	125	250	62,5	125	125	250	62,5	62,5
II ж	3,5-диметоксифеніл	125	250	125	250	62,5	125	62,5	62,5
II з	2-карбоксифеніл	125	250	125	250	62,5	125	62,5	62,5
Хлоргексидин	–	62,5	125	62,5	125	31,25	62,5	62,5	62,5
Ністатин	–	100	>200	200	>200	100	>200	0,78	1,56

*: концентрація у мкг/мл.

aureus на рівні препарату порівняння (МІК – 62,5 мкг/мл; МБЦК – 125 мкг/мл). Причому молекула з 3,4-диметоксифенільним замісником (II є) проявляє дещо більшу активність порівняно з аналогічною структурою із 3,5-диметоксифенільним залишком (II ж). Для всіх інших речовин відзначено незначну протимікробну дію та відсутність протигрибкової активності.

Висновки

1. Уперше здійснене дослідження протимікробної та протигрибкової активності 13 нових похідних 1,2,4-тріазол-3-тіолів на 4 тест-штамах: *Escherichia coli*, *Staphylococcus aureus*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Candida albicans*.

2. За результатами експерименту встановили, що 4-аміно-5-(5-бромтіофен-2-іл)-1,2,4-тріазол-3-тіол (I г) та 4-[(5-нітрофуран-2-іл)метилденаміно]-5-(тіофен-2-іл)-1,2,4-тріазол-3-тіол (II а) проявляють найбільшу протимікробну активність і перевищують за своїм

ефектом препарат порівняння Хлоргексидин.

3. Для всіх сполук, що досліджували, характерна відсутність протигрибкової дії щодо штаму *Candida albicans*, окрім 4-аміно-5-(5-бромтіофен-2-іл)-1,2,4-тріазол-3-тіолу (I г), який за протигрибковим ефектом наближається до препарату порівняння Ністатину.

4. Сполуки, що проявляють найбільшу протимікробну активність, можуть використовуватись для дальших біологічних випробувань.

Фінансування: дослідження виконано в рамках держбюджетної НДР «Синтез нових біологічно активних речовин – похідних 5-(алкіл-, арил-, гетерил-) похідних 4-R-(аміно)-1,2,4-тріазоліл-3-тіонів для створення оригінальних лікарських засобів з анагетичною, актопротекторною, антимікробною, діуретичною та протизапальною дією», 2015–2017 (0115003470), що фінансується МОЗ України. Керівник – д-р фарм. наук, професор О. І. Панасенко.

Список літератури

- [1] Вивчення специфічної активності протимікробних лікарських засобів : метод. рекомендації ДФЦ МОЗ України / Ю.Л. Волянський, І.С. Гриценко, В.П. Ширококов та ін. – К. 2004. – 38 с.
- [2] Машковський М.Д. Лекарственные средства / М.Д. Машковський. – 16-е изд., перераб., испр. и доп. – М. : Новая Волна, 2014. – 1216 с.
- [3] Наказ МОЗ «Про затвердження методичних вказівок «Визначення чутливості мікроорганізмів до антибактеріальних препаратів»» від 05.04.2007 р. №167.
- [4] Протимікробна та протигрибкова дія 4-((R-іден)аміно)-5-(тіофен-2-ілметил)-4N-1,2,4-тріазол-3-тіолів / А.А. Сафонов, Т.В. Панасенко, Є.Г. Книш, Н.М. Поліщук // Фармацевтичний журнал. – 2015. – №2. – С. 96–99.
- [5] 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.
- [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] Synthesis of new 1,2,4-triazole compounds containing Schiff and Mannich bases (morpholine) with antioxidant and antimicrobial activities / Y. Ünver, S. Deniz, F. Çelik, et al. // Journal of Enzyme Inhibition and Medicinal Chemistry. – 2016. – T. 31. – Sup. 3. – C. 89–95.
- [8] WHO publishes list of bacteria for which new antibiotics are urgently needed [Електронний ресурс]. – Режим доступу: <http://www.who.int/mediacentre/news/releases/2017/bacteria-antibiotics-needed/en/>.
- [9] Woolhouse M. Policy: An intergovernmental panel on antimicrobial resistance / M. Woolhouse, J. Farrar // Nature. – 2014. – T. 509. – №7502. – С. 555–557.
- [1] Volianskyi, Yu. L., Hrytsenko, I. S., Shyrobokov, V. P., et al. (2004) *Iyvchennia spetsyficnoi aktyvnosti protymikrobnykh likarskykh zasobiv : metod. rekomendatsii DFTs MOZ Ukrainy [Studying the specific activity of antimicrobial drugs. Guidelines SPC MoH Ukraine]*. Kyiv. [in Ukrainian].
- [2] Mashkovskij, M. D. (2014) *Lekarstvennye sredstva [Pharmaceuticals drugs]*. Moscow: Novaya Volna. [in Russian].
- [3] Nakaz MOZ «Pro zatverdzhennia metodychnykh vkazivok «Vyznachennia chutlyvosti mikroorhanizmiv do antybakterialnykh preparativ»» vid 05.04.2007 r. №167. [Order of Ministry of Health of Ukraine About approval of guidelines Determination of the sensitivity of microorganisms to antimicrobial drugs from April 5, 2007 №167]. [in Ukrainian].
- [4] Safonov, A. A., Panasenko, T. V., Knysh, E. G., & Polishchuk, N. M. (2015). Protymikrobna ta protyhyrbkova diya 4-((R-iden)amino)-5-(tiofen-2-ilmetyl)-4N-1,2,4-tryazol-3-tioliv [Antimicrobial and antifungal properties of 4-((R-iden)amino)-5-(thiophen-2-ylmethyl)-4N-1,2,4-triazole-3-thiol]. *Farmatsevtichnyi zhurnal*, 2, 96–99. [in Ukrainian].
- [5] 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.
- [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] Ünver, Y., Deniz, S., Çelik, F., Akar, Z., Küçük, M., & Sancak, K. (2016) Synthesis of new 1,2,4-triazole compounds containing Schiff and Mannich bases (morpholine) with antioxidant and antimicrobial activities. *Journal of Enzyme Inhibition and Medicinal Chemistry*, 31, 89–95. <http://dx.doi.org/10.1080/14756366.2016.1206088>.
- [8] WHO publishes list of bacteria for which new antibiotics are urgently needed. Retrieved from <http://www.who.int/mediacentre/news/releases/2017/bacteria-antibiotics-needed/en/>.
- [9] Woolhouse, M., & Farrar, J. (2014) Policy. An intergovernmental panel on antimicrobial resistance. *Nature*, 509(7502), 555–557.

References

Відомості про авторів:

Саліонов В. О., канд. фарм. наук, асистент 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.

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

Камишний О. М., д-р мед. наук, професор, зав. каф. мікробіології, вірусології та імунології, Запорізький державний медичний університет, Україна.

Сведения об авторах:

Салионов В. А., канд. фарм. наук, ассистент 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 правопроведения, Запорожский государственный медицинский университет, Украина.

Камышный А. М., д-р мед. наук, профессор, зав. каф. микробиологии, вирусологии и иммунологии, Запорожский государственный медицинский университет, Украина.

Information about authors:

Salionov V. O., Ph.D., Teaching Assistant, the Department of Toxicological and Inorganic Chemistry, Zaporizhzhia State Medical University, Ukraine.

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

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

Kamyshnyi O. M., Dr.hab., Professor, Head of the Department of Microbiology, Virology and Immunology, Zaporizhzhia State Medical University, Ukraine.

E-mail: salionov.88@ukr.net

Конфлікт інтересів: відсутній.

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

Надійшло до редакції / Received: 10.04.2017

Після доопрацювання / Revised: 14.04.2017

Прийнято до друку / Accepted: 18.04.2017