

УДК: 547.792'794.3:615.31.099
DOI: 10.14739/2409-2932.2017.3.113600

О. А. Бігдан, В. В. Парченко

Гостра токсичність 3-(2-, 3-фторфеніл)-6-(арил-, гетерил)- [1,2,4]тріазол[3,4-*b*][1,3,4]тіадіазолів

Запорізький державний медичний університет, Україна

Одним з актуальних питань вітчизняної фармацевтичної галузі на сьогодні залишається спроба багатьох наукових колективів створити ряд нових біологічно активних сполук. Цікавим і перспективним, на нашу думку, є напрям синтетичних досліджень. Науковими публікаціями та практичними впровадженнями доведено безперечно актуальність цього процесу. Окремої уваги заслуговує гетероциклічна система 1,2,4-тріазолу завдяки багатьом унікальним властивостям (низька токсичність, висока реакційна здатність, біологічна активність). Яскравим прикладом різнопланової перспективності похідних 1,2,4-тріазолу є реєстрація нових вітчизняних оригінальних ліків і добрив («Трифюзол», «Авесстим», «Фортис Комбі»).

Мета роботи – вивчення гострої токсичності 3-(2-, 3-фторфеніл)-6-(арил-, гетерил)-[1,2,4]тріазол[3,4-*b*][1,3,4]тіадіазолів, встановлення деяких закономірностей між будовою сполук і показниками їхньої токсичності, а також впливу різних фрагментів відповідних 1,2,4-тріазол[3,4-*b*][1,3,4]тіадіазолів на зазначені показники.

Матеріали та методи. Під час дослідження гострої токсичності використані вперше синтезовані похідні 3-(2-, 3-фторфеніл)-6-(арил-, гетерил)-[1,2,4]тріазол[3,4-*b*][1,3,4]тіадіазолів. Оцінювали параметри гострої токсичності на білих щурах масою 170–220 г, яким одноразово внутрішньочеревинно вводили досліджувані сполуки. Щури отримані з розплідника Інституту фармакології та токсикології НАМН України.

Результати. Аналізуючи результати експериментального дослідження гострої токсичності 3-(2-, 3-фторфеніл)-6-(арил-, гетерил)-[1,2,4]тріазол[3,4-*b*][1,3,4]тіадіазолів, встановлено, що найтоксичнішою сполукою серед відповідних 1,2,4-тріазол[3,4-*b*][1,3,4]тіадіазолів виявилась сполука 2g, LD₅₀ якої становить 250 мг/кг, що належить до IV класу токсичності сполук, можливо, це пов'язано із наявністю нітрофенільного замісника. Найменший показник гострої токсичності виявився у сполуки 1b, LD₅₀ якої дорівнює 1430 мг/кг.

Висновки. Вперше досліджено гостру токсичність 3-(2-, 3-фторфеніл)-6-(арил-, гетерил)-[1,2,4]тріазол[3,4-*b*][1,3,4]тіадіазолів, показники якої перебувають у межах від 250 до 1430 мг/кг, що свідчить про належність сполук до IV–V класів токсичності. Для окремих класів 3-(2-, 3-фторфеніл)-6-(арил-, гетерил)-[1,2,4]тріазол[3,4-*b*][1,3,4]тіадіазолів і 3-(2-, 3-фторфеніл)-6-(гетерил)-[1,2,4]тріазол[3,4-*b*][1,3,4]тіадіазолів встановлена низка закономірностей «будова – дія». Виявлено сполуки з найменшими та найбільшими показниками токсичності за відомою шкалою. У деяких випадках встановлено ряд типових фармакофорів, які можуть впливати на показники гострої токсичності.

Ключові слова: гостра токсичність, 1,2,4-тріазолі, активність, LD₅₀.

Актуальні питання фармацевтичної і медичної науки та практики. – 2017. – Т. 10, № 3(25). – С. 316–319

Острая токсичность 3-(2-, 3-фторфенил)-6-(арил-, гетерил)-[1,2,4]триазол[3,4-*b*][1,3,4]тиадиазолов

А. А. Бигдан, В. В. Парченко

Сегодня одним из актуальных вопросов отечественной фармацевтической отрасли остается попытка многих научных коллективов создать ряд новых биологически активных соединений. Интересным и перспективным, по нашему мнению, является направление синтетических исследований. Научными публикациями и внедрениями в практику доказана бесспорная актуальность этого процесса. Отдельного внимания заслуживает гетероциклическая система 1,2,4-триазола благодаря ее уникальным свойствам (низкая токсичность, высокая реакционная способность, биологическая активность). Ярким примером разноплановой перспективности производных 1,2,4-триазола является регистрация новых отечественных оригинальных лекарственных средств и удобрений («Трифюзол», «Авесстим», «Фортис Комби»).

Цель работы – изучение острой токсичности 3-(2-, 3-фторфенил)-6-(арил-, гетерил)-[1,2,4]триазол[3,4-*b*][1,3,4]тиадиазолов, установление некоторых закономерностей между строением соединений и показателями их токсичности, а также влияния различных фрагментов соответствующих 1,2,4-триазол[3,4-*b*][1,3,4]тиадиазолов на указанные показатели.

Материалы и методы. При исследовании острой токсичности использованы впервые синтезированные производные 3-(2-, 3-фторфенил)-6-(арил-, гетерил)-[1,2,4]триазол[3,4-*b*][1,3,4]тиадиазолов. Оценка параметров острой токсичности проведена на белых крысах массой 170–220 г, которым однократно вовнутрь брюшины вводили исследуемые соединения. Крысы получены из питомника Института фармакологии и токсикологии НАМН Украины.

Результаты. Анализируя результаты экспериментального исследования острой токсичности 3-(2-, 3-фторфенил)-6-(арил-, гетерил)-[1,2,4]триазол[3,4-*b*][1,3,4]тиадиазолов, установили: самым токсичным соединением среди соответствующих 1,2,4-триазол[3,4-*b*][1,3,4]тиадиазолов оказалась соединение 2g, LD₅₀ которой составляет 250 мг/кг, что относится к IV классу токсичности соединений, возможно, это связано с наличием нитрофенильного заместителя. Наименьший показатель острой токсичности оказался у соединения 1b, LD₅₀ которой равна 1430 мг/кг.

Выводы. Впервые исследована острая токсичность 3-(2-, 3-фторфенил)-6-(арил-, гетерил)-[1,2,4]триазол[3,4-*b*][1,3,4]тиадиазолов, показатели которой находятся в пределах от 250 до 1430 мг/кг, что свидетельствует о принадлежности соединений к IV–V классам токсичности. Для отдельных классов 3-(2-, 3-фторфенил)-6-(арил-, гетерил)-[1,2,4]триазол[3,4-*b*][1,3,4]тиадиазолов и 3-(2-, 3-фторфенил)-6-(гетерил)-[1,2,4]триазол[3,4-*b*][1,3,4]тиадиазолов установлен ряд закономерностей «строение – действие».

По известной шкале выявлены соединения с наименьшими и наибольшими показателями токсичности. В некоторых случаях установлен ряд типичных фармакофоров, которые могут влиять на показатели острой токсичности.

Ключевые слова: острая токсичность, 1,2,4-триазолы, активность, LD₅₀.

Актуальные вопросы фармацевтической и медицинской науки и практики. – 2017. – Т. 10, № 3(25). – С. 316–319

Acute toxicity of 3-(2-, 3-fluorophenyl)-6-(aryl-, hetaryl)-[1,2,4]triazole[3,4-b][1,3,4]thiadiazoles

O. A. Bihdan, V. V. Parchenko

Nowadays an attempt to create a number of new biologically active compounds by many scientific groups is being one of the topical issues in the domestic pharmaceutical industry. In our opinion an interesting and promising direction is the direction of synthetic research. Scientific publications and practical implementations have undoubtedly proved the relevance of this process. Particular attention deserves a heterocyclic system of 1,2,4-triazole due to its unique properties (low toxicity, high reactivity, biological activity). A vivid example of diverse 1,2,4-triazole derivatives is the registration of new domestic original medicines and fertilizers (“Trifuzol”, “Avesstim”, “Fortis Combi”).

The aim was to study the acute toxicity of 3-(2-, 3-fluorophenyl)-6-(aryl-, hetaryl)-[1,2,4]triazole[3,4-b][1,3,4]thiadiazoles, to determine some regularities between the structure of compounds and their toxicity as well as the effects of various fragments of the corresponding 1,2,4-triazole[3,4-b][1,3,4]thiadiazoles on the indicated parameters.

Materials and methods. Newly synthesized derivatives of 3-(2-, 3-fluorophenyl)-6-(aryl-, hetaryl)-[1,2,4]triazole[3,4-b][1,3,4]thiadiazoles were used in the study of acute toxicity. Parameters of acute toxicity were evaluated on white rats weighing 170-220 g which were administered intraperitoneally with the investigational compounds once. Rats were obtained from the seed plot of the Institute of Pharmacology and Toxicology of The Academy of Medical Sciences of Ukraine.

Results. Analyzing the results of the acute toxicity study of 3-(2-, 3-fluorophenyl)-6-(aryl-, hetaryl)-[1,2,4]triazole[3,4-b][1,3,4]thiadiazoles it was found that the compound 2g, LD₅₀ of which is 250 mg/kg, is the most toxic compound among the corresponding 1,2,4-triazole[3,4-b][1,3,4]thiadiazoles and belongs to the IV Class of toxicity. Perhaps this is due to the presence of nitrophenyl substituent. The smallest indicator of acute toxicity was found in compound 1b, LD₅₀ of which is 1430 mg/kg.

Conclusions. The acute toxicity of 3-(2-, 3-fluorophenyl)-6-(aryl-, hetaryl)-[1,2,4]triazole[3,4-b][1,3,4]thiadiazoles was studied for the first time. Parameters of acute toxicity are in the range from 250 mg/kg to 1430 mg/kg, which indicate the affiliation of compounds to IV-V classes of toxicity. Some regularities of “structure – action” were set for individual classes of 3-(2-, 3-fluorophenyl)-6-(aryl)-[1,2,4]triazole[3,4-b][1,3,4]thiadiazoles and 3-(2-, 3-fluorophenyl)-6-(hetaryl)-[1,2,4]triazole[3,4-b][1,3,4]thiadiazoles. The compounds with the smallest and the highest rates of toxicity by the known scale were found. In some cases a number of typical pharmacophores have been established which may affect on acute toxicity parameters.

Key words: acute toxicity, 1,2,4-triazoles, activity, LD₅₀.

Current issues in pharmacy and medicine: science and practice 2017; 10 (3), 316–319

Одним з актуальних питань вітчизняної фармацевтичної галузі сьогодні залишається спроба багатьох наукових колективів створити ряд нових біологічно активних сполук. Цікавим і перспективним, на нашу думку, є напрям синтетичних досліджень. Науковими публікаціями та практичними впровадженнями доведено безперечно актуальність цього процесу. Особливої уваги заслуговує гетероциклічна система 1,2,4-тріазолу завдяки багатьом унікальним властивостям (низька токсичність, висока реакційна здатність, біологічна активність). Яскравим прикладом різнопланової перспективності похідних 1,2,4-тріазолу є реєстрація нових вітчизняних оригінальних ліків і добрив («Трифузол», «Авесстим», «Фортіс Комбі»).

Відомо, що похідні 1,2,4-тріазолу є малотоксичними або практично нетоксичними речовинами [1]. Автори аргументовано доводять, що цей клас сполук є перспективним на шляху пошуку нових біологічно активних сполук [1,2]. Раніш нами доповідалось, що поєднання «ядра» 1,2,4-тріазолу та фторфенільних замісників створює сприятливі умови для пошуку нових цікавих молекул [3,4]. Окрім цього, також відомо, що додаткове введення аміногрупи може позитивно впливати на властивості фторфенілохідних 1,2,4-тріазолу [5]. Деякі синтетичні аспекти нових 3-(2-, 3-фторфеніл)-6-(арил-, гетерил)-[1,2,4]тріазол[3,4-б][1,3,4]тіадіазолів та їхні фізико-хімічні властивості нами описані в роботі [5].

Мета роботи

Мета роботи – вивчення гострої токсичності 3-(2-, 3-фторфеніл)-6-(арил-, гетерил)-[1,2,4]тріазол[3,4-б][1,3,4]тіадіазолів, встановлення деяких закономірностей між будовою сполук і показниками їхньої токсичності, а також впливу різних фрагментів відповідних 1,2,4-тріазол[3,4-б][1,3,4]тіадіазолів на зазначені показники.

Матеріали і методи дослідження

Під час дослідження гострої токсичності використали вперше синтезовані похідні 3-(2-, 3-фторфеніл)-6-(арил-, гетерил)-[1,2,4]тріазол[3,4-б][1,3,4]тіадіазолів (табл. 1). Оцінювали параметри гострої токсичності на білих щурах масою 170–220 г, яким одноразово внутрішньочеревинно вводили досліджувані сполуки. Щури отримані з розплідника Інституту фармакології і токсикології НАМН України. Тварини утримувались на стандартному раціоні харчування, при природному світловому режимі «день – ніч» [6]. Дослідження здійснили з урахуванням «Правил доклінічного оцінювання безпеки фармакологічних засобів (GLP)» [7]. Під час дослідження гострої токсичності кожен сполуку вивчали в діапазоні чотирьох доз, кожен дозу випробовували на двох тваринах [8]. Термін дальшого спостереження становив 14 діб, протягом яких враховували характер і тривалість симптомів ін-

токсикації, терміни загибелі та кількість загиблих тварин від кожної введеної дози [9].

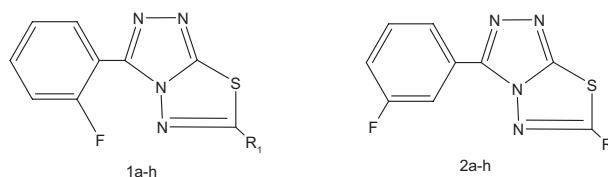
Результати та їх обговорення

Аналізуючи результати експериментального дослідження гострої токсичності 3-(2-, 3-фторфеніл)-6-(арил-, гетерил)-[1,2,4]тріазол[3,4-*b*][1,3,4]тіадіазолів (табл. 1), встановили: найтоксичнішою сполукою серед відповідних 1,2,4-тріазол[3,4-*b*][1,3,4]тіадіазолів виявилась сполука **2g**, LD₅₀ якої становить 250 мг/кг, що належить до IV класу токсичності сполук, можливо, це пов'язано із наявністю нітрофенільного замісника. Найменший показник гострої токсичності виявився у сполуки **1b**, LD₅₀ якої дорівнює 1430 мг/кг. Перехід від 3-(2-, 3-фторфеніл)-6-(арил)-[1,2,4]тріазол[3,4-*b*][1,3,4]тіадіазолів до 3-(2-, 3-фторфеніл)-6-(гетерил)-[1,2,4]тріазол[3,4-*b*][1,3,4]тіадіазолів істотно впливає на показники гострої токсичності в бік їхнього збільшення (**1g**, **1h**, **2h**). Найбільші взаємозв'язки між будовою синтезованих сполук і показниками їхньої токсичності пов'язані з наявністю структурних залишків при тіадіазоловому «ядрі».

Якщо розглядати окремо ряд 3-(2-, 3-фторфеніл)-6-(арил)-[1,2,4]тріазол[3,4-*b*][1,3,4]тіадіазолів, можна встановити певні закономірності. По-перше, введення до молекул 2-метоксифенільного замісника призводить до зменшення гострої токсичності (**1b**, **2b**), і цей показник суттєво не змінюється при переході від 3-(2-фторфеніл)-6-(2-метоксифеніл)-[1,2,4]тріазол[3,4-*b*][1,3,4]тіадіазолу (**1b**) до 3-(3-фторфеніл)-6-(2-метоксифеніл)-[1,2,4]тріазол[3,4-*b*][1,3,4]тіадіазолу (**2b**). Низькі показники токсичності також притаманні 3-(2-, 3-фторфеніл)-6-(феніл)-[1,2,4]тріазол[3,4-*b*][1,3,4]тіадіазолам (**1a**, **2a**), тобто введення фенільного радикала не підвищує токсичності сполук, цей показник перебуває в межах 960–1050 мг/кг. Ситуація змінюється при хімічній модифікації ароматичного замісника при тіадіазоловому «ядрі». Додаткове введення атомів Бром та Фтору призводить до різкого збільшення токсичності (**1c**, **2c**), а заміна атома Фтору на нітрогрупу ще більше впливає на збільшення токсичності (**1e**, **2e**). Окрема модифікація 3-(2-, 3-фторфеніл)-6-(арил)-[1,2,4]тріазол[3,4-*b*][1,3,4]тіадіазолів унаслідок одночасного приєднання метоксифенільної групи та атома Бром у незначно зменшує гостру токсичність речовин (**1f**, **2f**).

Аналіз показників гострої токсичності 3-(2-, 3-фторфеніл)-6-(гетерил)-[1,2,4]тріазол[3,4-*b*][1,3,4]тіадіазолів не виявив суттєвих впливів замісників на ці результати. Однак перехід від 3-(2-фторфеніл)-6-(піридин-4-іл)-[1,2,4]тріазол[3,4-*b*][1,3,4]тіадіазолу (**1h**) до 3-(3-фторфеніл)-6-(піридин-4-іл)-[1,2,4]тріазол[3,4-*b*][1,3,4]тіадіазолу (**2h**) дещо зменшує гостру токсичність, але цей показник входить у

Таблиця 1. 3-(2-, 3-Фторфеніл)-6-(арил-, гетерил)-[1,2,4]тріазол[3,4-*b*][1,3,4]тіадіазолі



№ з/п	Сполука	R ₁	LD ₅₀ ± S _{LD50} , мг/кг
1	1a	феніл	1050 ± 65
2	2a	феніл	980 ± 53
3	1b	2-метоксифеніл	1430 ± 65
4	2b	2-метоксифеніл	1310 ± 75
5	1c	2-бром-4-фторфеніл	740 ± 54
6	2c	2-бром-4-фторфеніл	890 ± 74
7	1d	2-хлор-4-нітрофеніл	1000 ± 47
8	2d	2-хлор-4-нітрофеніл	720 ± 95
9	1e	2-хлор-5-нітрофеніл	350 ± 35
10	2e	2-хлор-5-нітрофеніл	420 ± 54
11	1f	2-бром-5-метоксифеніл	840 ± 40
12	2f	2-бром-5-метоксифеніл	540 ± 34
13	1g	піридин-2-іл	250 ± 23
14	2g	піридин-2-іл	330 ± 42
15	1h	піридин-4-іл	430 ± 25
16	2h	піридин-4-іл	560 ± 46

межі статистичних відхилень. Цікава закономірність простежується при переході від 3-(2-фторфеніл)-6-(2-хлор-4-нітрофеніл)-[1,2,4]тріазол[3,4-*b*][1,3,4]тіадіазолу (**1d**) до 3-(2-фторфеніл)-6-(2-хлор-5-нітрофеніл)-[1,2,4]тріазол[3,4-*b*][1,3,4]тіадіазолу (**1e**), можливо, це пов'язано з «переміщенням» нітрогрупи від четвертого до п'ятого положення фенільного радикала при тіадіазоловому фрагменті.

Висновки

1. Вперше досліджено гостру токсичність 3-(2-, 3-фторфеніл)-6-(арил-, гетерил)-[1,2,4]тріазол[3,4-*b*][1,3,4]тіадіазолів, показники якої перебувають у межах від 250 до 1430 мг/кг, що свідчить про належність сполук до IV–V класів токсичності.

2. Для окремих класів 3-(2-, 3-фторфеніл)-6-(арил)-[1,2,4]тріазол[3,4-*b*][1,3,4]тіадіазолів і 3-(2-, 3-фторфеніл)-6-(гетерил)-[1,2,4]тріазол[3,4-*b*][1,3,4]тіадіазолів встановлено ряд закономірностей «будова – дія». Виявлено сполуки з найменшими та найбільшими показниками токсичності за відомою шкалою. У деяких випадках встановлено ряд типових фармакофорів, що можуть впливати на показники гострої токсичності.

Список літератури

[1] Сафонов А.А. Вивчення гострої токсичності 4-(R-аміно)-5-(тіофен-2-ілметил)-4Н-1,2,4-тріазол-3-тіолів методом *in vivo* / А.А. Сафонов // Фармацевтичний журнал. – К., 2016. – №2. – С. 98–102.

[2] Дослідження гострої токсичності 3-R-4-R1-1,2,4-тріазол-5-тіолів в експерименті на щурах / Є.С. Пругло, Р.О. Щербина, Т.В. Панасенко, Е.Г. Книш // Український біофармацевтичний журнал. – 2015. – №2(37). – С. 34–37.

- [3] Бігдан О.А. Синтез, фізико-хімічні та біологічні властивості похідних 1,2,4-тріазол-3-тіонів, які містять фторфенільні замісники : дисертація на здобуття наукового ступеня к.фарм.н. / О.А. Бігдан. – Запоріжжя, 2015. – 205 с.
- [4] Бігдан О.А. Синтез та фізико-хімічні властивості деяких похідних 5-(3-фторфеніл)-4-метил-1,2,4-тріазол-3-тіолу / О.А. Бігдан, В.В. Парченко // Фармацевтичний журнал. – 2017. – №2. – С. 38–47.
- [5] Бігдан О.А. Фізико-хімічні властивості S-похідних 5-(3-фторфеніл)-4-аміно-1,2,4-тріазол-3-тіолу / О.А. Бігдан, В.В. Парченко // Актуальні питання фармацевтичної і медичної науки та практики. – 2017. – Т. 10. – №2(24). – С. 135–140.
- [6] Доклінічні дослідження лікарських засобів : методичні рекомендації / за ред. член-кор. АМН України О.В. Стефанова. – К. : Авіцена, 2001. – 528 с.
- [7] Правила доклинической оценки безопасности фармакологических средств (GLP) / Ю.В. Буров, И.В. Березовская, Т.И. Золотарева и др. // Руководящий нормативный документ. – М., 1992. – 81 с.
- [8] Сидоров К.К. О классификации токсичности ядов при парентеральных способах введения / К.К. Сидоров // Токсикология новых промышленных веществ. – М., 1973. – Вып. 13. – С. 45–71.
- [9] Прозоровский В.Б. Статистическая обработка результатов фармакологических исследований / В.Б. Прозоровский // Психофармакология и биологическая наркология. – 2007. – Т. 7. – №3–4. – С. 2090–2120.
- References**
- [1] Safonov, A. A. (2016) Vyvchennia hostroi toksychnosti 4-(R-amino)-5-(tiofen-2-ilmetyl)-4N-1,2,4-tryazol-3-tioliv metodom in vivo [Study acute toxicity of 4-(R-amino)-5-(thiophen-2-ylmethyl)-4N-1,2,4-triazole-3-thiol in vivo]. *Farmatsevychnyi zhurnal*, 2, 98–102. [in Ukrainian].
- [2] Pruglo, E. S., Shcherbyna, R. O., Panasenko, T. V., & Knysh, Ye. H. (2015) Doslidzhennia hostroi toksychnosti 3-R-4-R1-1,2,4-tryazol-5-tioliv v eksperymenty na shchurakh [Acute toxicity studies of 3-r-4-r1-1,2,4-triazole-5-thiol in rats experiments]. *Ukrainskyi biofarmatsevychnyi zhurnal*, 2(37), 34–37. [in Ukrainian].
- [3] Bihdan, O. A. (2015) *Syntezy, fizyko-khimichni ta biolohichni vlastyvyosti pokhidnykh 1,2,4-triazol-3-tioniv, yaki mistiat ftorfenilni zamisnyky* (Dis... kand. farm. nauk). [Synthesis, physicochemical and biological properties of derivatives of 1,2,4-triazoles-3-thiones containing substituents ftorfenil. Dr. farm. sci. diss.]. Zaporizhzhia [in Ukrainian].
- [4] Bihdan, O. A., & Parchenko, V. V. (2017) Syntezy ta fizyko-khimichni vlastyvyosti deiakykh pokhidnykh 5-(3-ftorfenil)-4-metyl-1,2,4-tryazol-3-tiolu [Synthesis and physical-chemical properties of some 5-(3-fluorophenyl)-4-methyl-1,2,4-triazole-3-thiol derivatives]. *Farmatsevychnyi zhurnal*, 2, 38–47. [in Ukrainian].
- [5] Bihdan, O. A., & Parchenko, V. V. (2017) Fizyko-khimichni vlastyvyosti S-pokhidnykh 5-(3-ftorfenil)-4-amino-1,2,4-tryazol-3-tiolu [Physical-chemical properties of 5-(3-fluorophenyl)-4-amino-1,2,4-triazole-3-thiol S-derivatives]. *Current issues in pharmacy and medicine: science and practice*, 10, 2(24), 135–140. doi: 10.14739/2409-2932.2017.2.103517 [in Ukrainian].
- [6] Stefanov, O. V. (Ed) (2001) *Doklinichni doslidzhennia likarskykh zasobiv* [Preclinical studies of drugs]. Kyiv. [in Ukrainian].
- [7] Burov, Yu. V., Berezovskaya, I. V., Zolotareva, T. I., Kinzirska, A. S., Kudrina, G. P., & Penyazeva, G. A. (1992) Pravila doklinicheskoy ocenki bezopasnosti farmakologicheskikh sredstv (GLP). [Preclinical safety assessment of pharmacological agents (GLP)]. *Rukovodyashchij normativnyy dokument* [in Russian].
- [8] Sidorov, K. K. (1973) O klassifikatsii toksichnosti yadov pri parenteral'nykh sposobakh vvedeniya [About the poison toxicity classification in parenteral administration methods]. *Toksikologiya novykh promyshlennykh veshchestv*, 13, 45–71. [in Russian].
- [9] 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].

Відомості про авторів:

Бігдан О. А., канд. фарм. наук, асистент каф. фармакогнозії, фармацевтичної хімії та технології ліків ФПО, Запорізький державний медичний університет, Україна.

Парченко В. В., д-р фарм. наук, професор каф. токсикологічної та неорганічної хімії, Запорізький державний медичний університет, Україна.

Сведения об авторах:

Бигдан О. А., канд. фарм. наук, ассистент каф. фармакогнозии, фармацевтической химии и технологии лекарств ФПО, Запорожский государственный медицинский университет, Украина.

Парченко В. В., д-р фарм. наук, профессор каф. токсикологической и неорганической химии, Запорожский государственный медицинский университет, Украина.

Information about the authors:

Bihdan O. A., Ph.D., Teaching Assistant, Department of Pharmacognosy, Pharmaceutical Chemistry and Medicinal Preparations Technology of FPE, Zaporizhzhia State Medical University, Ukraine.

Parchenko V. V., Dr.hab., Associate Professor of the Department of Toxicology and Inorganic Chemistry, Zaporizhzhia State Medical University, Ukraine.

E-mail: abigdana@gmail.com

Конфлікт інтересів: відсутній.

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

Надійшло до редакції / Received: 04.09.2017

Після доопрацювання / Revised: 07.09.2017

Прийнято до друку / Accepted: 11.09.2017