



Є. С. Пругло

Діуретична активність 3-(5-бромфуран-2-іл)-4-R-(4H)-1,2,4-тріазол-5-тіонів, їх S-похідних та 2-(5-бромфуран-2-іл)-5-R'-тіазоло[3,2-b][1,2,4]тріазол-6(5H)-онів

Запорізький державний медичний університет

Ключові слова: сечогінний ефект,
1,2,4-тріазол, побічні ефекти,
побічні реакції.

Мета дослідження – вивчення діуретичної активності похідних 1,2,4-тріазолу, що містять при C₅ атомі в ядрі 1,2,4-тріазолу 5-бромфуран-2-ільний замісник, а також встановлення взаємозв'язку «хімічна структура – сечогінна дія» серед похідних 1,2,4-тріазолу. Для дослідження сечогінної активності використано 15 сполук: 3-(5-бромфуран-2-іл)-4-R-(4H)-1,2,4-тріазол-5-тіони та їх S-похідні, 2-(5-бромфуран-2-іл)-5-R'-тіазоло[3,2-b][1,2,4]тріазол-6(5H)-они. Для встановлення впливу сполук на екскреторну функцію нирок використали метод Берхіна. Найбільш активно речовиною серед синтезованих похідних 1,2,4-тріазолу був морфоліній 2-((5-бромфуран-2-іл)-4-етил-1,2,4-тріазол-3-ілтіо)ацетат.

Диуретическая активность 3-(5-бромфуран-2-ил)-4-R-(4H)-1,2,4-триазол-5 тионов, их S-производных и 2-(5-бромфуран-2-ил)-5-R'-тиазоло[3,2-b][1,2,4]триазол-6(5H)-онов

Е. С. Пругло

Цель исследования – изучение диуретической активности производных 1,2,4-триазола, содержащих при C₅ атоме в ядре 1,2,4-триазолов 5-бромфуран-2-ильный заместитель, а также установление взаимосвязи «химическая структура – мочегонное действие» среди производных 1,2,4-триазола. Для исследования мочегонной активности использованы 15 соединений: 3-(5-бромфуран-2-ил)-4-R-(4H)-1,2,4-триазол-5-тионы и их S-производные, 2-(5-бромфуран-2-ил)-5-R'-тиазоло[3,2-b][1,2,4]триазол-6(5H)-оны. Для установления влияния соединений на экскреторную функцию почек использовался метод Берхина. Наиболее активным веществом среди синтезированных производных 1,2,4-триазола был морфолиний 2-((5-бромфуран-2-ил)-4-этил-1,2,4-триазол-3-илтио)ацетат.

Ключевые слова: мочегонный эффект, 1,2,4-триазол, побочные эффекты, побочные реакции.

Актуальные вопросы фармацевтической и медицинской науки и практики. – 2015. – № 3 (19). – С. 9–13

Diuretic activity of 3-(5-bromofuran-2-yl)-4-R-(4h)-1,2,4-triazole-5-thione, their S-derivatives and 2-(5-bromofuran-2-yl)-5-R'-thiazolo[3,2-b][1,2,4]triazole-6(5h)-ones

Ye. S. Pruglo

The aim of study was to investigate diuretic activity of 1,2,4-triazole derivatives which contain C₅ atom 5-bromofuran-2-yl substituent in the 1,2,4-triazole nucleus, and to establish interrelation between chemical structure and diuretic action of 1,2,4-triazole derivatives.

Methods and results. For the investigation of the diuretic activity were used 15 compounds, namely 3-(5-bromofuran-2-yl)-4-R-(4H)-1,2,4-triazole-5-thiones, their S-derivatives and 2-(5-bromofuran-2-yl)-5-R'-thiazolo[3,2-b][1,2,4]triazole-6(5H)-ones. During the study Berkhin's method has been used to establish the influence of the compounds on the renal excretory function.

Conclusion. The most active substance among 1,2,4-triazole derivatives was morpholinium 2-((5-bromofuran-2-yl)-4-ethyl-1,2,4-triazole-3-ylthio)acetate.

Key words: Diuretic Effect, 1,2,4-triazole, Side Effects, Adverse Reactions.

Current issues in pharmacy and medicine: science and practice 2015; № 3 (19): 9–13

Діуретики збільшують обсяг виділеної сечі й екскрецію натрію, а тому часто використовуються для виведення надлишку рідини з організму під час різних захворювань, зокрема при артеріальній гіпертонії, серцевій і нирковій недостатності, нефротичному синдромі, цирозі тощо.

Дотепер відомий широкий асортимент діуретичних засобів, але жоден із них не є абсолютно безпечним та має низку побічних ефектів.

Так, інгібітори карбоангідрази (ацетазаламід, диклофенамід, метазоламід), як і інші препарати, що містять сульфонамідну групу, викликають пригнічення кровотворення, шкірні реакції, інтерстиціальний нефрит, а також алергічні реакції [2].

Осмогичні засоби (гліцерин, ізосорбід, манітол, сечовина) розподіляються у позаклітинній рідині та сприяють підвищенню її осмоляльності. У результаті вода виходить із клітин, обсяг позаклітинної рідини зростає. У хворих із застоєм у малому колі кровообігу це може призвести до набряку легенів [14].

Майже всі побічні ефекти інгібіторів котранспорту Na⁺-K⁺-2Cl⁻ (петльові діуретики – фуросемід, буметанід, етакринова кислота, торасемід, азосемід, музолімід, піретанід, трипамід) пов'язані з сечогінною дією і насамперед з водно-електролітними порушеннями [9]. Інгібітори котранспорту Na⁺-Cl⁻ (тіазидні діуретики – бендрофлуметіазид, хлортіазид, гідрохлортіазид, гідрофлуметіазид, метиклотіазид, політіазид, трихлор-

метіазид, хлорталідон, індапамід, метолазон, хінетазон) викликають побічні реакції з боку ЦНС, ШКТ, системи кровотворення, шкіри, знижують потенцію [5].

Блокатори натрієвих каналів ниркових каналців – калійзберігаючі діуретики. У клініці з цієї групи використовують два препарати – триамтерен та амілорид. Найбільш небезпечний побічний ефект – гіперкаліємія [3].

Блокатори мінералкортикоїдних рецепторів (антагоністи альдостерону, калійзберігаючі діуретики – спіронолактон, канренон, канреноат калію), як і інші калійзберігаючі діуретики, викликають загрозу для життя гіперкаліємію [3].

Нині похідні 1,2,4-тріазолу не застосовуються в медичній практиці як діуретичні засоби. Проте, за даними

дослідників [8,11–13], похідні 1,2,4-тріазолу мають виразну діуретичну дію та є перспективними для дослідження в цій галузі.

Мета роботи

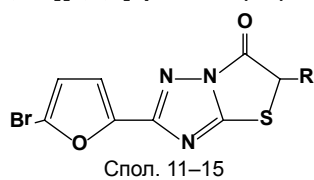
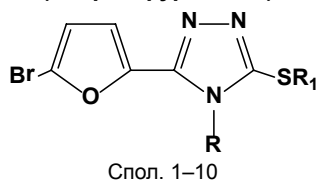
Дослідити діуретичну активність похідних 1,2,4-тріазолу, що містять за C₅ атомом карбону ядра 1,2,4-тріазолу 5-бромфуран-2-ільний замісник, а також встановити деякі закономірності стосовно хімічної структури та діуретичної дії похідних 1,2,4-тріазолу.

Матеріали та методи дослідження

Для вивчення діуретичної активності використали 15 сполук: 3-(5-бромфуран-2-іл)-4-R-(4H)-1,2,4-тріазол-5-тіоні, їхні S-похідні та 2-(5-бромфуран-2-іл)-5-R'-тіазоло[3,2-b][1,2,4]тріазол-6(5H)-они (табл. 1).

Таблиця 1

Похідні 3-(5-бромфуран-2-іл)-4-R-(4H)-1,2,4-тріазол-5-тіону та 2-(5-бромфуран-2-іл)-5-R'-тіазоло[3,2-b][1,2,4]тріазол-6(5H)-онів



№ з/п	Сполука	R	R ₁
1	1a	-C ₂ H ₅	H
2	1b	-C ₆ H ₅	H
3	2a	-C ₂ H ₅	-CH ₂ -COO ⁻ K ⁺
4	2b	-C ₂ H ₅	-CH ₂ -COO ⁻ NH ₄ ⁺
5	2c	-C ₂ H ₅	-CH ₂ -COO ⁻ H ₃ N ⁺ -CH ₂ -CH ₂ -OH
6	2d	-C ₂ H ₅	-CH ₂ -COO ⁻
7	3a	-C ₂ H ₅	
8	4a	-C ₂ H ₅	
9	5a	-C ₂ H ₅	
10	5b	-C ₂ H ₅	
№ з/п	Сполука	R'	
11	6a		
12	6b		
13	6c		
14	6d		
15	6e		

Для встановлення впливу сполук, що досліджували, на екскреторну функцію нирок використали метод Берхіна на білих нелінійних щурах (по 7 щурів у кожній серії, всього 147), котрих утримували на постійному раціоні при вільному доступі до води. До початку експерименту тварин витримували протягом 2 годин без їжі та води, а потім за допомогою зонда внутрішньошлунково вводили речовини, що досліджували.

Сечу збирали через кожну годину протягом 2 та 4 годин [1] (табл. 2). Сполуки вводили в дозі 1/10 від ЛД₅₀ [6]. Дослідження та аналіз експериментальних даних здійснили в порівнянні з еталонними діуретиками: гіпотіазидом (Гіпотіазид таб. 100 мг № 20, Sanofi-Synthelabo, Угорщина) і фуросемідом («Фуросемід – Дарниця» таб. 40 мг № 50, Україна).

Дані статистично опрацювали за допомогою стандартного пакета програм Microsoft Office 2007 та «STATISTICA® for Windows 6.0». Вірогідність міжгрупових відмінностей встановлювали за допомогою t-критерію Стьюдента. Рівень статистичної значущості відмінностей результатів досліджень – $p < 0,05$ [4,7].

Результати та їх обговорення

Встановили, що сполуки більшою мірою належать до діуретиків короткої дії. Так, за даними досліджень, найактивнішими виявилися сполуки **6d**, **6c**, **2d**, **2c**, які за своєю дією перевищують препарат порівняння фу-

росемід за 2-годинний діурез та підвищують його на 159,34–203,23% відповідно ($p < 0,05$), тоді як фуросемід за 2 години збільшував видільну функцію нирок лише на 158,06% ($p < 0,05$).

Сполуки **6a**, **6b**, **6e** за своєю дією не поступалися іншому референт-препарату гіпотіазиду (діурез за 2 години 69,89%, $p < 0,05$) та збільшували діуретичну дію на 90,32–123,66% ($p < 0,05$).

Серед речовин – похідних 1,2,4-тріазолу також виявили антидіуретичну дію сполук **1a** та **4a**, що зменшували діуретичну дію за 2 години на 52,75% та 50% відповідно ($p < 0,05$).

Виразна антидіуретична дія сполуки **1a** проявляється не лише через 2, а й через 4 години. Так, діуретична дія під впливом сполуки **1a** за 4 години зменшувалась на 36,18% ($p < 0,05$).

За даними досліджень, протягом 4 годин виявили, що найактивнішою речовиною серед похідних 1,2,4-тріазолу є морфоліній 2-((5-бромфуран-2-іл)-4-етил-1,2,4-тріазол-3-ілтіо)ацетат (**2d**), що підвищував діуретичну дію на 151,97% і не поступався гіпотіазиду ($p < 0,05$).

Дані гострої токсичності похідних 1,2,4-тріазолу перебували в межах від 432 мг/кг (**1b**) до 1217 мг/кг (**6c**), тоді як гостра токсичність референт-препарату фуросеміду становить 253 мг/кг [13], а гіпотіазиду – 234 мг/кг [10], що більш токсичні, ніж досліджувані похідні 1,2,4-тріазолу.

Таблиця 2

Діуретична активність похідних 5-тіозаміщених 3-(5-бромфуран-2-іл)-4-етил-(4H)-1,2,4-тріазолу, (n=7)

№ з/п	Група/Сполука	Доза, мг/кг	Діурез			
			Через 2 год, мл	Δ%	Через 4 год, мл	Δ%
1	Контроль (фіз. р-н.)	-	1,33±0,05 ^{**/***}	-	2,26±0,05 ^{**/***}	-
2	Фуросемід	10,0	3,43±0,14 ^{**/***}	158,06	6,89±0,25 ^{**/***}	205,06
3	Гіпотіазид	50,0	2,26±0,11 ^{**/***}	69,89	4,33±0,14 ^{**/***}	91,77
4	Контроль	-	1,33±0,10 ^{**/***}	-	2,51±0,07 ^{**/***}	-
5	1b	43,2	1,74±0,13 ^{**/***}	31,18	2,54±0,08 ^{**/***}	1,14
6	3a	66,1	1,21±0,06 ^{**/***}	-8,60	3,64±0,21 ^{**/***}	44,89
7	6a	62,4	2,97±0,14 ^{**/***}	123,66	3,29±0,14 ^{**/***}	30,68
8	6b	66,1	2,61±0,06 ^{**/***}	96,77	3,44±0,13 ^{**/***}	36,93
9	6c	121,7	3,74±0,12 ^{**/***}	181,72	3,86±0,10 ^{**/***}	53,41
10	6d	84,2	4,03±0,18 ^{**/***}	203,23	4,61±0,11 ^{**/***}	83,52
11	6e	110,0	2,53±0,09 ^{**/***}	90,32	3,86±0,11 ^{**/***}	53,41
12	Контроль	-	1,30±0,12 ^{**/***}	-	2,17±0,10 ^{**/***}	-
13	1a	48,5	0,61±0,05 ^{**/***}	-52,75	1,39±0,12 ^{**/***}	-36,18
14	2c	90,0	3,37±0,13 ^{**/***}	159,34	3,79±0,13 ^{**/***}	74,34
15	2d	56,6	3,54±0,08 ^{**/***}	172,53	5,47±0,10 ^{**/***}	151,97
16	5a	72,6	1,46±0,12 ^{**/***}	12,09	2,37±0,13 ^{**/***}	9,21
17	5b	113,1	1,36±0,08 ^{**/***}	4,40	2,09±0,17 ^{**/***}	-3,95
18	Контроль	-	1,54±0,15 ^{**/***}	-	2,31±0,11 ^{**/***}	-
19	2a	66,1	1,49±0,14 ^{**/***}	-3,70	2,00±0,06 ^{**/***}	-13,58
20	2b	110,0	1,51±0,12 ^{**/***}	-1,85	3,46±0,08 ^{**/***}	49,38
21	4a	60,7	0,77±0,10 ^{**/***}	-50,00	2,46±0,09 ^{**/***}	6,17

Примітки: * – статистично значущі дані ($P < 0,05$) щодо контрольної групи;
 ** – статистично значущі дані ($P < 0,05$) щодо групи, котра отримувала фуросемід;
 *** – статистично значущі дані ($P < 0,05$) щодо групи, котра отримувала гіпотіазид;
 n – кількість тварин у групі, що досліджували.

Аналіз діуретичної дії залежно від хімічної будови похідних 1,2,4-тріазолу виявив деякі закономірності «хімічна структура – фармакологічна дія».

Так, заміна катіона моноетаноламонію на катіон морфолінію сприяла підвищенню діуретичної дії в молекулі 2-(3-(5-бромфуран-2-іл)-4-*R*-(4*H*)-1,2,4-тріазол-5-ілтіо)ацетатів (**3с**, **3d**). А при введенні до цієї ж молекули катіонів амонію та калію взагалі спостерігається відсутність діуретичної дії (**2а**, **2b**).

Щодо 5-*R'*-похідних 2-(5-бромфуран-2-іл)-тріазоло[3,2-*b*][1,2,4]тріазол-6(5*H*)-онів встановили, що введення за 5 положенням біциклу 2,4-дифлуорбензіліденового замісника (**6d**) супроводжується появою виразної діуретичної дії, тоді як заміна цього радикала за цим же положенням на 4-диметиламінобензіліденовий замісник супроводжується зниженням екскреторної функції нирок (**6с**).

Зниження діуретичної дії спостерігається в ряду від 2-гідроксибензіліденового (**6а**) до 4-метоксибензіліденового (**6b**) та до піридин-4-ілметиленового замісника (**6е**).

Заміна фенільного замісника за N₄ атомом у молекулі 3-(5-бромфуран-2-іл)-4-*R*-(4*H*)-1,2,4-тріазол-5-тіонів на етильний замісник призводить до пригнічення видільної функції нирок (**1а**).

Висновки

1. Найактивнішою речовиною серед похідних 1,2,4-тріазолу виявився морфоліній 2-((5-бромфуран-2-іл)-4-етил-1,2,4-тріазол-3-ілтіо)ацетат, який збільшує діурез на 172,53 та 151,97% за 2 та 4 години досліджень та є більш ніж удвічі менш токсичним (LD₅₀=566 мг/кг) за референт-препарати фуросемід і гіпотіазид із показниками LD₅₀ 234 мг/кг та 253 мг/кг відповідно.

2. Встановили, що введення катіона морфолінію в молекулі 2-(3-(5-бромфуран-2-іл)-4-*R*-(4*H*)-1,2,4-тріазол-5-ілтіо)ацетатів викликає виразну діуретичну дію, а введення до цієї ж молекули катіонів амонію та калію призводить до втрати діуретичної дії взагалі.

3. Сполуки, що досліджували, в більшості належать до діуретиків короткої дії.

Список літератури

1. Берхин Е.Б. Методы изучения действия новых химических соединений на функцию почек / Е.Б. Берхин // Химико-фармацевтический журнал. – 1977. – Т. 11. – №5. – С. 3–11.
2. Бузлама А.В. Методические рекомендации для самостоятельной подготовки студентов по дисциплине «Фармакология»: учебно-методическое пособие для вузов. Ч. 1 / А.В. Бузлама, В.А. Николаевский; Воронеж. гос. ун-т. – Воронеж: ИПЦ ВГУ, 2007. – 87 с.
3. Кардиология: Национальное руководство / под ред. Ю.Н. Беленкова, Р.Г. Оганова. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2008. – 1232 с.
4. 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.
5. Машковский М.Д. Лекарственные средства. – 15-е изд., перераб., исп. и доп. / М.Д. Машковский. – М.: Новая волна, 2005. – 523 с.
6. Методичні вказівки по доклінічному вивченню лікарських засобів / під ред. А.В. Стефанова. – К., 2001. – 567 с.
7. Реброва О.Ю. Статистический анализ медицинских данных. Применение пакета прикладных программ STATISTICA / О.Ю. Реброва. – М.: МедиаСфера, 2002. – 312 с.
8. Шикова В.В. Исследование зависимости острой токсичности и диуретической активности от химической структуры в ряду 3,5-диметил-4-аминозамещенных 1,2,4-триазола / В.В. Шикова, Б.А. Самура, А.И. Панасенко, Е.Г. Кныш // Запорожский медицинский журнал. – 2008. – №6. – С. 108–110.
9. Furosemide: Summary report - Committee for Veterinary Medicinal Products, EMEA/MRL/644/99-FINAL, 01.09.1999 [Електронний ресурс]. – Режим доступу: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Maximum_Residue_Limits_-_Report/2009/11/WC500014333.pdf.
10. Material safety data sheet [Електронний ресурс]. – Режим доступу: <http://datasheets.scbt.com/sc-207738.pdf>.
11. New 1,2,4(H)-triazole derivatives as diuretic agents / M.H. Shah, M.Y. Mhasalkar, V.M. Patki, C.V. Deliwala, U.K. Sheth // Journal of Pharmaceutical Sciences. – 1969. –

Vol. 58. – №11. – P. 1398–1401.

12. Synthesis and diuretic activity of 2-(5-(phenoxyethyl)-4-*R*-1,2,4-triazole-3-ylthio)acetic acids and their salts / Yu.N. Kucheryavyi, A.G. Kaplaushenko, E.S. Pruhlo // Запорожский медицинский журнал. – 2014. – №6(87). – P. 101–104.
13. Synthesis of new functionalized 3-substituted [1,2,4] triazolo[4,3-*a*]pyrimidine derivatives: potential antihypertensive agents / K.A. Ali, E.A. Ragab, T.A. Farghaly, M.M. Abdalla // Act. Pol. Pharm., Drug Research. – 2011. – Vol. 68. – №2. – P. 237–247.
14. Warren S.E. Mannitol / S. E. Warren, R.C. Blantz // Arch. Intern. Med. – 1981. – Vol. 141. – P. 493–497.

References

1. Berkhin, Ye. B. (1977) Metody izucheniya dejstviya novykh khimicheskikh soedinenij na funkciyu почек [Methods of studying the effects of new chemical compounds on renal function]. *Khimiko-farmaceuticheskij zhurnal*, 11(5), 3–11. [in Russian].
2. Buzlama, A. V. & Nikolaevskij, V. A. (2007) *Metodicheskie rekomendacii dlya samostoyatel'noj podgotovki studentov po discipline «Farmakologiya»* [Guidelines for self-preparation of students on the subject «Pharmacology»]. Voronezh: IPC VGU. [in Russian].
3. Belenkov, Yu. N. & Oganov, R. G. (Eds.) (2008) *Kardiologiya: Nacional'noe rukovodstvo* [Cardiology: National leadership] Moscow: GE'OTAR-Media. [in Russian].
4. Lapach, S. N., Chubenko, A. V., & Babich, P. N. (2001) *Statisticheskie metody v mediko-biologicheskikh issledovaniyakh s ispol'zovaniem Excel* [Statistical methods in biomedical research using Excel]. Kyiv: Morion. [in Ukrainian].
5. Mashkovskij, M. D. (2005) *Lekarstvennye sredstva* [Drugs]. Moscow: Novaya volna. [in Russian].
6. Stefanov, A. V. (Ed.) (2001) *Metodychni vказivky po do klinichnomu vyvchenni likarskykh zasobiv* [Guidelines for the clinical study of drugs]. Kyiv [in Ukrainian].
7. Rebrova, O. Yu. (2002) *Statisticheskij analiz medicinskikh dannykh. Primeneniye paketa prikladnykh program STATISTICA* [Statistical analysis of medical data. The use of the application package STATISTICA]. Moscow: MediaSfera. [in Russian].

8. Shikova, V. V., Samura, B. A., Panasenko, O. I., & Knysh, Ye. G. (2008) Issledovanie zavisimosti ostroj toksichnosti i diureticheskoy aktivnosti ot khimicheskoy struktury v ryadu 3,5-dimetil-4-aminozameshchennykh 1,2,4-triazola [Dependence of acute toxicity and diuretic activity of a number of chemical structure of 3,5-dimethyl-4-amino substituted 1,2,4-triazole]. *Zaporozhskij medicinskij zhurnal*, 6, 108–110. [in Ukrainian].
 9. (1999) Furosemide: Summary report - Committee for Veterinary Medicinal Products, EMEA/MRL/644/99-FINAL, 01.09.1999 Retrieved from http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Maximum_Residue_Limits_-_Report/2009/11/WC500014333.pdf.
 10. Material safety data sheet Retrieved from <http://datasheets.scbt.com/sc-207738.pdf>.
 11. Shah, M. H., Mhasalkar, M. Y., Patki, V. M., Deliwala, C. V., & Sheth U. K. (1969) New 1,2,4(H)-triazole derivatives as diuretic agents. *Journal of Pharmaceutical Sciences*, 58(11), 1398–1401. doi: 10.1002/jps.2600581123.
 12. Kucheryavyi, Yu. N., Kaplaushenko, A. G., & Pruhlo E. S. (2014) Synthesis and diuretic activity of 2-(5-(phenoxyethyl)-4-*R*1-1,2,4-triazole-3-ylthio)acetic acids and their salts. *Zaporozhskiy meditsinskiy zhurnal*, 6(87), 101–104. [in Ukrainian].
 13. Ali, K. A., Ragab, E. A., Farghaly, T. A., & Abdalla, M. M. (2011) Synthesis of new functionalized 3-substituted [1,2,4] triazolo[4,3-*a*]pyrimidine dreivatives: potential antihypertensive agents. *Act. Pol. Pharm., Drug Research.*, 68(2), 237–247.
 14. Warren, S. E., & Blantz, R. C. (1981) Mannitol. *Arch. Intern. Med.*, 141, 493–497.
-

Відомості про авторів:

Пругло Є. С., к. фарм. н., старший викладач кафедри клінічної фармації, фармакотерапії та УЕФ ФПО, Запорізький державний медичний університет, E-mail: pruglo@i.ua.

Сведения об авторах:

Пругло Е. С., к. фарм. н., старший преподаватель каф. клинической фармации, фармакотерапии и УЭФ ФПО, Запорожский государственный медицинский университет, E-mail: pruglo@i.ua.

Information about author:

Pruglo Ye. S., MD, Ph. D., Assistant Professor, Department of Toxicology and Inorganic Chemistry, Zaporizhzhia State Medical University, E-mail: pruglo@i.ua.

Надійшла в редакцію 25.03.2015 р.