



Ю. Г. Самелюк, А. Г. Каплаушенко

Гостра токсичність 5-(2-, 3-, 4-метоксифеніл, (3,4,5-триметоксифеніл)-)-1,2,4-тріазол-3-тіонів та їх тіопохідних Запорізький державний медичний університет

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

З метою визначення показників гострої токсичності продовжили роботу з дослідження похідних 1,2,4-тріазолів, що в 5 положенні ядра тріазольного циклу містять 2-, 3-, 4-метоксифенільні, або 3,4,5-триметоксифенільний замісники. Вивчили показники гострої токсичності для 11 різних класів синтезованих сполук, похідних гетероциклічної системи тріазолу. Дослідження виконали за експрес-методом В. Б. Прозоровського на білих щурах лінії Вістар. Для визначення LD₅₀ 5-R-1,2,4-тріазол-3-тіонів та їх тіопохідних використовували 5 груп тварин по 2 спостереження в кожній із додатковим використанням однієї попередньої та наступної дози. Встановили, що значення LD₅₀ нових похідних 1,2,4-тріазол-3-тіону з метоксифенільними замісниками при 5 положенні ядра тріазольного циклу перебувають у межах 304±65–1245±197 мг/кг і згідно з класифікацією К. К. Сидорова досліджувані сполуки належать до малотоксичних або нетоксичних речовин. На гостру токсичність 5-R-1,2,4-тріазол-3-тіонів та їх тіопохідних значною мірою впливає як наявність і характер замісників по ядру 1,2,4-тріазолу, так природа замісників по атому сірки при C₃-атомі 1,2,4-тріазолового циклу.

Острая токсичность 5-(2-, 3-, 4-метоксифенил, (3,4,5-триметоксифенил)-)-1,2,4-триазол-3-тионов и их тиопроизводных
Ю. Г. Самелюк, А. Г. Каплаушенко

С целью определения показателей острой токсичности продолжена работа по исследованию производных 1,2,4-триазолов, которые в 5 положении ядра триазолового цикла содержат 2-, 3-, 4-метоксифенильные или 3,4,5-триметоксифенильные заместители. Изучены показатели острой токсичности для 11 различных классов синтезированных соединений, производных гетероциклической системы триазола. Исследования проводили по экспресс-методу В. Б. Прозоровского на белых крысах линии Вистар. Для определения LD₅₀ 5-R-1,2,4-триазол-3-тионов и их тиопроизводных использовались 5 групп животных по 2 наблюдения в каждой с дополнительным использованием одной предыдущей и следующей дозы. Установлено, что значения LD₅₀ новых производных 1,2,4-триазол-3-тионов с метоксифенильными заместителями при 5 положении ядра триазолового цикла находятся в интервале 304±65–1245±197 мг/кг и согласно классификации К. К. Сидорова исследованные соединения относятся к малотоксичным или нетоксичным веществам. На острую токсичность 5-R-1,2,4-триазол-3-тионов и их тиопроизводных в значительной мере влияет как наличие и характер заместителей по ядру 1,2,4-триазола, так и природа заместителей по атому серы при C₃-атоме 1,2,4-триазолового цикла.

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

Актуальные вопросы фармацевтической и медицинской науки и практики. – 2015. – № 3 (19). – С. 57–60

Acute toxicity of 5-(2-, 3-, 4-methoxyphenyl, (3,4,5-trimethoxyphenyl)-)-1,2,4-triazole-3-thiones and its thioderivatives

Yu. G. Samelyuk, A. G. Kaplaushenko

Aim. We have continued the study of 1,2,4-triazole derivatives, which contain 2-, 3-, 4-methoxyphenyl or 3,4,5-methoxyphenyl substituents in 5th position of the triazole nucleus. An acute toxicity has been investigated for 11 eleven different classes of synthesized compounds based on heterocyclic triazole system.

Methods. Investigations have been carried out using white Wistar rats. Five groups of animals have been used to determine LD₅₀ of 5-R-1,2,4-triazole-3-thiones and its derivatives. Two observations have been set for each group using a previous dose and the next one.

Conclusion. The obtained results show that LD₅₀ values of new 1,2,4-triazole-3-thiones derivatives which contain methoxyphenyl substituents in 5th position of the triazole nucleus, are in range 304±65–1245±197 mg/kg. Investigated compounds are low-toxic or non-toxic substances according to Sidorov classification.

The presence and nature of substituents at the 1,2,4-triazole nucleus and nature of substituents connected with Sulfur in third position of 1,2,4-triazole nucleus affect the acute toxicity of 5-R-1,2,4-triazole-3-thiones and its derivatives.

Key words: 1,2,4-triazoles, Acute Toxicity Tests.

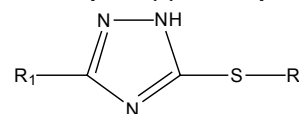
Current issues in pharmacy and medicine: science and practice 2015; № 3 (19): 57–60

Зі стрімким розвитком сучасної фармацевтичної науки невідмінно зростає кількість нових оригінальних лікарських засобів. Провідне місце в цьому списку посідають синтетичні препарати, але поряд з їхньою фармакологічною дією, як правило, з'являється низка побічних ефектів. Це передусім пов'язано з хімічною структурою синтезованих речовин. Деяким гетероци-

клічним системам, окрім вираженої фармакологічної дії, притаманні підвищені показники токсичності, що може поставити під сумнів доцільність надалі використовувати синтезовані субстанції в медичній практиці.

Останні роки вітчизняні та закордонні вчені досліджували синтетичні властивості похідних 1,2,4-тріазолу з метою пошуку біологічно активних сполук. Зокрема, за-

Таблиця 1

Гостра токсичність 5-(2-, 3-, 4-метоксифеніл, (3,4,5-триметоксифеніл)-)-1,2,4-тріазол-3-тіонів

№ сполук	R ₁	R ₂	LD ₅₀ , мг/кг
1	C ₆ H ₄ OCH ₃ -2	H	713±86
2	C ₆ H ₄ OCH ₃ -3	H	616±58
3	C ₆ H ₄ OCH ₃ -4	H	450±54
4	C ₆ H ₂ (OCH ₃) ₃ -3,4,5	H	389±37

цікавленість цією гетероциклічною системою викликана тим, що похідні 1,2,4-тріазолу мають високі показники біологічної активності та багато з них уже використовують як оригінальні лікарські засоби з різноманітним спектром фармакологічної дії з низькими показниками гострої та хронічної токсичності.

Нами продовжена робота з дослідження похідних 1,2,4-тріазолів, що в 5 положенні ядра тріазольного циклу містять 2-, 3-, 4-метоксифенільні або 3,4,5-триметоксифенільні замісники. Вивчили показники гострої токсичності для 11 різних класів синтезованих сполук, похідних гетероциклічної системи тріазолу.

Мета роботи

Вивчення показників гострої токсичності для 2-, 3-, 4-метоксифеніл-1,2,4-тріазол-3-тіонів або 3,4,5-триметоксифеніл-1,2,4-тріазол-3-тіонів і встановлення залежності показників токсичності від структури синтезованих речовин.

Матеріали і методи дослідження

Досліди виконали на кафедрі клінічної фармації, фармакотерапії і управління та економіки фармації факультету післядипломної освіти Запорізького державного медичного університету (завідувач кафедри – професор І. М. Білай).

Дослідження здійснили за експрес-методом В. Б. Прозоровського [4] на білих щурах лінії Вістар. Для визначення LD₅₀ 5-R-1,2,4-тріазол-3-тіонів та їх тіопохідних використовували 5 груп тварин по 2 спостереження в кожній із додатковим використанням однієї попередньої та наступної дози. Водорозчинні сполуки розчиняли в 1,5 мл дистильованої води та вводили (з додержанням правил асептики та антисептики) за допомогою шприца внутрішньочеревно. Водонерозчинні сполуки стабілізували твіном-80 і вводили через металевий зонд у шлунок. Спостереження здійснювали через 24 години.

Результати та їх обговорення

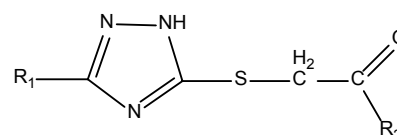
Досліди засвідчили: значення LD₅₀ нових похідних 1,2,4-тріазол-3-тіону з метоксифенільними замісниками при 5 положенні ядра тріазольного циклу (табл. 1–6) перебувають у межах 304±65-1245±197 мг/кг і згідно з класифікацією К. К. Сидорова [7] сполуки, що досліджували, належать до малотоксичних або нетоксичних речовин.

На гостру токсичність 5-R-1,2,4-тріазол-3-тіонів та їх тіопохідних [1–3,5,6] великою мірою впливає як наявність і характер замісників по ядру 1,2,4-тріазолу, так і природа замісників по атому сірки при С₃-атомі 1,2,4-тріазолового циклу.

Стосовно досліджених 5-(2-, 3-, 4-метоксифеніл, (3,4,5-триметоксифеніл)-)-1,2,4-тріазол-3-тіонів, діапазон показників гострої токсичності яких становив 389±37–713±86 мг/кг (табл. 1, сполуки 1-4), слід відзначити, що введення в 5 положення ядра тріазолового циклу 3,4,5-триметоксифенільного замісника (сполука 4) підвищує показники гострої токсичності, а найменшу токсичність виявила сполука з 2-метоксифенільним замісником (сполука 1).

2-(5-(2-, 3-, 4-метоксифеніл, (3,4,5-триметоксифеніл)-)-1,2,4-тріазол-3-ілітіо)ацетатні кислоти проявили токсичність у межах 357±43–616±58 мг/кг (табл. 2, сполуки 5-8), тобто в усіх випадках алкілування тіонів хлорацетатною кислотою супроводжується підвищенням гострої токсичності речовин, що одержали. Однак у випадку з кислотами, на відміну від тіонів, встановлена зворотна залежність – найбільші показники токсичності виявлені у 2-(5-(3-метоксифеніл)-1,2,4-тріазол-3-ілітіо)ацетатної кислоти (табл. 2, сполука 5), тоді як 2-(5-(3,4,5-триметоксифеніл)-1,2,4-тріазол-3-ілітіо)ацетатна кислота проявила найменшу токсичність (табл. 2, сполука 8) серед 2-(5-(R)-1,2,4-тріазол-3-ілітіо)ацетатних кислот. Амідні кислот у межах похибки мають практично однакові показники LD₅₀, що, на думку авторів, зумовлено малорозчинністю сполук у водних розчинах.

Таблиця 2

Гостра токсичність 2-(5-(метоксифеніл)-1,2,4-тріазол-3-ілітіо)ацетатних кислот(5-8), солей (9-14) і амідів (15-18)

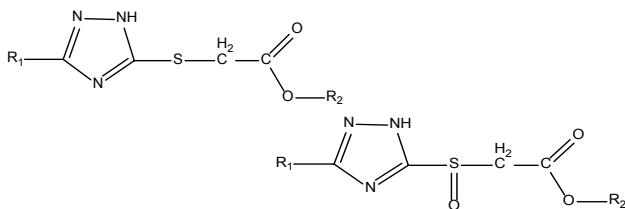
N сполук	R ₁	R ₂	LD ₅₀ , мг/кг
5	C ₆ H ₄ OCH ₃ -2	ОН	357±43
6	C ₆ H ₄ OCH ₃ -3	ОН	389±37
7	C ₆ H ₄ OCH ₃ -4	ОН	382±82
8	C ₆ H ₂ (OCH ₃) ₃ -3,4,5	ОН	616±58
9	C ₆ H ₄ OCH ₃ -2	OCu ⁺	977±92
10	C ₆ H ₄ OCH ₃ -3	OZn ⁺	382±82
11	C ₆ H ₄ OCH ₃ -4	ONa ⁺	531±90
12	C ₆ H ₄ OCH ₃ -4	O-морфоліній	842±142
13	C ₆ H ₂ (OCH ₃) ₃ -3,4,5	ONa ⁺	607±130
14	C ₆ H ₂ (OCH ₃) ₃ -3,4,5	O-піперидиній	661±64
15	C ₆ H ₄ OCH ₃ -2	NH ₄	531±90
16	C ₆ H ₄ OCH ₃ -3	NH ₄	417±40
17	C ₆ H ₄ OCH ₃ -4	NH ₄	304±65
18	C ₆ H ₂ (OCH ₃) ₃ -3,4,5	NH ₄	566±45

Під час дослідження похідних 2-(5-(R)-1,2,4-тріазол-3-ілтіо)ацетатних кислот установлені показники токсичності для їх солей естерів, ацетонітрилів та іміноестерів.

Щодо гострої токсичності солей 1,2,4-тріазол-3-ілтіоацетатних кислот, то вона знаходиться на рівні $977 \pm 92 - 661 \pm 64$ (табл. 2, сполуки 9-14) мг/кг. При цьому солеутворення завжди супроводжується зниженням гострої токсичності солей стосовно вихідних кислот. Відзначимо, що серед солей найменшу токсичність мають мідна (9) та піперидинієва (14) солі, найбільш токсичними виявились натрієві солі кислот, що містять при п'ятому атомі вуглецю 1,2,4-тріазолового циклу 4-метоксифенільний (11) або 3,4,5-триметоксифенільний радикали (13). Аналізуючи експериментальні дані, можна зробити висновки, що для солей -(5-(метоксифеніл)-1,2,4-тріазол-3-ілтіо)ацетатних кислот гостра токсичність зростає зі збільшенням розчинності речовин, але дуже добре розчинні солі з органічними катіонами проявили значно менші показники токсичності, на противагу більшій молекулярній масі, ніж у солей із неорганічними катіонами.

Етерифікація кислот спиртами завжди призводить до зниження гострої токсичності синтезованих естерів (табл. 3, сполуки 19-23). Збільшення числа атомів вуглецю в залишку спирту естерів, що одержали, надалі знижує гостру токсичність сполук. Селективне окиснення атома Сульфуру до сульфоксидів додатково знижує токсичність синтезованих естерів (табл. 3, сполуки 23-26).

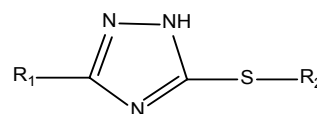
Таблиця 3
Гостра токсичність естерів 2-(5-(метоксифеніл)-1,2,4-тріазол-3-ілтіо)ацетатних кислот(19-22) та їх сульфоксидів (23-26)



N сполук	R ₁	R ₂	LD ₅₀ , мг/кг
19	C ₆ H ₄ OCH ₃ -2	C ₃ H ₇	357±43
20	C ₆ H ₄ OCH ₃ -3	C ₄ H ₉	566±45
21	C ₆ H ₄ OCH ₃ -4	CH ₃	496±66
22	C ₆ H ₂ (OCH ₃) ₃ -3,4,5	C ₂ H ₅	525±51
23	C ₆ H ₄ OCH ₃ -2	C ₃ H ₇	485±110
24	C ₆ H ₄ OCH ₃ -3	C ₄ H ₉	450±54
25	C ₆ H ₄ OCH ₃ -4	CH ₃	566±45
26	C ₆ H ₂ (OCH ₃) ₃ -3,4,5	C ₂ H ₅	566±68

2-(5-(2-, 3-, 4-метоксифеніл, (3,4,5-триметоксифеніл)-)-1,2,4-тріазол-3-ілтіо)ацетонітрили виявили токсичність у межах 348–521 мг/кг (табл. 4, сполуки 27-30). Іміноестери, що утворені шляхом наступних синтетичних перетворень із 2-(5-(R)-1,2,4-тріазол-3-ілтіо)ацетонітрилів, проявили значно менші показники гострої токсичності (табл. 4, сполуки 31-34).

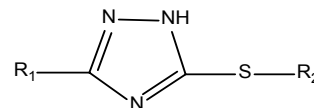
Таблиця 4
Гостра токсичність нітрилів 2-(5-(метоксифеніл)-1,2,4-тріазол-3-ілтіо)ацетатних кислот (27-30) та їх іміноестерів (31-34)



N сполук	R ₁	R ₂	LD ₅₀ , мг/кг
27	C ₆ H ₄ OCH ₃ -2	SCH ₂ CN	525±51
28	C ₆ H ₄ OCH ₃ -3	SCH ₂ CN	485±110
39	C ₆ H ₄ OCH ₃ -4	SCH ₂ CN	525±51
30	C ₆ H ₂ (OCH ₃) ₃ -3,4,5	SCH ₂ CN	348±68
31	C ₆ H ₄ OCH ₃ -3		977±92
32	C ₆ H ₄ OCH ₃ -4		661±64
33	C ₆ H ₂ (OCH ₃) ₃ -3,4,5		1131±89
34	C ₆ H ₂ (OCH ₃) ₃ -3,4,5		1245±197

Алкілювання 5-(2-, 3-, 4-метоксифеніл, (3,4,5-триметоксифеніл)-)-1,2,4-тріазол-3-тіонів великою мірою не впливає на зниження токсичності, але в гомологічному ряду синтезованих сполук встановлена залежність. Зі збільшенням вуглецевого ланцюга на кожному CH₂ групу токсичність сполук зростає (табл. 5, сполуки 35-40). Дослідження цього класу речовин дає змогу побудувати залежність будова – токсичність – біологічна дія та оптимізує підбір сполуки, що може бути заявлена як оригінальний потенційний лікарський засіб.

Таблиця 5
Гостра токсичність 5-(2-, 3-, 4-метоксифеніл, (3,4,5-триметоксифеніл)-)-1,2,4-тріазол-3-алкіл похідних (35-40)

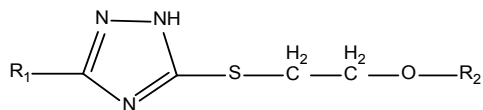


N сполук	R ₁	R ₂	LD ₅₀ , мг/кг
35	C ₆ H ₄ OCH ₃ -2	C ₃ H ₇	485±110
36	C ₆ H ₄ OCH ₃ -3	C ₈ H ₁₇	385±88
37	C ₆ H ₄ OCH ₃ -4	C ₃ H ₇	668±113
38	C ₆ H ₄ OCH ₃ -4	C ₅ H ₁₁	382±82
39	C ₆ H ₂ (OCH ₃) ₃ -3,4,5	C ₃ H ₇	616±58
40	C ₆ H ₂ (OCH ₃) ₃ -3,4,5	C ₆ H ₁₃	566±45

2-(5-(метоксибеніл)-1Н-1,2,4-тріазол-3-ілтіо)етаноли виявляють значно менші показники токсичності, що перебуває в межах 382–616 мг/кг (табл. 6, сполуки 42-45).

Таблиця 6

Гостра токсичність 2-(5-(метоксибеніл)-1,2,4-тріазол-3-ілтіо)етанолів (41-44) та їх хлорзаміщених (45-48)



N сполук	R ₁	R ₂	LD ₅₀ , мг/кг
41	C ₆ H ₄ OCH ₃ -2	H	382±82
42	C ₆ H ₄ OCH ₃ -3	H	450±54
43	C ₆ H ₄ OCH ₃ -4	H	382±82
44	C ₆ H ₂ (OCH ₃) ₃ -3,4,5	H	616±58
45	C ₆ H ₄ OCH ₃ -2	Cl	450±54
46	C ₆ H ₄ OCH ₃ -3	Cl	485±110
47	C ₆ H ₄ OCH ₃ -4	Cl	566±45
48	C ₆ H ₂ (OCH ₃) ₃ -3,4,5	Cl	485±110

Список літератури

- Каплаушенко А.Г. Будова та гостра токсичність аміно- і тіо- похідних 1,2,4-тріазолу / А.Г. Каплаушенко // Фармацевтичний журнал. – 2007. – №1/2007(40). – С. 104–107.
- Каплаушенко А.Г. Взаємозв'язок між гострою токсичністю й дослідженими видами фармакологічної активності 4-моно- й 4,5-дизаміщених 1,2,4-тріазол-3-тіону та їх S-похідних / А.Г. Каплаушенко // Запорозький медичинський журнал. – 2010. – Т. 12. – №4. – С. 80–82.
- Каплаушенко А.Г. Синтез, фізико-хімічні та біологічні властивості S-похідних 5-(2-, 3-, 4-нітрофеніл)-1,2,4-тріазол-3-тіонів : дис. на здобуття наукового ступеня к.фарм.н. / А.Г. Каплаушенко. – К., 2006. – 201 с.
- Прозоровский В.Б. О выборе метода построения кривой летальности и определение средней летальной дозы / В.Б. Прозоровский // Журнал общей биологии. – 1960. – Т. 21. – №3. – С. 221–228.
- Панасенко О.І. Синтез, перетворення, фізико-хімічні та біологічні властивості похідних 1,2,4-тріазолу : дис. на здобуття наукового ступеня д.фарм.н. / О.І. Панасенко. – К., 2005. – 396 с.
- Парченко В.В. Синтез, фізико-хімічні та біологічні властивості 1,2,4-тріазол-3-тіонів, що містять ядро фурану : дис. на здобуття наукового ступеня к.фарм.н. / В.В. Парченко. – К., 2006. – 209 с.
- Сидоров К.К. О классификации токсичности ядов при парентеральных способах введения / К.К. Сидоров // Токсикология новых промышленных веществ. – 1973. – Вып. 13. – С. 45–71.

References

- Kaplaushenko, A. H. (2007) Budova ta hostra toksychnist amino- i tio- pokhidnykh 1,2,4-triazolu [Acute toxicity of amino- and tio-derivatives of 1,2,4-triazole]. *Farmatsevychnyi zhurnal*. – 2007(1/40), 104–107. [in Ukrainian].

Відомості про авторів:

Самелюк Ю. Г., здобувач, асистент каф. фізикоїдної хімії, Запорізький державний медичний університет, E-mail: sameluk_yurii@ukr.net.
Каплаушенко А. Г., д. фарм. н., доцент, зав. каф. фізикоїдної хімії, Запорізький державний медичний університет.

Сведения об авторах:

Самелюк Ю. Г., соискатель, ассистент каф. физикоидной химии, Запорозький державний медичинський університет, E-mail: sameluk_yurii@ukr.net.
Каплаушенко А. Г., д. фарм. н., доцент, зав. каф. физикоидной химии, Запорозький державний медичинський університет.

Information about authors:

Samelyuk Yu. G., Assistant, Department of Physical and Colloidal Chemistry, Zaporizhzhia State Medical University, E-mail: sameluk_yurii@ukr.net.
Kaplaushenko A. G., MD, PhD, Doctor of Pharmacy, Assistant Professor, Head of the Department of Physical and Colloidal Chemistry, Zaporizhzhia State Medical University.

Насамперед це зумовлено тим, що ці сполуки майже нерозчинні у воді. При цьому заміна гідроксильної групи на хлор дещо знижує заявлені показники, але в межах похибки чіткої залежності побачити не вдалося.

Висновки

1. Дослідили гостру токсичність 48 сполук – 1,2,4-тріазол-3-тіонів, що містять в 5 положенні ядра тріазолу метоксибенільні замінники, та їх тіопохідних. Встановлені закономірності стосовно будови та токсичності речовин, що досліджувалися.

2. 1,2,4-Тріазол-3-тіони, що містять 3,4,5-триметоксибенільний залишок, більш токсичні, ніж речовини, котрі містять 2-, 3-, 4-метоксибенільні радикали.

3. При алкілюванні речовин монохлорацетатною кислотою 1,2,4-тріазол-3-тіон, що містить 3,4,5-триметоксибенільний залишок, значно знижує показники гострої токсичності на відміну від речовин з 2-, 3-, 4-метоксибенільними залишками.

4. Алкілювання 5-R-1,2,4-тріазол-3-тіонів галогеналканами, а також перехід від 2-(5-R-1,2,4-тріазол-3-ілтіо) ацетатних кислот до їх солей, естерів, амідів призводить до зниження токсичності сполук.

5. Найменші показники гострої токсичності проявили іміноестери 2-(5-R-1,2,4-тріазол-3-ілтіо)ацетатних кислот.

- Kaplaushenko, A. G. (2010) Vzaiemozviazok mizh hostroiu toksychnistiu i doslidzhenymy vydamy farmakolohichnoi aktyvnosti 4-mono- i 4,5-dyzamishchenykh 1,2,4-triazol-3-tionu ta yikh S-pokhidnykh [Relationships between the acute toxicity and studied types of pharmacological activity parameters of the 4-mono- and 4,5-disubstituted 1,2,4-triazole-3-thione and their thioderivatives]. *Zaporozhskij medicinskiy zhurnal*, 12(4), 80–82. [in Ukrainian].
- Kaplaushenko, A. H. (2006) *SynteZ, fizyko-khimichni ta biolohichni vlastyvoli S-pokhidnykh 5-(2-, 3-, 4-nitrofenil)-1,2,4-triazol-3-tioniv* (Dis... kand. farm. nauk). [Synthesis, physical, chemical and biological properties of S-derivatives of 5-(2-, 3-, 4-nitrophenyl)-1,2,4-triazole-3-thiones. Dr. farm. sci. diss.]. Kyiv. [in Ukrainian].
- Prozorovskij, V. B. (1960) O vybere metoda postroeniya krivoj letal'nosti i opredelenie srednej letal'noj dozy [On the choice of the method of constructing mortality curve and determination of the mean lethal dose]. *Zhurnal obschej biologii*, 21(3), 221–228. [in Russian].
- Panasenko, O. I. (2005) *SynteZ, peretvorennia, fizyko-khimichni ta biolohichni vlastyvoli pokhidnykh 1,2,4-triazolu* (Dis... dokt. farm. nauk). [Synthesis, transformation, physico-chemical and biological properties of derivatives of 1,2,4-triazoles. Dr. farm. sci. diss.]. Kyiv. [in Ukrainian].
- Parchenko, V. V. (2006) *SynteZ, fizyko-khimichni ta biolohichni vlastyvoli 1,2,4-triazol-3-tioniv, shcho mistiat yadro furanu* (Dis. kand. farm. nauk). [Synthesis, physico-chemical and biological properties of 1,2,4-triazoles -3- thiones containing core furan. Dr. farm. sci. diss.]. Kyiv. [in Ukrainian].
- Sidorov, K. K. (1973) O klassifikacii toksychnosti yadov pri parenteral'nykh sposobakh vvedeniya [The classification of toxic poisons in the parenteral route of administration]. *Toksikologiya novykh promyshlennykh veschestv*, 13, 45–71. [in Russian].

Надійшла в редакцію 04.09.2015 р.