



Д. Г. Іванченко, М. І. Романенко, Т. А. Шарапова, К. В. Александрова, О. М. Камишний,
Н. М. Поліщук

Синтез і протимікробні властивості 8-бензиліденгідразино-1-н-пропілтеобромінів

Запорізький державний медичний університет

Ключові слова: ксантин,
органічний синтез,
ПМР-спектроскопія,
антибактеріальні,
протигрибкові засоби.

Відомо, що похідні ксантину виявляють різноманітну біологічну дію і тому є перспективним матеріалом для створення нових лікарських засобів. З метою пошуку нових біологічно активних сполук серед похідних ксантину синтезували неописаний у фаховій літературі ряд 8-бензиліденгідразино-1-н-пропілтеобромінів. Нагрівання 8-бромо-1-н-пропілтеоброміну з надлишком гідразин гідрату в середовищі водного діоксану призводить до утворення 8-гідразино-1-н-пропілтеоброміну, який є зручним синтоном для наступної модифікації ксантинової молекули. Взаємодія 8-гідразинотеоброміну з альдегідами призвела до утворення ряду відповідних 8-бензиліденгідразинопохідних. Структуру синтезованих сполук однозначно довели методом ПМР-спектроскопії. Здійснили первинне скринінгове дослідження протимікробної активності синтезованих сполук, що показало перспективність наступного пошуку антистафілококових і протигрибкових засобів у цьому ряді.

Синтез и противомикробные свойства 8-бензилденгидразино-1-н-пропилтеоброминов

Д. Г. Иванченко, Н. И. Романенко, Т. А. Шарапова, Е. В. Александрова, А. М. Камышный, Н. Н. Полищук

Известно, что производные ксантина оказывают разнообразное биологическое действие и поэтому являются перспективным материалом для создания новых лекарственных средств. С целью поиска новых биологически активных соединений среди производных ксантина синтезировали неописанный в специализированной литературе ряд 8-бензилденгидразино-1-н-пропилтеоброминов. Нагревание 8-бромо-1-н-пропилтеобромина с избытком гидразина гидрата в среде водного диоксана ведет к образованию 8-гидразино-1-н-пропилтеобромина – удобного синтона для дальнейшей модификации ксантиновой молекулы. Взаимодействие 8-гидразинотеобромина с альдегидами привело к образованию ряда соответствующих 8-бензилденгидразинопроизводных. Структура синтезированных соединений однозначно доказана методом ПМР-спектроскопии. Проведено первичное скрининговое исследование противомикробной активности синтезированных соединений, показавшее перспективность дальнейшего поиска антистафилококковых и противогрибковых средств в данном ряду.

Ключевые слова: ксантин, органический синтез, ПМР-спектроскопия, антибактериальные, противогрибковые средства.

Актуальные вопросы фармацевтической и медицинской науки и практики. – 2015. – № 1 (17). – С. 51–55

Synthesis and antimicrobial properties of 8-benzylidenhydrazino-1-n-propyltheobromines

D. G. Ivanchenko, M. I. Romanenko, T. A. Sharapova, K. V. Aleksandrova, A. M. Kamyshny, N. M. Polishchuk

It is known that xanthine derivatives demonstrate diverse biological effects and therefore serve as a perspective material for further modifications aimed at creating brand new medicinal substances.

Aim. In order to search new biologically active compounds among xanthine derivatives a range of undescribed earlier 8-benzylidenhydrazino-1-n-propyltheobromines has been synthesized.

Methods and results. Heating of 8-bromo-1-n-propyltheobromine with an excess of hydrazine hydrate in aqueous dioxane leads to the formation of 8-hydrazino-1-n-propyltheobromine that is a convenient synthon for further modification of xanthine molecule. Interaction of 8-hydrazinoptheobromine with aldehydes has lead to formation of a range of respective 8-benzylidenhydrazinoderivatives. Structure of synthesized compounds has been definitely proved by NMR-spectroscopy.

Conclusion. Primary screening research of antimicrobial activity of 8-benzylidenhydrazine derivatives has been conducted, it reveals the viability of further search for antistaphylococcal and antifungal drugs within this range.

Key words: Xanthine, Organic Synthesis, NMR-spectroscopy, Antibacterial, Antifungal Agents.

Current issues in pharmacy and medicine: science and practice 2015; № 1 (17): 51–55

Незважаючи на використання в останнє десятиліття нових інструментів, постійне вдосконалення техніки оперативного втручання, застосування сучасних антисептиків і дезінфектантів, зберігається ризик розвитку інфекційних ускладнень при ендопротезуванні тазостегнових і колінних суглобів [1]. Найкращих результатів у лікуванні імплантат-асоційованої інфекції (ІАІ) після операцій вдається досягти поєднуючи хірургічне втручання з тривалою етіотропною терапією, ефективність якої визначається раціональним підбором антимікробного препарату [2]. «Ідеальний» антибактеріальний препарат для лікування хірургічної інфекції

повинен характеризуватись бактерицидною дією щодо конкретного збудника, створювати високі концентрації в кістках, суглобах і м'яких тканинах і мати високий профіль безпеки. Складність полягає в тому, що дотепер для більшості антибіотиків немає переконливої доказової бази щодо їх застосування при ІАІ [3].

Нині загальновизнано, що провідна роль *S. aureus* і *S. epidermidis* в етіології ІАІ багато в чому зумовлена їхньою здатністю швидко формувати багаторівневі мікробні біоплівки на поверхні штучних імплантатів [4]. Наявність збудників у складі біоплівок ускладнює діагностику ІАІ та суттєво знижує ефективність антибактеріальної терапії [5].

Раніше [6–9] встановили, що 1,8-дизамінені теоброміну виявляють доволі високу діуретичну, протизапальну, анальгетичну, антиоксидантну, гіполіпідемічну та протимікробну дію.

Отже, проблема пошуку нових високоєфективних протимікробних засобів, що знайшли б застосування в лікуванні ІАІ, є актуальною та перспективною.

Мета роботи

Розробка простих лабораторних методів синтезу 8-бензиліденгідразино-1-н-пропілтеобромінів і вивчення біологічної дії синтезованих сполук.

Матеріали і методи дослідження

Температуру плавлення визначали відкритим капілярним способом на приладі ПТП (М). Елементний аналіз виконали на приладі Elementar Vario L cube, ПМР-спектри зняті на спектрометрі Bruker SF-200 (робоча частота – 200 МГц, розчинник – ДМСО, внутрішній стандарт – ТМС). Дані елементного аналізу відповідають розрахованим.

Аналітичні дані синтезованих сполук наведені в таблицях 1, 2.

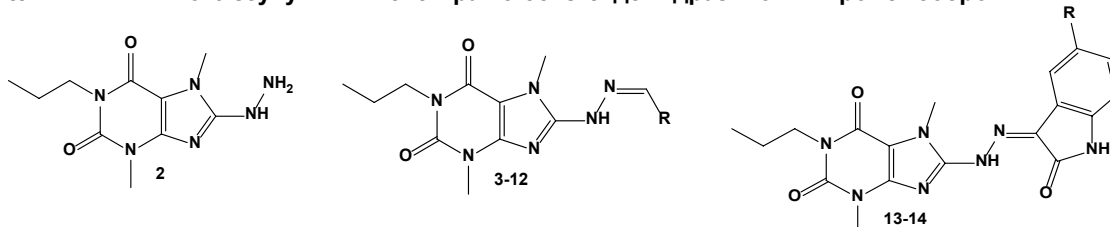
Таблиця 1

Фізико-хімічні характеристики синтезованих сполук (2–7)

Сполука	T _{плавл} , °C	Емпірична формула	Вихід, %
2	236–237	C ₁₀ H ₁₆ N ₆ O ₂	92
3	244–245	C ₁₇ H ₂₀ N ₆ O ₂	91
4	223–224	C ₁₇ H ₂₀ N ₆ O ₃	94
5	231–232	C ₁₇ H ₁₉ ClN ₆ O ₂	89
6	198–199	C ₁₈ H ₂₂ N ₆ O ₃	90
7	232–233	C ₁₉ H ₂₄ N ₆ O ₃	82
8	249–250	C ₁₇ H ₁₉ N ₇ O ₄	88
9	235–236	C ₁₇ H ₁₉ N ₇ O ₄	78
10	241–242	C ₁₈ H ₂₂ N ₆ O ₄	78
11	248–249	C ₁₈ H ₂₁ BrN ₆ O ₄	69
12	203–204	C ₁₉ H ₂₁ BrN ₆ O ₂	90
13	290–291	C ₁₈ H ₁₉ N ₇ O ₃	89
14	299–300	C ₁₈ H ₁₈ BrN ₇ O ₃	87

Таблиця 2

Величини хімічного зсуву в ПМР-спектрах 8-бензиліденгідразино-1-н-пропілтеобромінів



№	R	δ-шкала, м.ч.							
		C ^o NH (с, 1H)	CH=N (с, 1H)	CH _{аром}	N ^o CH ₂ (т, 2H)	NCH ₃ (с, 3H)	CCH ₂ C (м, 2H)	CH ₂ C (т, 3H)	Інші
2		8,11	–	–	3,73	3,53; 3,33	1,51	0,81	4,32 (с, 2H) – NH ₂
3	C ₆ H ₅	11,45	8,08	7,64 (д, 2H); 7,37 (м, 3H)	3,78	3,91; 3,34	1,52	0,82	–
4	C ₆ H ₄ OH-2	11,38	8,36	7,53 (д, 1H); 7,20 (т, 1H); 6,86 (м, 2H)	3,78	3,80; 3,36	1,51	0,82	10,69 (с, 1H) – OH
5	C ₆ H ₄ Cl-2	11,64	8,49	7,92 (д, 1H); 7,48 (м, 1H); 7,35 (м, 2H)	3,77	3,90; 3,35	1,52	0,84	–
6	C ₆ H ₄ OCH ₃ -3	11,47	8,02	7,30-7,12 (м, 3H); 6,91 (д, 1H)	3,77 (т, 5H) + OCH ₃	3,91; 3,35	1,52	0,84	–
7	C ₆ H ₄ OC ₂ H ₅ -4	11,37	8,01	7,55 (д, 2H); 6,91 (д, 2H)	3,77	3,90; 3,33	1,52	0,83	4,02 (кв, 2H) – OCH ₂ ; 1,23 (т, 3H) – CCH ₃
8	C ₆ H ₄ NO ₂ -4	11,80	8,12	8,20 (д, 2H); 7,84 (д, 2H)	3,75	3,92; 3,35	1,52	0,84	–
9	C ₆ H ₄ NO ₂ -2	11,78	8,50	8,0 (т, 2H); 7,74 (т, 1H); 7,57 (т, 1H)	3,75	3,89; 3,35	1,52	0,84	–
10	C ₆ H ₄ (OH-2)OCH ₃ -3	11,22	7,97	7,19 (с, 1H); 7,02 (д, 1H); 6,79 (д, 1H)	3,78 (т, 5H) + OCH ₃	3,90; 3,36	1,52	0,84	9,40 (с, 1H) – OH
11	C ₆ H ₂ (OH-4) (OCH ₃ -3)Br-5	11,30	7,90	7,28 (с, 1H); 7,18 (с, 1H)	3,72	3,89; 3,32	1,51	0,84	9,80 (с, 1H) – OH; 3,87 (с, 3H) – OCH ₃
12	C(Br)=CHC ₆ H ₅	11,32	7,78 (м, 2H)	7,50-7,20 (м, 5H)	3,80 (т, 5H) + N ^o CH ₃	3,65	1,54	0,82	–
13	H	11,19	–	7,54 (д, 1H); 7,30 (т, 1H); 7,06 (т, 1H); 6,94 (д, 1H)	3,80	3,91; 3,37	1,55	0,86	13,1 (с, 1H) – NH
14	Br	11,18	–	7,56 (с, 1H); 7,38 (д, 1H); 6,79 (д, 1H)	3,81	3,90; 3,32	1,50	0,87	13,06 (с, 1H) – NH

Таблиця 3

Протимікробна та протигрибкова активність синтезованих сполук

Сполука	МІК, мкг/мл			
	E. coli	S. aureus	P. aeruginosa	C. albicans
2	100	50	50	50
3	100	100	200	50
4	100	100	200	25
5	100	100	200	25
6	200	200	200	25
8	200	200	100	100
9	200	200	100	200
10	100	50	100	50
11	100	50	100	50
12	100	50	100	50
13	200	50	200	100
14	200	100	100	50
Ампіцилін	12,5	50	25	–
Ністатин	200	100	100	50

Результати та їх обговорення

Синтез 8-гіdraзино-1-н-пропілтеоброміну (2). Розчин 30,1 г (0,1 моль) 8-бромо-1-н-пропілтеоброміну (1) [10], 50 мл (1 моль) гіdraзин гідрату, 100 мл води, 150 мл діоксану кип'ятять 1 годину, охолоджують. Осад, що утворився, відфільтрують, промивають водою, сушать.

Синтез 8-бензиліденгіdraзино-1-н-пропілтеобромінів (3–14). Розчин 1,26 г (0,005 моль) 8-гіdraзино-1-н-пропілтеоброміну (2), 0,006 моль відповідного альдегіду чи ізатину, 15 мл води, 15 мл діоксану, 5 крапель $\text{HCl}_{\text{конц}}$ кип'ятять 5 хв, охолоджують, додають 20 мл води, осад, що утворився, відфільтровують, промивають пропанолом-2, водою та кристалізують із водного діоксану.

Для первинного скринінгового дослідження синтезованих речовин застосували еталонні тест-культури грампозитивних і грамнегативних бактерій, що належать до різних за морфологічними властивостями клінічно значущих груп збудників інфекційних захворювань. Як набір стандартних тест-штамів взяли *Escherichia coli* ATCC 25922, *Staphylococcus aureus* ATCC 25923, *Pseudomonas aeruginosa* ATCC 27853, *Candida albicans* ATCC 885-653. Усі тест-штами отримали з баклабораторії ДУ «Запорізький обласний лабораторний Центр держсанепідемслужби України». Чутливість мікроорганізмів до новосинтезованих перспективних протимікробних сполук визначали відповідно до методичних рекомендацій [11]. Під час досліджень готували ряд дворазових серійних розведень препарату в бульйоні Мюллер – Хінтона в об'ємі 1 мл, після чого додавали в кожну пробірку по 0,1 мл мікробної зависі (106 КУО/мл).

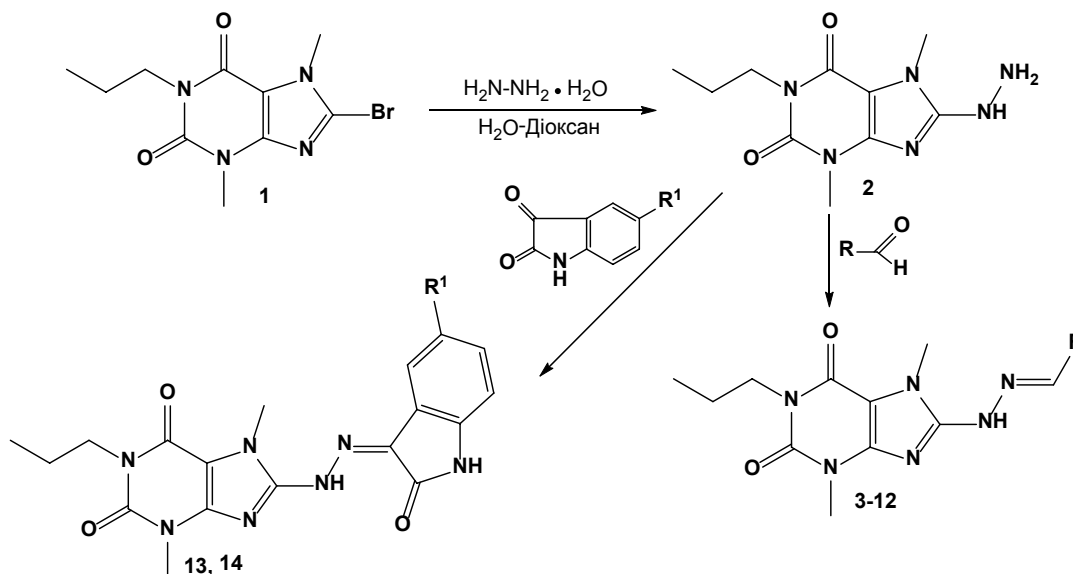
Визначали мінімальну інгібуючу концентрацію (МІК). У дослідженнях використовували як розчинник сполук диметилсульфоксид. Вихідні розчини доводили до концентрації 1 мг/мл. Додатково проведений контроль поживних середовищ і розчинника за допомогою загальноприйнятих методик.

Дані з біологічної дії похідних 8-бензиліденгіdraзино-1-н-пропілтеобромінів наведені в таблиці 3.

Нагрівання 8-бромо-1-н-пропілтеоброміну (1) з надлишком гіdraзин гідрату в середовищі водного діоксану призводить до утворення 8-гіdraзино-1-н-пропілтеоброміну (2) (схема 1). Реакцією гіdraзиноксантину (2) з альдегідами в середовищі водного пропанолу-2 отримали відповідні 8-бензиліденгіdraзиноксантини (3–13). Взаємодія 8-гіdraзино-1-н-пропілтеоброміну (2) з ізатином і 5-бромізатином реалізується утворенням 8-(2,3-дигідроіндолон-2-іліден-3-)-гіdraзинопохідних.

Будова всіх синтезованих сполук підтверджена даними ПМР-спектроскопії. Так, наявність пропілового замісника в положенні 1 ксантинового ядра доводиться триплетами при 3,81–3,72 м.ч. (2H, N(CH₂)) та 0,86–0,81 м.ч. (3H, CCH₃), а також мультиплетами при 1,55–1,5 м.ч. (2H, CH₂). Протони C⁸NH-групи одержаних гіdraзонів зареєстрували у спектрах у вигляді синглетів у межах 11,8–11,19 м.ч.

Схема 1



(1H). Наявність у структурі азометинового угруповання підтверджується синглетами при 8,5–7,9 м. ч. (1H) в їхніх ПМР-спектрах. Урацилову частину молекули характеризують синглети протонів N⁷CH₃ та N³CH₃ груп при 3,92–3,53 м.ч. (3H) та 3,37–3,3 м.ч. (3H) відповідно. Форма, розташування та інтенсивність сигналів протонів залишків альдегідів, ізатину та 5-бромізатину в положенні 8 повністю відповідає їхній будові (табл. 2).

Під час первинного скринінгового дослідження протимікробної активності 8-бензиліденгідразинопохідних щодо референтних штамів мікроорганізмів і грибів роду *Candida* встановили, що речовини, які досліджували, виявляють слабку та помірну дію. Показник антибактеріальної активності сполук 8-гідразино-1-н-пропілтеоброміну (2), 8-(2-гідрокси-3-метоксибензиліден)гідразино-1-н-пропілтеоброміну (10), 8-(5-бromo-4-гідрокси-3-метоксибензиліден)гідразино-1-н-пропілтеоброміну (11), 8-(2-бromo-3-фенілаліліден)гідразино-1-н-пропілтеоброміну (12), 8-(2,3-дигідроіндолон-2-іліден-3-)гідразино-1-н-пропілтеоброміну (13) щодо *Staphylococcus aureus* наближається до ампіциліну і становить 50 мкг/мл. Слід відзначити, що збільшення кількості замісників в ароматичному ядрі призводить до посилення антистафілококової активності, а протигрибкова ак-

тивність зменшується. Високу протигрибкову активність до тест-штаму *Candida albicans* показали сполуки 4–6, їхня активність становить 25 мкг/мл і вдвічі перевищує активність еталону порівняння. Показник протигрибкової дії сполук 2, 3, 10–12 та 8-(5-бromo-2,3-дигідроіндолон-2-іліден-3-)гідразино-1-н-пропілтеобромін (14) становить 50 мкг/мл і прирівнюється до ністатину (табл. 3), що вказує на перспективність пошуку антистафілококових і протигрибкових засобів у цьому ряді.

Для остаточних висновків необхідно здійснити додаткові дослідження, робота триває.

Висновки

1. Запропонували лабораторну методику одержання 8-гідразино-1-н-пропілтеоброміну – вихідний синтон для наступної модифікації ксантинової молекули.
2. Розробили доступні лабораторні методики синтезу нових 8-бензиліденгідразино-1-н-пропілтеобромінів – потенційних біоактивних сполук.
3. Вивчили ПМР-спектральні характеристики речовин, що отримали.
4. Здійснили первинне скринінгове дослідження протимікробної активності 8-бензиліденгідразинопохідних, що показало перспективність пошуку антистафілококових і протигрибкових засобів у цьому ряді.

Список літератури

1. Moriarty T.F. Biomaterials associated infection: immunological aspects and antimicrobial strategies / T.F. Moriarty, S.A.J. Zaat, H.J. Busscher. – N.Y. : Springer, London : Heidelberg Dordrecht, 2013. – 566 p.
2. Prosthetic-joint infections / W. Zimmerli, A. Trampuz, P.E. Ochsner // *N. Engl. J. Med.* – 2004. – Vol. 351. – №16. – P. 1645–1654.
3. Geipel U. Pathogenic organisms in hip joint infections / U. Geipel // *Int. J. Med. Sci.* – 2009. – Vol. 6. – №5. – P. 234–240.
4. Shirliff M.E. The Role of Biofilms in Device-Related Infections / M.E. Shirliff, J.G. Leid. – N.Y. : Springer, 2009. – 272 p.
5. Stewart P.S. Antibiotic resistance of bacteria in biofilms / P.S. Stewart, J.W. Costerton // *The Lancet.* – 2001. – Vol. 358. – № 9276. – P. 135–138.
6. Пат. № 38873 Україна, МПК C07D 473/00. 8-N-(фурил-2) метиламіно-1-п-хлоробензилтеобромін, який виявляє діуретичну, протизапальну і антиоксидантну дію / Д.Г. Іванченко, М.І. Романенко, Б.А. Самура, Н.В. Крісанова. – № u200809552; заявл. 21.07.08; опубл. 26.01.09 // Бюл. № 2.
7. Синтез, фізико-хімічні та біологічні властивості похідних ксантину. I. 1-бензил-8-амінотеоброміни / Д.Г. Іванченко, М.І. Романенко, К.В. Александрова // *Актуальні питання фармацевтичної і медичної науки та практики.* – 2012. – №1(8). – С. 36–39.
8. Синтез, фізико-хімічні та біологічні властивості похідних ксантину. II. 1-п-хлоробензил-8-амінотеоброміни / Д.Г. Іванченко, М.І. Романенко, Б.А. Самура, А.В. Таран, В.І. Корнієнко // *Актуальні питання фармацевтичної і медичної науки та практики.* – 2012. – №2(9). – С. 44–47.
9. Синтез, фізико-хімічні та біологічні властивості 1,8-дизаміщених теоброміну. III. 8-аміно-1-п-хлоробензилтеоброміни / Д.Г. Іванченко, М.І. Романенко, О.М. Камишний, Н.М. Поліщук // *Актуальні питання*

фармацевтичної і медичної науки та практики. – 2014. – №2(15). – С. 45–49.

10. Пат. № 86107 Україна, МПК C07D 473/00. Піперазинію 1-н-бутилтеобромін-8-ілтіоацетат, який виявляє діуретичну дію / Д.Г. Іванченко, М.І. Романенко, В.І. Корнієнко, Б.А. Самура – № u201308690; заявл. 10.07.13; опубл. 10.12.13 // Бюл. № 23.
11. Вивчення специфічної активності протимікробних лікарських засобів : методичні рекомендації / Ю.Л. Волянський, І.С. Гриценко, В.П. Широков та ін. – К. : ДФЦ МОЗ України, 2004. – 38 с.

References

1. Moriarty, T. F., Zaat, S. A. J., & Busscher, H. J. (2013). *Biomaterials associated infection: immunological aspects and antimicrobial strategies*. NY: Springer, London: Heidelberg Dordrecht.
2. Zimmerli, W., Trampuz, A., & Ochsner, P. E. (2004). Prosthetic-joint infections. *N. Engl. J. Med.*, 351, 1645–1654. doi: 10.1056/NEJMra040181.
3. Geipel, U. (2009). Pathogenic organisms in hip joint infections. *Int. J. Med. Sci.*, 6, 234–240.
4. Shirliff, M. E., & Leid, J. G. (2009). *The Role of Biofilms in Device-Related Infections*. NY: Springer.
5. Stewart, P. S., & Costerton, J. W. (2001). Antibiotic resistance of bacteria in biofilms. *The Lancet*, 358(9276), 135–138. doi:http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(01)05321-1.
6. Ivanchenko, D. H., Romanenko, M. I., Samura, B. A., Krisanova, N. V. (2009). Pat. № 38873 UA, C07D 473/00. 8-N-(Furyl-2)methylamino-1-p-chlorobenzyl theobromin, having diuretic, anti-inflammatory and antioxidant action. № u200809552; date of patent Jan. 26, 2009. *Biul.*, 2. [in Ukrainian].
7. Ivanchenko, D. G., Romanenko, M. I., & Aleksandrova, K. V. (2012). Syntez, fizyko-khimichni ta biolohichni vlastyvyosti pokhidnykh ksantynu. I. 1-benzyl-8-aminoteobrominy [Synthesis, physical-chemical and biological properties of

- 1,8-disubstituted compounds of theobromine. I. 1-Benzyl-8-aminotheobromines]. *Aktualni pytannia farmatsevychnoi i medychnoi nauky ta praktyky*, 1(8), 36–39. [in Ukrainian].
8. Ivanchenko, D. G., Romanenko, M. I., Samura, B. A., Taran, A. V., & Kornienko, V. I. (2012). Syntez, fizyko-khimichni ta biolohichni vlastyvyosti pokhidnykh ksantynu. II. 1-p-khlorobenzyl-8-aminoteobrominy [Synthesis, physical-chemical and biological properties of 1,8-disubstituted compounds of theobromine. II. 1-p-Chlorobenzyl-8-aminotheobromines]. *Aktualni pytannia farmatsevychnoi i medychnoi nauky ta praktyky*, 2(9), 44–47. [in Ukrainian].
9. Ivanchenko, D. G., Romanenko, M. I., Kamyshny, A. M., & Polishchuk, N. M. (2014). Syntez, fizyko-khimichni ta biolohichni vlastyvyosti 1,8-dyzamishchenykh teobrominu. III. 8-amino-1-p-khlorobenzylteobrominy [Synthesis, physical-chemical and biological properties of 1,8-disubstituted compounds of theobromine. III. 8-Amino-p-chlorobenzyltheobromines]. *Aktualni pytannia farmatsevychnoi i medychnoi nauky ta praktyky*, 2(15), 45–49. [in Ukrainian].
10. Ivanchenko, D. H., Romanenko, M. I., Kornienko, V. I., & Samura, B. A. (2013). Pat. № 38873 UA, C07D 473/00. Piperazinium 1-n-butyltheobromine-8-ylthioacetate exhibiting diuretic action. №u201308690; date of patent Dec. 26, 2013. *Biul*, 23. [in Ukrainian].
11. Volianskyi, Yu. L., Hrytsenko, I. S., Shyrobokov V. P., Smirnov V. V., Biriukova S. V., Dykyi, I. L., et al. (2004). *Vyvchennia spetsyfychnoi aktyvnosti protymikrobnykh likarskykh zasobiv* [The study of the specific activity of antimicrobial medicines]. Kyiv. [in Ukrainian].

Відомості про авторів:

Іванченко Д.Г., к. фарм. н., доцент каф. біохімії та лабораторної діагностики, Запорізький державний медичний університет, E-mail: ivanchenkodima@yandex.ru.

Романенко М.І., д. фарм. н., професор каф. біохімії та лабораторної діагностики, Запорізький державний медичний університет.

Шарапова Т.А., к. фарм. н., доцент каф. фармакогнозії, фармацевтичної хімії та технології ліків ФПО, Запорізький державний медичний університет.

Александрова К.В., д. хім. н., професор, зав. каф. біохімії та лабораторної діагностики, Запорізький державний медичний університет.

Камишний О.М., д. мед. н., доцент, зав. каф. мікробіології, вірусології та імунології, Запорізький державний медичний університет.

Полищук Н.М., к. мед. н., ст. викладач каф. мікробіології, вірусології та імунології, Запорізький державний медичний університет.

Сведения об авторах:

Иванченко Д.Г., к. фарм. н., доцент каф. биохимии и лабораторной диагностики, Запорожский государственный медицинский университет, E-mail: ivanchenkodima@yandex.ru.

Романенко М.И., д. фарм. н., профессор каф. биохимии и лабораторной диагностики, Запорожский государственный медицинский университет.

Шарапова Т.А., к. фарм. н., доцент каф. фармакогнозии, фармацевтической химии и технологии лекарств ФПО, Запорожский государственный медицинский университет.

Александрова Е.В., д. хим. н., профессор, зав. каф. биохимии и лабораторной диагностики, Запорожский государственный медицинский университет.

Камышный А.М., д. мед. н., доцент, зав. каф. микробиологии, вирусологии и иммунологии, Запорожский государственный медицинский университет.

Полищук Н.Н., к. мед. н., ст. преподаватель каф. микробиологии, вирусологии и иммунологии, Запорожский государственный медицинский университет.

Information about authors:

Ivanchenko D.G., Ph.D., Associate Professor of the Department of Biochemistry and Laboratory Diagnostics, Zaporizhzhia State Medical University. E-mail: ivanchenkodima@yandex.ru.

Romanenko M.I., Dr.hab., Professor of the Department of Biochemistry and Laboratory Diagnostics, Zaporizhzhia State Medical University.

Sharapova T.A., Ph.D., Associate Professor of the Department of Pharmacognosy, Pharmaceutical Chemistry and Medicinal Preparations Technology of FPE, Zaporizhzhia State Medical University.

Aleksandrova K.V., Dr.hab., Professor, Head of the Department of Biochemistry and Laboratory Diagnostics, Zaporizhzhia State Medical University.

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

Polishchuk N.M., Ph.D., senior Lecturer of the Department of Microbiology, Virology and Immunology, Zaporizhzhia State Medical University.

Надійшла в редакцію 14.11.2014 р.