



## Дослідження гіпоглікемічної активності похідних 3-бензил-8-метилксантину

Запорізький державний медичний університет

**Ключові слова:** ксантини,  
гіперглікемія, гіпоглікемічна дія.

В останні роки активізувався пошук протидіабетичних лікарських засобів, що зумовлено поширеністю цукрового діабету, його хронічним перебігом, тенденцією до збільшення кількості хворих, високою інвалідизацією та смертністю. З метою пошуку нових цукрознижувальних лікарських засобів за допомогою внутрішньоочеревинного тесту толерантності до глюкози здійснили дослідження гіпоглікемічної активності похідних 3-бензил-8-метилксантину. Як еталони порівняння використали глібенкламід і метформін. Результати дослідження опрацювали за допомогою сучасних статистичних методів аналізу. Встановили, що найбільш активним виявився *n*-пропіловий естер 3-бензил-8-метилксантиніл-7-ацетатної кислоти. Це свідчить про позитивний вплив пропоксигрупи ацетатного залишку на гіпоглікемічні властивості.

### Исследование гипогликемической активности производных 3-бензил-8-метилксантина

И. М. Билай, Е. В. Александрова, С. В. Левич, А. С. Шкода, Е. О. Михайлюк, Д. Н. Юрченко, Д. М. Данильченко

В последние годы активизировался поиск противодиабетических лекарственных средств, что обусловлено высокой распространенностью сахарного диабета, его хроническим течением, тенденцией к росту количества больных, их высокой инвалидизацией и смертностью. С целью поиска новых сахароснижающих лекарственных средств с помощью внутрибрюшинного теста толерантности к глюкозе проведено исследование гипогликемической активности производных 3-бензил-8-метилксантина. В качестве эталонов сравнения использовали глибенкламид и метформин. Результаты исследования обработаны с помощью современных статистических методов анализа. Установлено, что наиболее активным оказался *n*-пропиловый эфир 3-бензил-8-метилксантинил-7-ацетатной кислоты. Это свидетельствует о положительном влиянии пропоксигруппы уксусного остатка на гипогликемические свойства.

**Ключевые слова:** ксантины, гипергликемия, гипогликемическое действие.

**Актуальные вопросы фармацевтической и медицинской науки и практики. – 2015. – № 1 (17). – С. 89–92**

### The study of hypoglycemic activity of 3-benzyl-8-methylxanthine derivatives

I. M. Bilay, K. V. Aleksandrova, S. V. Levich, O. S. Shkoda, E. O. Mikhayluk, D. M. Yurchenko, D. M. Danilchenko

In recent years, the search of antidiabetic drugs has intensified, due to the high prevalence of diabetes, its chronicity course, a tendency to increase the number of patients, their high morbidity and mortality.

**Aim.** In order to find new antidiabetic drugs, the hypoglycemic activity of 3-benzyl-8-methylxanthine has been investigated by an intraperitoneal glucose tolerance test.

**Methods and results.** We used glibeclamide and metformin as references. The study results have been processed using the methods of modern statistical analysis. It has been established that *n*-propyl ester of 3-benzyl-8-methylxanthinyl-7-acetic acid is the most active compound.

**Conclusion.** This indicates positive impact on hypoglycemic properties of acetic residue propoxy group.

**Key words:** Xanthines, Hyperglycemia, Hypoglycemic Effect.

**Current issues in pharmacy and medicine: science and practice 2015; № 1 (17): 89–92**

Цукровий діабет (ЦД) – хронічне ендокринно-обмінне захворювання, етіологічними для нього є як ендогенні (генетичні), так і екзогенні фактори, що викликають абсолютну чи відносну недостатність інсуліну або його неефективне використання. Це, у свою чергу, призводить до порушення всіх видів обміну речовин. Актуальність вивчення цієї проблеми зумовлена значною поширеністю ЦД, хронічним перебігом захворювання, тенденцією до збільшення кількості хворих, високою інвалідизацією та смертністю [1]. ЦД характеризується підвищеним рівнем глюкози у крові, що з часом призводить до різноманітних ускладнень, які пов'язані з ураженням багатьох систем організму (діабетичні

макро- та мікроангіопатії, нейропатії, ураження кісток, суглобів, ліпоїдний некробіоз, піодермія, фурункульоз, вульвіт, баланіт, сечова інфекція, кандидоз, туберкульоз, синдрому Моріака, Нобекура тощо).

Лікування цукрового діабету спрямоване здебільшого на усунення таких метаболічних розладів, як дисліпідемія, периферична інсулінорезистентність і зниження толерантності до глюкози [2]. Для терапії ЦД використовують як гормональні препарати (інсулін і його аналоги), так і синтетичні лікарські засоби (похідні сульфонілсечовини, бігуаніду, тіазоліндіону тощо) [3], однак їхня висока токсичність, кумулятивність, різноманітні побічні ефекти (аутоімунізація, шкірно-алергічні

реакції, порушення мікрофлори шлунково-кишкового тракту), а також формування інсулінорезистентності обмежують використання цих препаратів у клінічній практиці [4]. Проблема лікування ЦД полягає також у пошуках ефективних препаратів, що впливають на патогенетичні механізми його розвитку та спрямовані на відновлення функції  $\beta$ -клітин підшлункової залози та печінки, зокрема зниження рівня глюкози, підвищення активності ферментів антиоксидантної системи захисту організму.

У цьому аспекті увагу дослідників привертають похідні ксантину, які характеризуються широким спектром біологічної дії та завдяки периферичній вазодилатуючій та антиоксидантній діям підвищують стійкість тканин до гіпоксії, що дає можливість застосовувати їх для запобігання ускладнень атеросклерозу та гіперглікемії (мікроангіопатії тощо) [5,6].

#### Мета роботи

Дослідження гіпоглікемічної активності вперше синтезованих похідних 3-бензил-8-метилксантину та встановлення певних закономірностей взаємозв'язку «структура-активність».

#### Матеріали і методи дослідження

Досліди виконали на 133 статевозрілих білих нелінійних щурах обох статей масою 160–280 г. Тварин отримали з розплідника Інституту фармакології і токсикології НАМН України. Щурів утримували на стандартному раціоні харчування, при природному світловому режимі «день-ніч» [7].

Дослідження здійснили з урахуванням «Правил доклінічної оцінки безпеки фармакологічних засобів (GLP)» [8].

Як об'єкт досліджень узяли 11 неописаних у фаховій літературі похідних 3-бензил-8-метилксантину, що синтезували в лабораторії органічного синтезу кафедри біохімії та лабораторної діагностики Запорізького державного медичного університету під керівництвом професора К.В. Александрової [9].

Сполуки вводили перорально в дозі, що становила  $1/10 LD_{50}$  (табл. 1), її визначили перед здійсненням дослідів. Загальну дію та гостру токсичність вивчили за експрес-методом В. Б. Прозоровського [10] на білих нелінійних щурах.

Гіпоглікемічну активність похідних ксантину оцінювали при внутрішньоочеревинному тесті толерантності до глюкози (ВЧТГГ) за змінами концентрації глюкози крові тварин після її одноразового введення у вигляді 40% розчину в дозі 2 г/кг маси тіла щура. Для виключення впливу їжі на всмоктування речовини, котру досліджували, за 6 годин до початку експерименту припинили годування тварин.

Як препарат порівняння використали загальноприйняті у клініці протидіабетичні засоби – глібенкламід у дозі 5 мг/кг та метформін у дозі 200 мг/кг, які вводили перорально.

Для здійснення комплексних досліджень як біоматеріал використовували кров. Глюкозу визначали з використанням експрес-аналізатора («Longevita»). Для інтегрального оцінювання гіпоглікемічної дії сполук і препаратів порівняння використали умовний індекс

ефективності ( $\Sigma$ , %), тобто суму відсотків зниження рівня глюкози за часовими точками через 15, 30, 60 і 120 хв після навантаження.

Результати досліджень опрацювали сучасними статистичними методами аналізу на персональному комп'ютері з використанням стандартного пакета програм Microsoft Office 2007 та «Statistica for Windows 6.0» (StatSoft Inc., № AXXR712D833214FAN5). Розраховували середні арифметичні ( $M$ ) та стандартні похибки середньої ( $\pm m$ ). Вірогідність між груповими відмінностями розраховували за допомогою  $t$ -критерію Ст'юдента. Використали рівень статистичної значущості відмінностей результатів досліджень на рівні  $p < 0,05$ .

#### Результати та їх обговорення

Результати дослідження гіпоглікемічної активності похідних ксантину при внутрішньоочеревинному тесті толерантності до глюкози наведені в таблиці 1.

Так, встановили, що 3-бензил-8-метилксантин 1 виявляє виражені гіпоглікемічні властивості, знижуючи концентрацію глюкози на 11,44% (через 15 хв), 16,13% (через 30 хв), 22,05% (через 60 хв) та 22,15% (через 120 хв) відповідно, та за силою дії перевищує еталонний препарат метформін. Введення у 7 положення ксантинового біциклу метильної групи (сполука 2) призводить до появи значних гіперглікемічних властивостей (58,64% через 15 хв, 53,22% через 30 хв, 69,98% через 60 хв та 70,67% через 120 хв щодо контролю). До аналогічного за напрямом, але менш вираженого ефекту призводить поява бензильного замісника (сполука 3), а 3-бензил-7-(2-нафтилметил)-8-метилксантин (сполука 4) характеризується гіпоглікемічними властивості, які за силою наближаються до глібенкламїду та перевищують показники метформіну.

3-Бензил-7-(феніл-2-оксо-2-етил)-8-метилксантин (сполука 5) проявляє виражену гіперглікемічну дію, що на 14,42%, 17,07%, 29,56% та 29,95% перевищувала контроль. Введення в положення 4 бензольного кільця фенацильного фрагмента метоксигрупи призводить до появи гіпоглікемічних властивостей (сполука 6, яка за силою цукрознижувальної дії через 60 хв та 120 хв після введення глюкози на 12,1% та 11,7% перевищує метформін).

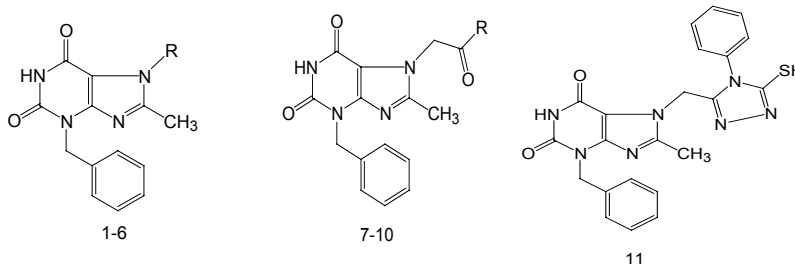
Розглядаючи активність 3-бензил-8-метилксантиніл-7-ацетатної кислоти та її похідних (сполуки 7–10), встановили, що кислота 7 має доволі сильну гіперглікемічну дію, котра нівелюється заміною карбоксильного гідроксилу на  $n$ -пропоксигрупу (сполука 8, яка показала найбільш виражені гіпоглікемічні властивості). Введення замість гідроксилу карбоксильної групи бензиліденгідрозидного залишку (сполука 9) призводить до збільшення гіперглікемічних властивостей.

Сполука 10 має виражені гіпоглікемічні властивості та за силою дії на 8,6% (через 30 хв), 10,57% (через 60 хв) та 18,1% (через 120 хв) перевищує метформін, що можна пояснити позитивним впливом тіосемикарбазидної групи.

Циклізація сполуки 10 призводить до втрати активності (умовний індекс ефективності 3-бензил-7-[(4-феніл-5-меркапто-1,2,4-тріазол-3-іл)метил]-8-метилксантину 11 дорівнював тільки 12,57%).

Таблиця 1

Вплив похідних ксантину на вміст глюкози у крові щурів при глюкозотолерантному тесті



Група тварин	R	LD <sub>50</sub>	Час після введення глюкози (n=7)										Σ, %	
			Натще			15 хвилин		30 хвилин		60 хвилин		120 хвилин		
			Глюкоза, ммоль/л	Глюкоза, ммоль/л	С%	Глюкоза, ммоль/л	С%	Глюкоза, ммоль/л	С%	Глюкоза, ммоль/л	С%			
Інтактна	-	-	5,27±0,13	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
Контрольна група	-	-	5,27±0,13	8,39±0,36	-	7,44±0,43	-	6,53±0,45	-	6,41±0,46	-	-	-	
Сполука 1	-H	566±45	5,31±0,14	7,43±0,15 <sup>§</sup>	-11,44	6,24±0,13 <sup>†</sup>	-16,13	5,09±0,11 <sup>†</sup>	-22,05	4,99±0,12 <sup>†</sup>	-22,15	-71,77		
Сполука 2	-CH <sub>3</sub>	834±81	5,13±0,22	13,31±0,14 <sup>†§</sup>	58,64	11,4±0,15 <sup>†§</sup>	53,22	11,1±0,15 <sup>†§</sup>	69,98	10,94±0,15 <sup>†§</sup>	70,67	-		
Сполука 3	-CH <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	668±113	5,09±0,11	8,57±0,21 <sup>§</sup>	2,15	7,94±0,18 <sup>§</sup>	6,72	7,71±0,19 <sup>†§</sup>	18,07	7,63±0,19 <sup>†§</sup>	19,03	-		
Сполука 4	-CH <sub>2</sub> C <sub>10</sub> H <sub>9</sub>	694±135	4,84±0,12*	7,91±0,39 <sup>§</sup>	-5,72	5,24±0,26 <sup>§</sup>	-29,57	5,06±0,25 <sup>†</sup>	-22,51	4,94±0,27 <sup>†</sup>	-22,93	-80,73		
Сполука 5	-CH <sub>2</sub> (CO)C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	977±92	4,09±0,21 <sup>†</sup>	9,60±0,28 <sup>†</sup>	14,42	8,71±0,31 <sup>†§</sup>	17,07	8,46±0,30 <sup>†§</sup>	29,56	8,33±0,29 <sup>†§</sup>	29,95	-		
Сполука 6	-CH <sub>2</sub> (CO)C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -OCH <sub>3</sub> - <i>п</i>	1131±136	5,49±0,16	8,89±0,19 <sup>§</sup>	5,96	7,76±0,13 <sup>†§</sup>	4,3	5,4±0,13 <sup>†</sup>	-17,3	5,34±0,15 <sup>†</sup>	-16,69	-33,99		
Сполука 7	-OH	1660±160	4,19±0,16 <sup>†</sup>	9,84±0,46 <sup>†</sup>	17,28	8,6±0,55 <sup>†§</sup>	15,59	8,43±0,53 <sup>†§</sup>	29,1	8,30±0,49 <sup>†§</sup>	29,49	-		
Сполука 8	-OC <sub>3</sub> H <sub>7</sub> - <i>н</i>	1210±260	4,24±0,13 <sup>†</sup>	6,80±0,34 <sup>†§</sup>	-18,95	5,7±0,26 <sup>†</sup>	-23,39	4,69±0,20 <sup>†§</sup>	-28,18	4,57±0,20 <sup>†§</sup>	-28,7	-99,24		
Сполука 9	-NHN=CH C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -OCH <sub>3</sub> - <i>п</i>	1420±170	4,60±0,15 <sup>†</sup>	12,60±0,42 <sup>†§</sup>	50,18	11,3±0,24 <sup>†§</sup>	51,88	10,9±0,33 <sup>†§</sup>	66,92	10,77±0,31 <sup>†§</sup>	60,01	-		
Сполука 10	-NHNH(CS)NHC <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	2090±200	5,44±0,08	8,50±0,07 <sup>§</sup>	1,31	6,14±0,23 <sup>†</sup>	-17,47	5,50±0,29 <sup>†</sup>	-15,78	4,93±0,19 <sup>†</sup>	-23,09	-56,34		
Сполука 11	-	2110±360	4,46±0,15 <sup>†</sup>	11,39±0,16 <sup>†§</sup>	35,76	7,04±0,24 <sup>†§</sup>	-5,37	6,06±0,13 <sup>†</sup>	-7,2	6,83±0,19 <sup>†</sup>	6,55	-12,57		
Глібенкламід	-	-	5,60±0,35 <sup>§</sup>	8,43±0,20 <sup>§</sup>	0,47	4,76±0,25 <sup>§</sup>	-36,02	3,56±0,28 <sup>§</sup>	-45,48	3,49±0,23 <sup>§</sup>	-45,55	-127,1		
Метформін	-	-	4,91±0,33	8,21±0,35 <sup>†</sup>	-2,14	6,34±0,15 <sup>†</sup>	-14,79	6,19±0,47 <sup>†</sup>	-5,21	6,09±0,48 <sup>†</sup>	-4,99	-27,13		

Примітки: \* – дані вірогідні щодо контрольної групи, p<0,05; † – дані вірогідні щодо глібенкламід, p<0,05; § – дані вірогідні щодо метформіну, p<0,05; n – кількість щурів у групі.

**Висновки**

У результаті глюкозотолерантного тесту серед 11 нових похідних 3-бензил-8-метилксантину виявили чотири сполуки (1, 4, 8 та 10), що виявляють гіпоглікемічні властивості та за умовним індексом ефективності (Σ, %) перевищують препарат порівняння метформін.

Найбільшу гіпоглікемічну дію виявив *n*-пропіловий естер 3-бензил-8-метилксантинил-7-ацетатної кислоти (сполука 8).

Встановили вплив певних замісників на прояв та силу гіпоглікемічної дії. Так, наявність метильної та

бензильної групи або ацетатного залишку в положенні 7 ксантинового біциклу призводило до підсилення глікемії у крові дослідних тварин. Заміна карбоксильного гідроксилу на пропокси- чи фенілгідразінокарбоамідну групи (чи введення в 7 положення нафтилметильного замісника) знижувало глікемію тварин.

**Перспективи подальших досліджень.** Результати дослідження можуть бути використані для пошуку потенційних біологічно активних речовин із гіпоглікемічними властивостями серед похідних 3-бензилксантину.

**Список літератури**

- Аметов А.С. Актуальные вопросы терапии сахарного диабета II типа / А.С. Аметов, К.В. Овсянников // Международный журнал медицинской практики. – 2000. – №12. – С. 40–43.
- Алексеева Г.Г. Влияние α и β-адреноблокаторов на уровень гликемии, содержание гормона роста в крови и экскрецию катехоламинов с мочой при инсулинозависимом сахарном диабете / Г.Г. Алексеева, Н.А. Юхлова // Проблемы эндокринологии. – 1979. – Т. 25. – №3. – С. 13–18.
- Демидова И.Ю. Лечение сахарного диабета 2 типа / И.Ю. Демидова // Фармагека. – 2002. – №5. – С. 3–8.
- Пошук речовин з гіпоглікемічною активністю серед нових похідних оксамінових кислот / О.І. Залюбовська, О.М. Лит-

- винова, В.В. Зленко та ін. // Вісник проблем біології і медицини. – 2013. – №1(98). – С. 101–103.
- Pat. 2004046148 A1 WO, Int. Cl<sup>7</sup> C07D 473/04, A61K 31/522. Novel xanthin derivatives, production and use thereof as medicaments / M. Eckhardt, F. Himmelsbach, E. Langkopf et al. – № WO2003EP12821 20031117; заявл. 17.11.03; опубл. 03.06.04. – 91 p.
  - Synthesis, anti-bronchoconstrictive, and antibacterial activities of some new 8-substituted-1,3-dimethylxanthine derivatives / W.A. Elgaher, A.M. Hayallah, O.I.A. Salem, M.A. Alim // Bull. Pharm. Sci. – 2009. – №5. – P. 153–187.
  - Науково-практичні рекомендації з утримання лабораторних тварин та роботи з ними / Ю.М. Кожемякін, О.С. Хромов, М.А. Філоненко та ін. – К., 2002. – 155 с.
  - Доклінічні дослідження лікарських засобів: методичні рекомендації / за ред. член-кор. АМН України О.В. Стефанова. – К.: Авіцена, 2001. – 528 с.
  - Левіч С.В. Синтез та фізико-хімічні властивості S-заміщених похідних 3-бензил-8-метил-7-[(4-феніл-5-тіо-4Н-1,2,4-триазол-3-іл)метил]-ксантину / С.В. Левіч, О.С. Шкода, К.В. Александрова // Актуальні питання фармацевтичної та медичної науки і практики. – 2013. – №1(11). – С. 54–58.
  - Прозоровский В.Б. Табличный экспресс-метод определения средних эффективных мер воздействия на биологические объекты / В.Б. Прозоровский // Токсикологический вестник. – 1998. – №1. – С. 28–32.
  - Demidova, I. Yu. (2002). Lechenie sakharnogo diabeta 2 tipa [Treatment of II type diabetes mellitus]. *Pharmateka*, (5), 3–8. [in Russian].
  - Zaliubovska, O. I., Litvinova, O. N., Zlenko, V. V., Fomina, G. P., & Karabut, L. V. (2013). Poshuk rechovyn z hipohlikemichnoiu aktyvnistiu sered novykh pokhidnykh oksaminovykh kyslot [Search of hypoglycemicly active substances among new oxaminic acids derivatives]. *Visnyk problem biologii i medytsyny*, 1(98), 101–103. [in Ukrainian].
  - Eckhardt, M., Himmelsbach, F., Langkopf, E., Maier, R., Mark, M., Davvon, M. (2004). Pat. WO2004046148 A1, Int. Cl<sup>7</sup> C07D 473/04, A61K 31/522. Novel xanthin derivatives, production and use thereof as medicaments. №WO2003EP12821 20031117; Pub. date 03.06.2004. 91 p.
  - Elgaher, W. A., Hayallah, A. M., Salem, O. I. A., & Alim, M. A. (2009). Synthesis, anti-bronchoconstrictive, and antibacterial activities of some new 8-substituted-1,3-dimethylxanthine derivatives. *Bulletin of pharmaceutical science*, 5, 153–187.
  - Kozhemiakin, Yu. M., Khromov, O. S., Filonenko, M. A., et al. (2002) *Naukovo-praktychni rekomendatsii z utrymanna laboratornykh tvaryn ta roboty z nymy* [Scientific and practical advice on the maintenance of laboratory animals and work with them]. Kyiv. [in Ukrainian].
  - Stefanov, O. V. (Ed.) (2001) *Doklinichni doslidzhennia likarskykh zasobiv* [Preclinical studies of drugs]. Kyiv: Avicena. [in Ukrainian].
  - Levich S. V., Shkoda O. S., Aleksandrova K. V. (2013). Syntez ta fizyko-khimichni vlastyvyosti S-zamishchenykh pokhidnykh 3-benzyl-8-metyl-7-[(4-fenil-5-tio-4H-1,2,4-triazol-3-il) metyl]-ksantynu [Synthesis and physicochemical properties of S-substituted of 3-benzyl-8-methyl-7-[(4-phenyl-5-thio-4H-1,2,4-triazol-3-y) methyl]xanthine]. *Aktualni pytannia farmatsevtichnoi ta medychnoi nauky i praktyky*, 1(11), 54–58. [in Ukrainian].
  - Prozorovskij, V. B. (1998). Tablichnyj ekspress-metod opredeleniya srednikh e'ffektivnykh mer vozdejstviya na biologicheskie ob'ekty [Table express-method of determination of average effective measures of influence on biological objects]. *Toksikologicheskij vestnik*, 1, 28–32. [in Russian].

## References

- Ametov, A. S., & Ovsyannikov, K. V. (2000). Aktual'nye voprosy terapii sakharnogo diabeta II tipa [Actual questions of therapy of II type diabetes mellitus]. *Mezhdunarodnyj zhurnal medicinskoj praktiki*, 12, 40–43. [in Russian].
- Alekseeva, G. G., Yukhlova, N. A. (1979). Vliyanie  $\alpha$  i  $\beta$ -adrenoblokatorov na uroven' glikemii, sodержanie gormona rosta v krovi i e'kskreciyu cateholaminov s mochoj pri insulinozavisimom sakharnom diabete [Influence of  $\alpha$  and  $\beta$ -adrenoblockers on the level of glycemia, content of growth hormone in blood and excretion of catecholamines with urea during при insulin-dependent diabetes mellitus]. *Problemy e'ndokrinologii*, 25(3), 13–18. [in Russian].

## Відомості про авторів:

Білай І.М., д. мед. н., професор, зав. каф. клінічної фармації, фармакотерапії та УЕФ ФПО, Запорізький державний медичний університет, E-mail: belay\_im@mail.ru.

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

Левіч С.В., к. фарм. н., асистент каф. біохімії та лабораторної діагностики, Запорізький державний медичний університет.

Шкода О.С., к. фарм. н., ст. викладач каф. біохімії та лабораторної діагностики, Запорізький державний медичний університет.

Михайлюк Є.О., асистент каф. клінічної фармації, фармакотерапії та УЕФ ФПО, Запорізький державний медичний університет.

Юрченко Д.М., к. фарм. н., асистент каф. біохімії та лабораторної діагностики, Запорізький державний медичний університет.

Данільченко Д.М., ст. лаборант каф. клінічної фармації, фармакотерапії та УЕФ ФПО, Запорізький державний медичний університет.

## Сведения об авторах:

Белай И.М., д. мед. н., профессор, зав. каф. клинической фармации, фармакотерапии и УЭФ ФПО, Запорожский государственный медицинский университет, E-mail: belay\_im@mail.ru.

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

Левич С.В., к. фарм. н., ассистент каф. биохимии и лабораторной диагностики, Запорожский государственный медицинский университет.

Шкода А.С., к. фарм. н., ст. преподаватель каф. биохимии и лабораторной диагностики, Запорожский государственный медицинский университет.

Михайлюк Е.О., ассистент каф. клинической фармации, фармакотерапии и УЭФ ФПО, Запорожский государственный медицинский университет.

Юрченко Д.Н., к. фарм. н., ассистент каф. биохимии и лабораторной диагностики, Запорожский государственный медицинский университет.

Данильченко Д.М., ст. лаборант каф. клинической фармации, фармакотерапии и УЭФ ФПО, Запорожский государственный медицинский университет.

## Information about authors:

Bilay I.M., Dr.hab., Head of the Department of Clinical Pharmacy, Pharmacotherapy and MFE of FPE, Zaporizhzhia State Medical University.

E-mail: belay\_im@mail.ru.

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

Levich S.V., Ph.D., Teaching Assistant of the Department of Biochemistry and Laboratory Diagnostics, Zaporizhzhia State Medical University.

Shkoda O.S., Ph.D., senior Lecturer of the Department of Biochemistry and Laboratory Diagnostics, Zaporizhzhia State Medical University.

Mikhayluk E.O., Teaching Assistant of the Department of Clinical Pharmacy, Pharmacotherapy and MFE of FPE, Zaporizhzhia State Medical University.

Yurchenko D.M., Ph.D., Teaching Assistant at the Department of Biochemistry and Laboratory Diagnostics, Zaporizhzhia State Medical University.

Danilchenko D.M., senior Assistant of the Department of Clinical Pharmacy, Pharmacotherapy and MFE of FPE, Zaporizhzhia State Medical University.

Надійшла в редакцію 01.07.2014 р.