



Є. К. Михальченко, К. В. Александрова, С. В. Левіч

Синтез і фізико-хімічні властивості 3-бензил-8-пропілксантину та його водорозчинних солей

Запорізький державний медичний університет

Ключові слова: ксантини, органічний синтез, ЯМР-спектроскопія.

На ранніх стадіях процесу розроблення нових лікарських субстанцій ключовим є відбір базових сполук. Завдяки розвитку комп'ютерних технологій та наявності різноманітного програмного забезпечення нині стало можливим здійснення предикції властивостей біологічно активних речовин. На підставі виконаних *in silico*-розрахунків як перспективну базову сполуку з великою варіативністю подальшої хімічної модифікації внаслідок уведення відомих фармакофорів обрали 3-бензил-8-пропілксантин, що синтезований конденсацією 1-бензил-5,6-діамінопіримідин-2,4-діону з бутановою кислотою. У ході реакції встановили вплив співвідношення кількості реагентів на вихід кінцевого продукту. На основі речовини, що отримали, синтезували низку водорозчинних 3-бензил-8-пропілксантинідів-7 взаємодією вихідної сполуки з неорганічними та органічними основами у водному або водно-спиртовому середовищі. Будова сполук підтверджена даними елементного аналізу та ¹H ЯМР-спектроскопії.

Синтез и физико-химические свойства 3-бензил-8-пропилксантина и его водорастворимых солей

Е. К. Михальченко, Е. В. Александрова, С. В. Левич

На ранних стадиях процесса разработки новых лекарственных субстанций ключевым является отбор базовых соединений. Благодаря развитию компьютерных технологий и наличию разнообразного программного обеспечения в настоящее время стала возможной предикция свойств биологически активных веществ. На основе проведенных *in silico*-расчётов в качестве перспективного базового соединения с большой вариативностью дальнейшей химической модификации за счёт введения известных фармакофоров был выбран 3-бензил-8-пропилксантин, синтезированный конденсацией 1-бензил-5,6-диаминопиримидин-2,4-диона с бутановой кислотой. Нами было установлено влияние на выход конечного продукта соотношения количества реагентов. На основе данного вещества был синтезирован ряд растворимых в воде 3-бензил-8-пропилксантинидов-7 взаимодействием исходного соединения с неорганическими и органическими основаниями в водной либо водно-спиртовой среде. Строение полученных соединений доказано данными элементного анализа и ¹H ЯМР-спектроскопии.

Ключевые слова: ксантины, органический синтез, ЯМР-спектроскопия.

Актуальные вопросы фармацевтической и медицинской науки и практики. – 2016. – № 1 (20). – С. 26–30

Synthesis and physical-chemical properties of 3-benzyl-8-propylxanthine and its water-soluble salts

Ye. K. Mikhal'chenko, K. V. Aleksandrova, S. V. Levich

Aim. Selection of basic compounds is a key moment of the novel drug substances development process. Nowadays, it is possible to model the properties of biologically active substances with the help of computer technologies and the special software. We selected 3-benzyl-8-propylxanthine as a promising basic compound with a large variability of further chemical modification by insertion of well-known pharmacophores. Our decision was based on *in silico*-calculations.

Materials and methods. This compound has been synthesized by condensation of 1-benzyl-5,6-diaminopyrimidine-2,4-dione with butanic acid. Then we obtained a number of water-soluble 3-benzyl-8-propylxanthinides-7 on the basis of initial substance. Synthesis has been made by reaction of 3-benzyl-8-propylxanthine with inorganic or organic bases in an aqueous or aqueous-alcoholic solution.

Conclusion. The structure of synthesized compounds has been proved using elemental analysis and ¹H NMR-spectroscopy.

Key words: Xanthines, Organic Synthesis, NMR-Spectroscopy.

Current issues in pharmacy and medicine: science and practice 2016; № 1 (20): 26–30

На ранніх стадіях процесу розроблення нових лікарських субстанцій особлива увага приділяється відбору базових сполук. Завдяки розвитку комп'ютерних технологій та наявності різноманітного програмного забезпечення нині стало можливим здійснення як предикції, так і наступного моделювання властивостей біологічно активних речовин [1,2]. При цьому моделювання, як правило, здійснюється за допомогою введення в базову структуру відомих фармакофорів із попередніми розрахунками молекулярних дескрипторів, котрі в багатьох випадках показують числовий еквівалент біологіч-

них властивостей молекули (структури).

У попередніх роботах [3,4] описали синтез 3-бензил-8-метилксантину та 3-бензил-8-гідроксиметилксантину – зручних базових сполук для наступної модифікації молекули шляхом уведення різноманітних фармакофорних угруповань у положення 1, 7 або 8 біциклу. За допомогою *in silico*-розрахунків встановили, що дескриптори біодоступності цих сполук не порушують загальноприйнятих обмежень Lipinski-like filters [1,3]. Поряд з цим показники ліпофільності (log P) похідних ксантину виявилися меншими за одиницю, що свідчить

про їхню низьку здатність проникати крізь мембрани клітин органів-мішеней. Тому пошук нових вихідних сполук серед 8-заміщених 3-бензилксантину з більш вираженими ліпофільними властивостями є актуальним.

Мета роботи

Розроблення методики синтезу 3-бензил-8-пропілксантину – перспективної вихідної сполуки для хімічної модифікації.

Матеріали і методи дослідження

Температуру плавлення визначали відкритим каплярним способом на приладі ПТМ (М). Елементний аналіз виконали на приладі Elementar Vario L cube, ПМР-спектри зняті на спектрометрі Bruker SF-400 (розчинник ДМСО-*d*6 або ДМСО-*d*6+CDCl₄, внутрішній стандарт –ТМС). Фізико-хімічні дескриптори біодоступності визначали за допомогою програми Chemicalize.org [5], а ймовірну токсичність і спорідненість до рецепторів – за допомогою GUSAR [6]. Як дескриптори біодоступності застосовані молекулярна маса (M.w.), ліпофільність (LogP), кількість потенційних донорів (Donor Count) й акцепторів (Acceptor count) водневого зв'язку, кількість зв'язків, що вільно обертаються (Rotatable Bond Count), полярна поверхня молекули (PSA), кількість атомів молекули (Atom Count), молярна рефракція молекули (Refractivity), загальна кількість циклів (Ring Count) і кількість конденсованих ароматичних циклів (Fused Aromatic Ring Counts).

3-Бензил-8-пропілксантин (1c).

Метод А. 23,2 г (0,1 моль) 5,6-діаміно-1-бензил-2,4(1H,3H)піримідиндіону розчиняють, сплавляють з 10 мл (0,11 моль) бутанової кислоти протягом однієї години при 150°C. Сплав подрібнюють, додають 200 мл 1 М розчину NaOH і кип'ячать 2,5 год. Розчин фільтрують у гарячому вигляді, розчином H₂SO₄ показник рН доводять до 4,0. Осад, що утворився, відфільтровують і сушать при 100°C. Вихід – 65%.

Метод Б. Суміш 23,2 г (0,1 моль) 5,6-діаміно-1-бензил-2,4(1H,3H)піримідиндіону і 20 мл (0,22 моль) бутанової кислоти нагрівають при 150°C протягом однієї години. Суміш охолоджують, додають 100 мл води та нейтралізують NaOH до рН=7. До розчину, що утворився, додають 100 мл 2Н розчину NaOH і кип'ячать 2,5 год. Розчин фільтрують у гарячому вигляді, розчином H₂SO₄ показник рН доводять до 4,0. Осад, що утворився, відфільтровують і сушать при 100°C. Вихід – 79%.

Метод В. 23,2 г (0,1 моль) 5,6-діаміно-1-бензил-2,4(1H,3H)піримідиндіону розчиняють у 60 мл бутанової кислоти та кип'ячать протягом трьох годин. Розчин охолоджують і виливають у воду. Осад, що утворився, відфільтровують, промивають водою та сушать при 80°C. Потім додають 200 мл 1 М розчину NaOH та кип'ячать 2,5 год. Розчин фільтрують у гарячому вигляді, розчином H₂SO₄ показник рН доводять до 4,0. Осад, що утворився, відфільтровують та сушать при 100°C. Вихід – 52%.

Т. пл. 267-9°C. C₁₅H₁₆N₄O₂. Знайдено, %: С, 62,89; Н, 5,64; N, 19,54. Розраховано, %: С, 63,37; Н, 5,67; N, 19,71.

¹Н ЯМР-спектр (δ-шкала, м. ч., розчинник ДМСО-*d*₆):

13,12 (1H, с, N⁷H), 11,07 (1H, с, N¹H), 7,32–7,15 (5H, м, CH_{аром}), 5,07 (2H, с, N³-CH₂), 2,58 (2H, т, C⁸-CH₂), 1,65 (2H, м, C⁸-C-CH₂), 0,84 (3H, т, CH₃).

Натрій 3-бензил-8-пропілксантинід-7 (2a). До суспензії 0,85 г (0,003 моль) 3-бензил-8-метилксантину 1c у 10 мл води додають 0,12 г (0,003 моль) натрій гідроксиду та кип'ячать суміш до повного розчинення. Фільтрують розчин у гарячому вигляді, а фільтрат охолоджують, приливають ацетон, при цьому випадає осад, котрий відфільтровують, промивають ацетоном, діетиловим етером і сушать при 80–85°C.

Аналогічно одержали калій 3-бензил-8-пропілксантинід-7 (2b), використовуючи 0,17 г (0,003 моль) калій гідроксиду як реагент.

Амоній 3-бензил-8-пропілксантинід-7 (2c). До суспензії 0,85 г (0,003 моль) 3-бензил-8-метилксантину 1c у 10 мл води додають 0,5 мл 25% водного розчину амоніаку та кип'ячать суміш до повного розчинення. Фільтрують розчин у гарячому вигляді, а фільтрат охолоджують, приливають ацетон, при цьому випадає осад, котрий відфільтровують, промивають ацетоном, діетиловим етером і сушать при 80–85°C.

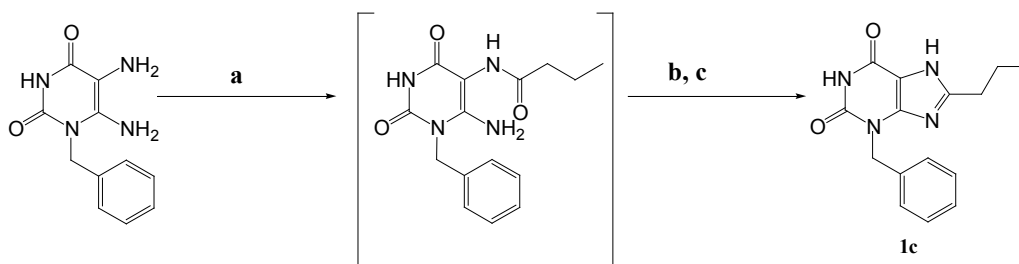
Амонійні солі 3-бензил-8-пропілксантину (2d-j). Суміш 0,85 г (0,003 моль) 3-бензил-8-пропілксантину 1c, 0,0036 моль моноетаноламіну (сполука 2d), морфоліну (сполука 2e), N-аміноморфоліну (сполука 2f), піперазину (сполука 2g), 4-метилбензиламіну (сполука 2h), 4-фторбензиламіну (сполука 2i) або аргініну (сполука 2j), 2 мл води, 10 мл пропанолу-2 нагрівають до утворення розчину та фільтрують. Фільтрат охолоджують до 4°C. За добу осад відфільтровують, промивають ацетоном і сушать.

Результати та їх обговорення

Раніше в роботах [3,4] були одержані 3-бензил-8-гідроксиметилксантин 1a та 3-бензил-8-метилксантин 1b взаємодією 1-бензил-5,6-діамінопіримідин-2,4-діону з гліколевою та ацетатною кислотами відповідно. Слід відзначити, що в кожному з випадків використовувалось різне співвідношення реагентів. Так, при одержанні 8-гідроксиметилксантину максимальний вихід кінцевого продукту досягався при взаємодії 5,6-діаміноурацилу з 1,5-кратним надлишком гідроксиетанової кислоти [4], а при синтезі 8-метилксантину – з 10-кратним надлишком оцтової кислоти [3]. Тому для розроблення оптимальної методики синтезу 3-бензил-8-пропілксантину 1c випробували різні співвідношення реагентів (схема 1).

Так, при майже еквімолярному співвідношенні реагентів (метод А) вихід кінцевого продукту реакції становив 65%. Використання двократного надлишку бутанової кислоти дало можливість збільшити вихід 3-бензил-8-пропілксантину на 14% (метод Б). Надалі підвищення кількості масляної кислоти в реакційному середовищі (до шестикратного надлишку) призвело до зменшення виходу продукту до 52% (Метод В). Отже, встановили, що оптимальними умовами здійснення реакції 1-бензил-5,6-діаміноурацилу з бутановою кислотою є застосування двократного надлишку кислоти.

Схема 1



Примітки: а) C_3H_7COOH , т; б) $NaOH$, H_2O , т; в) H_2SO_4 .

Таблиця 1

Фізико-хімічні дескриптори біодоступності 8-заміщених 3-бензилксантину 1а-с [3]

Сполука	LogP	Кількість донорів водневого зв'язку	Кількість акцепторів водневого зв'язку	Кількість обертальних зв'язків	Полярна поверхня	Кількість конденсованих ароматичних кілець	Кількість атомів	Молярна рефракція	Кількість циклів	Lipinski-like filters
 1a (M.M. = 272,26)	0,04	3	7	3	98,32	2	32	70,79	3	Правило «П'яти» - так Біодоступність - так Гшоша фільтр - так Лідероподібність - так Мугге фільтр - так Вебера фільтр - так
 1b (M.M. = 256,26)	0,85	2	6	2	78,09	2	31	69,09	3	Правило «П'яти» - так Біодоступність - так Гшоша фільтр - так Лідероподібність - так Мугге фільтр - так Вебера фільтр - так
 1c (M.M. = 284,31)	2,00	2	6	4	78,09	2	37	78,32	3	Правило «П'яти» - так Біодоступність - так Гшоша фільтр - так Лідероподібність - так Мугге фільтр - так Вебера фільтр - так

У 1H ЯМР-спектрі 3-бензил-8-пропілксантину **1c**, що одержали, відсутні характерні сигнали аміногруп вихідного піримідиндіону, але наявний однопротонний синглет NH-групи при 13,12 м. ч., що свідчить про утворення імідазольного циклу. Присутність пропільного замісника в положенні 8 підтверджують інтенсивні сигнали протонів метильної та метиленових груп відповідної інтенсивності при 2,58 м. ч. (2H, т), 1,65 м. ч. (2H, м) та 0,84 м. ч. (3H, т). Однопротонний синглет NH-групи урацильного фрагмента реєструється в більш слабкому полі при 11,07 м. ч., а наявність мультиплету ароматичних протонів відповідної інтенсивності – при 7,32–7,15 м. ч. та інтенсивний синглет метиленової групи 5,07 м. ч., безперечно, підтверджують природу замісника в положенні 3.

Розраховані за допомогою програми Chemicalize.org дескриптори біодоступності 3-бензил-8-пропілксантину **1c** майже ідентичні дескрипторам сполук **1a** та **1b**, а показник ліпофільності перевищує log P 3-бензил-8-метилксантину та 3-бензил-8-гідроксиметилксантину на 1,96 та 1,15 відповідно (табл. 1).

За допомогою програми GUSAR [6] також визначили вірогідні показники токсичності 3-бензил-8-пропілксантину **1c** при внутрішньочеревинному (Rat IP LD 50), внутрішньовенному (Rat IV LD 50), оральному (Rat Oral LD 50) і підшкірному (Rat SC LD 50) уведенні (табл. 2), котрі свідчать, що сполука **1c** імовірно належить до IV класу токсичності – малотоксичних сполук.

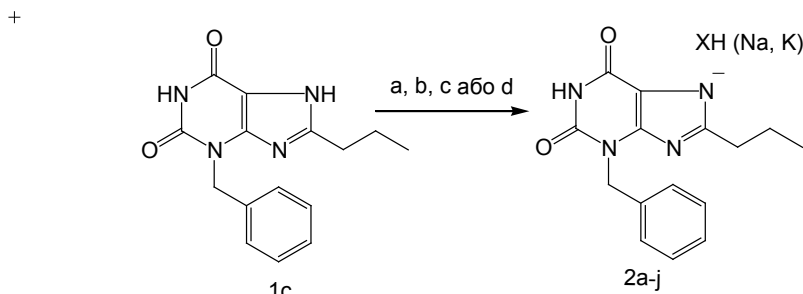
Завдяки пакету Antitargets програми GUSAR встановили, що 8-заміщене похідне 3-бензилксантину **1c** вірогідно буде антагоністом 1В та 2С 5-гідрокситриптамінових, естрагенових, D_{1A}-допамінових, α₁- та α₂-адрено- та ряду інших рецепторів.

Оскільки ксантиніди-7 представляють собою перспективний клас потенційно біологічно активних речовин із широ-

ким спектром фармакологічної активності [7-9], одержали водорозчинні солі 3-бензил-8-пропілксантину **2a-j** (схема 2).

Синтез здійснили нетривалим кип'ятінням вихідного 8-пропілксантину **1c** з неорганічними та органічними основами у воді або середовищі водного пропан-2-олу.

Фізико-хімічні властивості всіх синтезованих речовин наведені в таблиці 3.



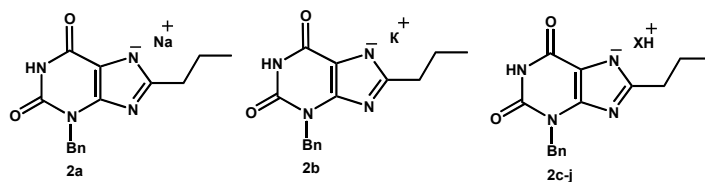
Примітки: а) NaOH, H₂O; б) KOH, H₂O; в) NH₄OH, H₂O; г) амін, H₂O, C₃H₇OH-і; Х=амоніак, моноетаноламін, морфолін, N-аміноморфолін, піперазин, 4-метилбензиламін, 4-фторбензиламін, аргінін.

Вірогідна токсичність 8-заміщених 3-бензилксантину **1a-c** за програмою GUSAR [3]

Сполука	Rat IP LD 50		Rat IV LD 50		Rat Oral LD 50		Rat SC LD 50	
	мг/кг	Клас	мг/кг	Клас	мг/кг	Клас	мг/кг	Клас
1a	246,0	4	331,9	5	214,9	3	724,8	4
1b	367,2	4	708,3	н/т	1096,0	4	864,2	4
1c	348,8	4	178,8	4	334,4	4	639,9	4

Таблиця 2

Фізико-хімічні властивості синтезованих сполук **2a-j**



Таблиця 3

Сполука	X	T _{плавл}	Знайдено, %			Емпірична формула	Вирахувано, %			Вихід, %
			C	H	N		C	H	N	
2a	-	>300	58,44	4,92	18,23	C ₁₅ H ₁₅ N ₄ NaO ₂	58,82	4,94	18,29	94,7
2b	-	>300	55,95	4,69	17,41	C ₁₅ H ₁₅ N ₄ KO ₂	55,88	4,69	17,38	95,9
2c	NH ₃	285-7	59,88	6,33	25,17	C ₁₆ H ₁₉ N ₅ O ₂	59,79	6,36	25,63	89,1
2d	NH ₂ C ₂ H ₅ OH	186-89	59,47	6,31	21,06	C ₁₇ H ₂₃ N ₅ O ₃	59,12	6,71	20,58	76,5
2e		287-90	61,55	6,77	18,77	C ₁₉ H ₂₅ N ₅ O ₃	61,44	6,78	18,85	79,4
2f		280-3	59,41	6,75	21,59	C ₁₉ H ₂₆ N ₆ O ₃	59,05	6,78	21,75	77,7
2g		250-252	61,77	7,04	22,84	C ₁₉ H ₂₆ N ₆ O ₂	61,60	7,07	22,69	81,0
2h		110-2	68,34	6,67	17,36	C ₂₃ H ₂₇ N ₅ O ₂	68,13	6,71	17,27	79,1
2i		163-5	64,76	5,95	16,97	C ₂₂ H ₂₄ N ₅ O ₂	64,53	5,91	17,10	80,4
2j		134-8	55,34	6,63	24,61	C ₂₁ H ₃₀ N ₈ O ₄	55,01	6,59	24,44	68,6

Висновки

1. На підставі *in silico* розрахунків дескрипторів біодоступності та токсичності розроблена методика синтезу неопанованого в науковій літературі 3-бензил-8-пропілксантину.
2. Встановлений вплив на вихід кінцевого продукту реакції співвідношення кількості реагентів.

3. Взаємодією 3-бензил-8-пропілксантину з неорганічними та органічними основами у водному або водно-спиртовому середовищі одержані водорозчинні 3-бензил-8-пропілксантиніди-7.
4. Будова всіх синтезованих сполук підтверджена за допомогою інструментальних методів аналізу.

Список літератури

1. Орлов В.Д. Медицинская химия / В.Д. Орлов, В.В. Липинсон, В.В. Иванов. – Харьков : Фолио, 2005. – 461 с.
2. Identification of novel inhibitors of 11B-hydroxysteroid dehydrogenase type 1 from natural products library through docking and pharmacophore modeling / S.Ch. Bose, Kotte, V. Kumar, Tulam, Sh. Raghavan et al. // *International Journal of Research in Pharmacy and Chemistry*. – 2012. – №2(1). – P. 137–145.
3. Шкода О.С. 8-Заміщені 3-бензилксантину як перспективні сполуки для пошуку біологічно активних речовин / О.С. Шкода, С.В. Левіч, К.В. Александрова // *Фармацевтичний часопис*. – 2013. – №1(25). – С. 23–28.
4. Синтез та фізико-хімічні властивості 3-феніл(бензил)-ксантиніл-8-метилтіоацетатних кислот та їх водорозчинних солей / К.В. Александрова, С.В. Левіч, О.С. Шкода та ін. // *Актуальні питання фармацевтичної та медичної науки і практики*. – 2011. – №2. – С. 45–48. [Електронний ресурс]. – Режим доступу: <http://www.chemicalize.org>.
5. [Електронний ресурс]. – Режим доступу: <http://www.pharmaexpert.ru/Gusar/acutoxpredict.html>.
6. Прийменко А.О. Синтез, физико-химические и биологические свойства некоторых N₇-замещенных 8-(гидроксиметил)-3-метил-3,7-дигидро-1H-пурин-2,6-диона / А. О. Прийменко, Д.В. Васильев, Е.В. Александрова // *Научные ведомости: Серия Медицина*. – 2013. – №4. – С. 203–207.
7. Исследование диуретической активности аммониевых солей 7,8-дизамещенных производных 3-метилксантина / А.В. Таран, В.И. Корниенко, Б.А. Самура и др. // *Український біофармацевтичний журнал*. – 2010. – №3. – С. 14–17.
8. Исследование острой токсичности и диуретической активности аммонийных солей 1,7-дизамещенных 3-метилксантинил-8-тиоуксусной кислоты / В.И. Корниенко, Б.А. Самура, В.Е. Литаров и др. // *Запорожский медицинский журнал*. – 2008. – №5. – С. 128–130.
9. Orlov, V. D., Lipinson, V. V., & Ivanov, V. V. (2005) *Medicinskaya khimiya [Medical chemistry]*. Kharkiv: Folio. [in Ukrainian].
10. Kotte, S. Ch. Bose, Tulam, V. Kumar, Raghavan, Sh., Dubey, P. K., & Murali, P. M. (2012) Identification of novel inhibitors of 11B-hydroxysteroid dehydrogenase type 1 from natural products library through docking and pharmacophore modeling. *International Journal of Research in Pharmacy and Chemistry*, 2(1), 137–145.
11. Shkoda, A. S., Levich, S. V., Aleksandrova, K. V. (2013) 8-Zamishcheni 3-benzylksantynu yak perspektivni spoluky dlia poshuku biolohichno aktyvnykh rehovyn [8-Substituted 3-benzylxanthines as prospective compounds for search of biological active compounds]. *Farmatsevtichnyi chasopys*, 1(25), 23–28. [in Ukrainian].
12. Aleksandrova, K. V., Levich, S. V., Shkoda, O. S., & Diachkov, M. V. (2011) Syntez ta fizyko-khimichni vlastyvoli 3-fenil(benzyl)-ksantynil-8-metyltioatsetatnykh kyslot ta yikh vodorozhchynnykh solei [Synthesis and physicochemical properties of 3-phenyl(benzyl)xanthinyl-8-methylthioacetic acids and their water-soluble salts]. *Aktualni pytannia farmatsevtichnoi ta medychnoi nauky i praktyky*, 2, 45–48. [in Ukrainian].
13. [Elektronnij resurs]. Retrieved from <http://www.chemicalize.org>.
14. [Elektronnij resurs]. Retrieved from <http://www.pharmaexpert.ru/Gusar/acutoxpredict.html>.
15. Prijmenko, A. O., Vasil'ev, D. V., & Aleksandrova, E. V. (2013) Sintez, fiziko-himicheskie i biologicheskie svojstva nekotoryh N7-zameschennyh 8-(gidroksimetil)-3-metil-3,7-digidro-1N-purin-2,6-diona [Synthesis physicochemical and biological properties of some N₇-substituted 8-(hydroxymethyl)-3-methyl-3,7-dihydro-1H-purine-2,6-dione]. *Nauchnye vedomosti: Seriya Medicina*, 4, 203–207. [in Russian].
16. Taran, A. V., Korniyenko, V. I., Samura, B. A. et al. (2010) Issledovanie diureticheskoy aktivnosti ammonievnykh solej 7,8-dizameschennykh proizvodnykh 3-metilksantina [Research of diuretic activity of ammonium salts of 7,8-disubstituted 3-methylxanthine derivatives]. *Ukrainskyi biofarmatsevtichnyi zhurnal*, 3, 14–17. [in Ukrainian].
17. Korniyenko, V. I., Samura, B. A., Litarov, V. E., Nikolaev, V. A., Romanenko, N. I., Evseeva, L. V., & Ivanchenko, D. G. (2008) Issledovanie ostroj toksichnosti i diureticheskoy aktivnosti ammonijnykh solej 1,7-dizameschennykh 3-metilksantynil-8-tiouksusnoj kisloty [Research of acute toxicity and diuretic activity of ammonium salts of 1,7-disubstituted 3-methylxanthinyl-8-thioacetic acid]. *Zaporozhskij medicinskij zhurnal*, 5, 128–130. [in Ukrainian].

Відомості про авторів:

Михальченко Є. К., старший лаборант каф. біологічної хімії, Запорізький державний медичний університет.
Александрова К. В., д. хім. н., професор, зав. каф. біологічної хімії, Запорізький державний медичний університет, E-mail: rshlevas@gmail.com.
Левіч С. В., к. фарм. н., асистент каф. біологічної хімії, Запорізький державний медичний університет.

Сведения об авторах:

Михальченко Е. К., старший лаборант каф. биологической химии, Запорожский государственный медицинский университет.
Александрова Е. В., д. хим. н., профессор, зав. каф. биологической химии, Запорожский государственный медицинский университет, E-mail: rshlevas@gmail.com.
Левич С. В., к. фарм. н., ассистент каф. биологической химии, Запорожский государственный медицинский университет.

Information about authors:

Mikhail'chenko Ye. K., Senior Laborant, Department of Biochemistry, Zaporizhzhia State Medical University.
Aleksandrova K. V., MD, PhD, DSci, Professor, Head of Department of Biochemistry, Zaporizhzhia State Medical University, E-mail: rshlevas@gmail.com.
Levich S. V., MD, Ph.D., Assistant Professor, Department of Biochemistry, Zaporizhzhia State Medical University.

Надійшла в редакцію 01.02.2016 р.