



А. М. Рудь, А. Г. Каплаушенко, Ю. М. Кучерявий

Синтез і фізико-хімічні властивості 3-((5-(гідрокси(феніл)метин)-4-*R*-4*H*-1,2,4-тріазол-3-іл)тіо)ацето(пропано, метилен-*o*-, *m*-, *p*-бензо)нітрилів

Запорізький державний медичний університет

Ключові слова:

1,2,4-тріазол, синтез,
хімічні властивості,
нітрильна група, ВЕРХ-МС.

Онкологічні захворювання – одна з важливих проблем всього світу. Статистика говорить, що за останні 100 років за рівнем захворюваності та смертності в світі онкопатології перемістилися з десятого місця на друге, поступаючись лише хворобам серцево-судинної системи. За даними ВООЗ, щороку хворіють 10 млн чоловік. Як стверджує ВООЗ, смертність від раку до 2030 року зросте на 45% у порівнянні з рівнем 2007 року. Похідні 1,2,4-тріазолу відомі лікарям і клініцистам України та світу завдяки своїм протигрибковим, антидепресивним і, зокрема, протираковим властивостям. Особливу увагу лікарів і науковців привертають такі препарати як летрозол та анастрозол. Безумовно, фармакологічна дія цих препаратів пов'язана з поєднанням у структурах молекул нітрильних груп та ядра 1,2,4-тріазолу.

Наведена статистика ВООЗ надає актуальності нашим дослідженням, а саме: введення відзначених вище синтонів при дальшому моделюванні та синтезі молекул біологічно активних речовин.

Мета роботи – розроблення препаративних методик отримання нових речовин 3-((5-(гідрокси(феніл)метин)-4-*R*-4*H*-1,2,4-тріазол-3-іл)тіо)ацето(пропано, метилен-*o*-, *m*-, *p*-бензо)нітрилів, встановлення їхньої будови та фізико-хімічних властивостей.

Матеріали та методи. Ряд 3-((5-(гідрокси(феніл)метин)-4-*R*-4*H*-1,2,4-тріазол-3-іл)тіо)ацето(пропано, метилен-*o*-, *m*-, *p*-бензо)нітрилів отримано нами в середовищі пропанолу-1 дією відповідного галогенонітрилу (хлорацетонітрилу, 3-хлорпропанонітрилу, або 2-, 3-, чи 4-(хлорометилен)бензонітрилу, на (3-тіо-4-*R*-4*H*-1,2,4-тріазол-3-іл)(феніл)метаноли у присутності еквімолекулярної кількості луку. Будова синтезованих сполук підтверджена комплексним використанням елементного аналізу, ІЧ-спектрофотометрії та ¹Н ЯМР-спектроскопії, а їхню індивідуальність встановили хроматографічно.

Результати. Використання хромато-мас-спектрометричного дослідження реакційних сумішей дало змогу розробити необхідну методику синтезу та встановити оптимальне співвідношення вихідних компонентів.

Висновки. Усього отримали 13 нових речовин, структура котрих підтверджена за допомогою сучасних фізико-хімічних методів аналізу. Надалі планується встановлення показників гострої токсичності, а також вивчення біологічної дії синтезованих сполук.

Синтез и физико-химические свойства 3-((5-(гидрокси(фенил)метин)-4-*R*-4*H*-1,2,4-тріазол-3-іл)тіо)ацето(пропано, метилен-*o*-, *m*-, *p*-бензо)нітрилов

А. М. Рудь, А. Г. Каплаушенко, Ю. М. Кучерявий

Онкологические заболевания – одна из важнейших проблем всего мира. Статистика говорит, что за последние 100 лет по уровню заболеваемости и смертности в мире онкопатологии переместились с десятого места на второе, уступая лишь болезням сердечно-сосудистой системы. По данным ВОЗ, ежегодно заболевают 10 млн человек. Как утверждает ВОЗ, смертность от рака до 2030 года увеличится на 45% по сравнению с уровнем 2007 года. Производные 1,2,4-триазола известны врачам и клиницистам Украины и мира благодаря своим противогрибковым, антидепрессивным а, в частности, и противораковым свойствам. Особое внимание врачей и учёных привлекают такие препараты как летрозол и анастрозол. Безусловно, фармакологическое действие этих препаратов связано непосредственно с сочетанием в структурах молекул нитрильных групп и ядра 1,2,4-триазола. Приведённая статистика ВОЗ придаёт актуальности нашим исследованиям, а именно: введение вышеупомянутых синтонов при дальнейшем моделировании и синтезе молекул биологически активных веществ.

Цель работы – разработка препаративных методик получения новых веществ 3-((5-(гидрокси(фенил)метин)-4-*R*-4*H*-1,2,4-тріазол-3-іл)тіо)ацето-(пропано, метилен-*o*-, *m*-, *p*-бензо)нітрилов, установление структуры, а также их физико-химических свойств.

Материалы и методы. Ряд 3-((5-(гидрокси(фенил)метин)-4-*R*-4*H*-1,2,4-тріазол-3-іл)тіо)ацето(пропано, метилен-*o*-, *m*-, *p*-бензо)нітрилов были получены нами воздействием соответствующего галогеннітрила (хлорацетонітрила, 3-хлорпропаннітрила, или 2-, 3- или 4-(хлорометилен)бензонітрила с (3-тіо-4-*R*-4*H*-1,2,4-тріазол-3-іл)(феніл)метанолами в среде пропанола-1 в присутствии эквімолекулярного количества щёлочи. Структура полученных соединений подтверждена комплексным использованием элементного анализа, ИК-спектрофотометрии и ¹Н ЯМР-спектроскопии, а их индивидуальность установлена хроматографически.

Результати. Использование хромато-масс-спектрометрического исследования реакционных смесей позволило разработать необходимую методику синтеза и установить оптимальное соотношение исходных компонентов.

Выводы. Всего нами было получено 13 новых соединений, структура которых подтверждена с помощью современных физико-химических методов анализа. На последующих этапах научных исследований планируется установление показателей острой токсичности, а также изучение биологического действия синтезированных веществ.

Ключевые слова: 1,2,4-триазол, синтез, химические свойства, нитрильная группа, ВЭЖХ-МС.

Актуальные вопросы фармацевтической и медицинской науки и практики. – 2016. – № 3 (22). – С. 8–12

Synthesis, physical and chemical properties of 3-((5-(hydroxy(phenyl)methine)-4-*R*-4*H*-1,2,4-triazole-3-yl)thio)aceto(propane, methylene-*o*-, *m*-, *p*-benzo)nitriles

A. M. Rud, A. G. Kaplaushenko, Yu. M. Kucheryavyy

Cancer is one of the main problems of the whole world. Statistics shows that over the past 100 years the level of morbidity and mortality in the world due to the oncopathologies has moved from tenth to second place. It takes next position only after the diseases of the cardiovascular system. According to WHO data, 10 million people get sick per year. The scientists from WHO have reported that cancer mortality will increase by 45% till 2030 year compared to the level of 2007 year.

Derivatives of 1,2,4-triazole are known among physicians and clinicians of Ukraine and the whole world thanks to its antifungal, antidepressant and especially anticancer properties. Special attention of the doctors and researchers attract drugs such as anastrozole and letrozole. The pharmacological action of these drugs is associated with a combination of the nitrile groups and 1,2,4-triazole core in the molecule structures.

The aim of our research is the development of methods for obtaining new 3-((5-(hydroxy(phenyl)methine)-4-*R*-4*H*-1,2,4-triazole-3-yl)thio)aceto(propane, methylene-*o*-, *m*-, *p*-benzo)nitriles, establishing of their structure, physical and chemical properties.

Materials and methods. 3-((5-(Hydroxy(phenyl)methine)-4-*R*-4*H*-1,2,4-triazole-3-yl)thio)aceto(propane, methylene-*o*-, *m*-, *p*-benzo)nitriles have been obtained by action of corresponding chloronitrile (chloroacetonitrile, 3-chloropropanenitrile or 2-, 3- or 4-(chloromethylene)benzonitriles with (3-thio-4-*R*-4*H*-1,2,4-triazole-3-yl)(phenyl)methanols in medium of propanol and equimolar amounts of NaOH. The structure of the obtained compounds has been determined with the modern physical and chemical analysis methods: element analysis, IR-spectrophotometry and their individuality with thin layer chromatography.

Results and discussion. The synthesis methods have been developed using HPLC-MS research.

Conclusions. We have obtained 13 new compounds. Its structure has been confirmed using modern physical and chemical methods of analysis. We are planning to establish acute toxicity and to study the biological activities of the synthesized compounds at the next stages of research.

Key words: 1,2,4-triazole, Chemical Synthesis, Chemical Properties, Nitrile Group, HPLC, Mass Spectrometry.

Current issues in pharmacy and medicine: science and practice 2016; №3 (22): 8–12

Синтез сполук, що містять ядро 1,2,4-тріазолу, викликає інтерес у хіміків-синтетиків, фахівців у галузі медичної та фармацевтичної хімії, а також дослідників біологічної активності. Це передусім зумовлено широким спектром біологічної активності, яку виявляють представники обговорюваного класу сполук [1–3]. Особливе місце серед похідних 1,2,4-тріазолу належить 3-тіопохідним, що містять у своїй структурі аліфатичні, ароматичні та гетероциклічні фрагменти, оскільки сполуки цього ряду характеризуються сильними фармакофорними властивостями завдяки імітації просторових, електронних характеристик, а також завдяки наявності активних центрів [4,5]. Тому пошук потенційних біологічно активних сполук похідних 1,2,4-тріазол-3-тіону є актуальним, потребує постійної видозміни структури, а також відпрацювання та спрощення методології їх отримання.

Мета роботи

Метою нашого дослідження є розробка препаративних методик отримання нових речовин – 3-((5-(гідрокси(феніл)метин)-4-*R*-4*H*-1,2,4-тріазол-3-іл)тіо)ацето(пропано, метилен-*o*-, *m*-, *p*-бензо)нітрилів, встановлення їхньої будови та фізико-хімічних властивостей.

Матеріали і методи дослідження

Ряд 3-((5-(гідрокси(феніл)метин)-4-*R*-4*H*-1,2,4-тріазол-3-іл)тіо)ацето(пропано, метилен-*o*-, *m*-, *p*-бензо)нітрилів (сполуки 4–16, *табл. 1*) отриманий нами в середовищі пропанолу-1 дією відповідного галогенонітрилу (хлорацетонітрилу, 3-хлорпропанонітрилу, або 2-, 3-, чи 4-(хлорометилен)бензонітрилу, на (3-тіо-4-*R*-4*H*-1,2,4-тріазол-3-іл)(феніл)метаноли (речовини 1–3, *рис. 1*) у присутності еквімолекулярної кількості луку.

Хромато-мас-спектрометричне дослідження реакційних сумішей дало змогу встановити оптимальне співвідношення вихідних компонентів як 1:1:1. Температура реакційної суміші не повинна перевищувати 60 °С. За таких умов перебіг реакції не перевищує 20 хвилин, а вміст домішок (амідів відповідних карбонових кислот) є мінімальним (не більше ніж 3% до кількості основного компонента).

Синтезовані 3-((5-(гідрокси(феніл)метин)-4-*R*-4*H*-1,2,4-тріазол-3-іл)тіо)аце-то(пропано, метилен-*o*-, *m*-, *p*-бензо)нітрили (сполуки 4–16, *табл. 1*) являють собою коричневі (4,8,13), світло-рожеву (5), помаранчеву (6), жовті (7,11,16) або білі (9,10,12,14,15) кристалічні речовини, малорозчинні у воді, розчинні в органічних розчинниках. Для аналізу сполуки 4–16 очищені перекристалізацією з етанолу.

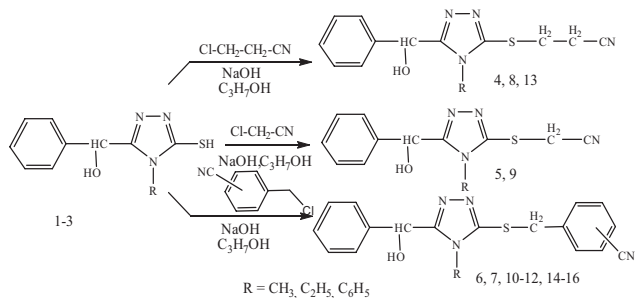


Рис. 1. Схема синтезу нітрилів 3-(5-(гідрокси(феніл)метил)-4-R-4H-1,2,4-тріазол-3-ілтіо)алкіл(алкілароматичних) кислот (сполуки 10–22).

Експериментальна частина

Температуру плавлення визначили капілярним способом (2.2.14) на приладі ПТП (М) (СРСР). Елементний склад нових сполук встановили на елементному аналізаторі ELEMENTAR vario EL cube (ФРН) (стандарт – сульфаніламід). ІЧ-спектри записувались на спектрофотометрі Specord M-80 (ФРН) в ділянці 4000–500 см⁻¹ (умови сканування: щільова програма 3.0, постійна часу – τ=3 с, час сканування – 33 хв).

¹H ЯМР-спектри реєструвались на спектрофотометрі ядерного магнітного резонансу «Varian VXR-300» (США), розчинник DMSO-D₆, на внутрішній стандарт

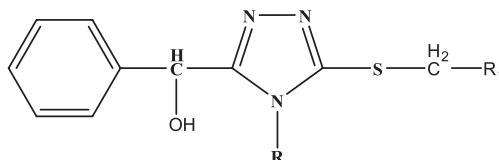
– тетраметилсилан і розшифровувались за допомогою комп’ютерної програми ADVASP 143.

Хромато-мас-спектри реєструвались на приладі LC MS: Agilent 1260 Infinity HPLC System (США) (дегазатор, бінарний насос, автосамплер, термостат колонки, діодно-матричний детектор; одноквадрупольний мас-спектрометр Agilent 6120 з іонізацією в електроспреї (ESI).

3-((5-(гідрокси(феніл)метил)-4-R-4H-1,2,4-тріазол-3-ілтіо)ацето(пропано, метилен-о-, м-, п-бензо)нітрили (сполуки 4-16). Суміш 0,01 моль (3-тіо-4-R-4H-1,2,4-тріазол-3-іл)(феніл)метаноли (1–3) та 0,01 моль розчину натрій гідроксиду в 50 мл пропанолу нагрівають до повного розчинення тіолу, до реакційної суміші додають 0,01 моль відповідного галогенонітрилу (хлорацетонітрилу, 3-хлорпропанонітрилу, 2-(хлорометил)бензонітрилу, 3-(хлорометил)бензонітрилу чи 4-(хлорометил)бензонітрилу) в 50 мл пропанолу, нагрівають 20 хвилин (до нейтрального середовища) при температурі не вище за 60 °С. Первинний осад утвореного натрій хлориду відфільтровують. Після повного охолодження утворені осаді цільових продуктів 4–16 відфільтровують, промивають водою та висушують. Отримують речовини, що малорозчинні у воді, розчинні в органічних розчинниках.

Таблиця 1

Фізико-хімічні властивості 3-((5-(гідрокси(феніл)метил)-4-R-4H-1,2,4-тріазол-3-ілтіо)ацето(пропано, метилен-о-, м-, п-бензо)нітрилів



Сполука	R	R ₁	Т. пл., °C	Брутто-формула	Вихід, %
4	CH ₃	CN	65–67	C ₁₂ H ₁₂ N ₄ OS	90
5	CH ₃	CH ₂ CN	115–117	C ₁₃ H ₁₄ N ₄ OS	97
6	CH ₃	C ₆ H ₄ CN-2	>250	C ₁₉ H ₁₈ N ₄ OS	86
7	CH ₃	C ₆ H ₄ CN-3	>250	C ₁₉ H ₁₈ N ₄ OS	90
8	C ₂ H ₅	CN	>250	C ₁₃ H ₁₄ N ₄ OS	76
9	C ₂ H ₅	CH ₂ CN	>250	C ₁₄ H ₁₆ N ₄ OS	89
10	C ₂ H ₅	C ₆ H ₄ CN-2	128–130	C ₁₉ H ₁₈ N ₄ OS	79
11	C ₂ H ₅	C ₆ H ₄ CN-3	128–130	C ₁₉ H ₁₈ N ₄ OS	81
12	C ₂ H ₅	C ₆ H ₄ CN-4	94–96	C ₁₉ H ₁₈ N ₄ OS	85
13	C ₆ H ₅	CN	108–110	C ₁₇ H ₁₄ N ₄ OS	88
14	C ₆ H ₅	C ₆ H ₄ CN-2	160–162	C ₂₃ H ₁₈ N ₄ OS	76
15	C ₆ H ₅	C ₆ H ₄ CN-3	162–164	C ₂₃ H ₁₈ N ₄ OS	85
16	C ₆ H ₅	C ₆ H ₄ CN-4	170–172	C ₂₃ H ₁₈ N ₄ OS	84

Результати визначення елементного складу
3-((5-(гідрокси(феніл)метин)-4-*R*-4*H*-1,2,4-тріазол-3-іл)тіо)ацето(пропано, метилен-*o*-, *m*-, *p*-бензо)нітрилів

Сполука	Знайдено, %				Обчислено, %			
	C	H	N	S	C	H	N	S
4	55,44	4,35	21,31	12,11	55,37	4,65	21,52	12,32
5	57,11	5,33	20,49	11,81	56,92	5,14	20,42	11,69
6	64,14	4,89	16,49	9,33	64,27	4,79	16,65	9,53
7	64,34	4,84	16,77	9,41	64,27	4,79	16,65	9,53
8	59,83	5,22	20,31	11,65	56,92	5,14	20,42	11,69
9	58,35	5,64	19,48	11,10	58,31	5,59	19,43	11,22
10	65,20	5,14	15,98	9,22	65,12	5,18	15,99	9,15
11	65,22	5,21	15,83	9,20	65,12	5,18	15,99	9,15
12	65,22	5,21	15,83	9,20	65,12	5,18	15,99	9,15
13	63,28	4,42	17,82	9,82	63,34	4,38	17,38	9,94
14	69,45	4,35	14,16	8,25	69,32	4,55	14,06	8,05
15	69,45	4,35	14,16	8,25	69,32	4,55	14,06	8,05
16	69,21	4,58	–	–	69,33	4,55	14,06	8,05

Результати та їх обговорення

Будову синтезованих 3-((5-(гідрокси(феніл)метин)-4-*R*-4*H*-1,2,4-тріазол-3-іл)тіо)ацето(пропано, метилен-*o*-, *m*-, *p*-бензо)нітрилів (сполуки 4–16) підтвердили комплексним використанням елементного аналізу (табл. 2), ІЧ-спектрофотометрії та ¹H ЯМР-спектроскопії, а їхню індивідуальність встановили завдяки хромато-мас-спектральним дослідженням.

Так, в ІЧ-спектрах 3-((5-(гідрокси(феніл)метин)-4-*R*-4*H*-1,2,4-тріазол-3-іл)тіо)ацето(пропано, метилен-*o*-, *m*-, *p*-бензо)нітрилів (сполуки 4–16) відсутні смуги при 2550–2500 см⁻¹, що характеризують валентні коливання SH-груп. Крім того, в ІЧ-спектрах сполук наявні чіткі смуги коливань CN-груп при 2250–2200 см⁻¹, спектри нітрилів (4,5,8,9,13) додатково характеризуються присутністю ножичних смуг при 2920–2900 і при 2850–2830 см⁻¹, що вказує на наявність у структурі молекул метиленових груп. Усім ІЧ-спектрам речовин обговорю-

ваного класу також притаманні смуги C=N-груп у циклі в межах 1620–1570 см⁻¹, а також смуги при 3545–3100 см⁻¹, що вказують на присутність гідроксильної групи [6,7].

Висновки

1. Методом ВЕРХ-МС підбрали оптимальні умови одержання ряду 3-((5-(гідрокси(феніл)метин)-4-*R*-4*H*-1,2,4-тріазол-3-іл)тіо)ацето(пропано, метилен-*o*-, *m*-, *p*-бензо)нітрилів, що дало змогу запропонувати препаративну методику їхнього одержання.

2. Структура синтезованих сполук підтверджена комплексним використанням сучасних фізико-хімічних методів аналізу, а їхня індивідуальність встановлена хроматографічно.

Перспективи подальших досліджень. Під час наступного етапу наших досліджень планується встановлення показників гострої токсичності, а також вивчення біологічної дії синтезованих сполук.

Конфлікт інтересів: відсутній.

Список літератури

1. Машковский М.Д. Лекарственные средства / М.Д. Машковский. – М.: Медицина, 1986. – Т. 1. – 621 с.; Т. 2. – 575 с.
2. Дослідження протимікробної та протигрибкової активності в ряду *S*-похідних 3-(морфолінометилен)-4-*R*-4*H*-1,2,4-тріазол-5-тіолів / Р.О. Щербина, О.І. Панасенко, Є.Г. Книш, Н.М. Поліщук // Фармацевтичний журнал. – 2014. – №42. – С. 491–495.
3. Щербина Р.О. Аналіз фармакологічної активності похідних 1,2,4-тріазолу / Р.О. Щербина // Фармацевтичний часопис. – 2014. – №4. – С. 145–150.
4. Пошук речовин з анагетичною дією в ряду похідних 4-*R*-3-(морфолінометилен)-1,2,4-тріазол-5-тіолу / Р.О. Щербина, Є.С. Пругло, О.І. Панасенко, Є.Г. Книш // Materiały X międzynarodowej Naukowo-praktycznej konferencji «Perspektywiczne opracowania są nauką i technikami». – 2014. – С. 37–38.
5. Щербак М.О. Дослідження синтетичних, фізико-хімічних і біологічних властивостей 4-аміно-5-(2-, 3-, 4-нітрофеніл)-1,2,4-тріазол-3-тіонів та їх N- і S-заміщених: дис. на здобуття наукового ступеня к.фарм.н. / М.О. Щербак. – Запоріжжя, 2015. – 210 с.

6. Сайдов Т.В. Практическое руководство по молекулярной спектроскопии / Т.В. Сайдов, О.В. Свердлова. – Л.: Изд-во ЛГУ, 1980. – 236 с.
7. Казицына Л.А. Применение УФ-, ИК-, ЯМР- и МАСС-спектроскопии в органической химии / Л.А. Казицына. – 2-е изд., перераб. и доп. – М.: Изд-во Моск. ун-та, 1979. – 236 с.

References

1. Mashkovskij, M. D. (1986) *Lekarstvennye sredstva* [Medications]. Moscow: Medicina. [in Russian].
2. Shcherbyna, R. O., Panasenko, O. I., Knysh, Ye. H., & Polishchuk, N. M. (2014) Doslidzhennia protymikrobnoi ta protyhrybkovoi aktyvnosti v riadu S-pokhidnykh 3-(morpholinometylen)-4-R-4H-1,2,4-triazol-5-tioliv [Research of antimicrobial and antifungal activity in range of S-derivatives of 3-(morpholinomethylene)-4-R-4H-1,2,4-triazole-5-thiols]. *Farmatsevychnyi zhurnal*, 42, 491–495. [in Ukrainian].
3. Shcherbyna, R. O. (2014) Analiz farmakolohichnoi aktyvnosti pokhidnykh 1,2,4-triazolu [Analysis of the pharmacological activity of 1,2,4-triazole derivatives]. *Farmatsevychnyi chasopys*, 4, 145–150. [in Ukrainian].
4. Shcherbyna, R. O., Pruhlo, Ye. S., Panasenko, O. I., & Knysh, Ye. H. (2014) Poshuk rechovyn z analgetychnoiu diieiu v riadu pokhidnykh 4-R-3-(morpholinometylen)-1,2,4-triazol-5-tiolu [Search for substances with analgesic effect in range of 4-R-3-(morpholinomethylene)-1,2,4-triazoles-5-thiol]. *Materiały X międzynarodowej Naukowo-praktycznej konferencji «Perspektywiczne opracowania są nauk i technikami»*, (P. 37–38). [in Poland].
5. Shcherbak, M. O. (2015) *Doslidzhennia syntetychnykh, fizyko-khimichnykh i biolohichnykh vlastyvopei 4-amino-5-(2-, 3-, 4-nitrofenil)-1,2,4-triazol-3-tioniv ta yikh N- i S-zamishchenykh* (Dis... kand. farm. nauk). [Research of synthetic, physical, chemical and biological properties of 4-amino-5-(2-, 3-, 4-nitrophenyl)-1,2,4-triazole-3-thiones, their N- and S-substituted. Dr. farm. sci. diss.] Zaporizhzhya. [in Ukrainian].
6. Sajdov, T. V. (1980) *Prakticheskoe rukovodstvo po molekulyarnoj spektroskopii* [Practical Guide to Molecular Spectroscopy]. Leningrad: Izd-vo LGU. [in Russian].
7. Kazicyna, L. A. (1979) *Primenenie UF-, IK-, YaMR- i MASS-spektroskopii v organicheskoi khimii* [Application of UV, IR, NMR and mass spectroscopy in Organic Chemistry]. Moscow: Izd-vo Mosk. un-та. [in Russian].

Відомості про авторів:

Рудь А. М., заочний аспірант каф. фізколоїдної хімії, Запорізький державний медичний університет.
Каплаушенко А. Г., д-р фарм. наук, доцент, зав. каф. фізколоїдної хімії, Запорізький державний медичний університет.
Кучерявий Ю. М., очний аспірант каф. фізколоїдної хімії, Запорізький державний медичний університет,
E-mail: kucherjavy@zsmu.zp.ua.

Сведения об авторах:

Рудь А. Н., заочный аспирант каф. физколоидной химии, Запорожский государственный медицинский университет.
Каплаушенко А. Г., д-р фарм. наук, доцент, зав. каф. физколоидной химии, Запорожский государственный медицинский университет.
Кучерявий Ю. Н., очный аспирант каф. физколоидной химии, Запорожский государственный медицинский университет,
E-mail: kucherjavy@zsmu.zp.ua.

Information about authors:

Rud A. M., Aspirant, Department of Physical and Colloidal Chemistry, Zaporizhzhia State Medical University.
Kaplaushenko A. G., Dr. hab, Associate Professor, Head of the Department of Physical and Colloidal Chemistry, Zaporizhzhia State Medical University.
Kucheryavyy Yu. M., Aspirant, Department of Physical and Colloidal Chemistry, Zaporizhzhia State Medical University,
E-mail: kucherjavy@zsmu.zp.ua.

Надійшла в редакцію 18.08.2016 р.