

**Одинцова Віра Миколаївна**, кандидат фармацевтичних наук, доцент, кафедра фармакогнозії, фармакології та ботаніки, Запорізький державний медичний університету, пр. Маяковського, 26, м. Запоріжжя, Україна, 69035  
E-mail: odinvera@yandex.ru

**Абрамов Андрій Володимирович**, доктор медичних наук, професор, завідувач ЦНДЛ, кафедра патологічної фізіології, Запорізький державний медичний університет, пр. Маяковського, 26, м. Запоріжжя, Україна, 69035

**Беленічев Ігор Федорович**, доктор біологічних наук, професор, завідувач кафедри, кафедра фармакології, Запорізький державний медичний університет, пр. Маяковського, 26, м. Запоріжжя, Україна, 69035

УДК 541(183.12+64):579.842:615.281.9

DOI: 10.15587/2519-4852.2016.85905

## ИЗУЧЕНИЕ АНТИМИКРОБНЫХ СВОЙСТВ ИММОБИЛИЗОВАННЫХ ВОЛОКНИСТЫХ N,N-ДИХЛОРСУЛЬФОНАМИДОВ

© В. Н. Торопин, К. С. Бурмистров, Е. В. Сурмашева, Л. И. Романенко

**Цель:** Определение антибактериального и антигрибкового действия волокнистых форм N,N-дихлорсульфонамида, иммобилизованных на сополимере стирола с дивинилбензолом.

**Материалы и методы исследования:** Объектом исследования являлась нетканая волокнистая форма иммобилизованного N,N-дихлорсульфонамида. Содержание активного хлора в образце материала – 16 %, толщина – 2,5 мм, поверхностная плотность – 340 г/м<sup>2</sup>.

Определение антибактериального и антигрибкового действия материала проводилось модифицированным методом «агаровых пластин» на мясо-пептонном агаре (МПА). В качестве тест-культур микроорганизмов использовались основные возбудители раневой инфекции: *E. coli* (ATCC 25922), *S. aureus* (ATCC 6538) и *C. albicans* (ATCC 10231). Микробная нагрузка составляла  $1 \times 10^7$  КОЕ/мл. На незастигший МПА (при +45 °С) помещали тест-образцы материала таким образом, чтобы агар покрывал боковые стороны образцов. Далее поступали в соответствии с методикой определения антибактериального и антигрибкового действия материала стандартным методом «агаровых пластин».

**Результаты и их обсуждение:** В результате испытаний наблюдалась задержка роста тест-микроорганизмов вокруг опытных образцов иммобилизованного N,N-дихлорсульфонамида: 12,0 мм – для *E. coli*; 30,0 мм – для *S. aureus*; 40,0 мм – для *C. albicans*.

Сравнивая полученные результаты для иммобилизованного N,N-дихлорсульфонамида (II) с данными для N-хлорсульфонамида натрия (I), следует отметить, что зоны задержки роста тест-штаммов микроорганизмов для (II) больше, чем для (I). Так наибольшее увеличение зон наблюдается для грибов *C. albicans* – в 8 раз, микроорганизмов *E. coli* – в 2 раза, а *S. aureus* – в 1,5 раза. Полученные результаты можно объяснить тем, что в случае N,N-дихлорсульфонамида (II) при контакте с растворами аминокислот и солей аммония питательной среды (МПА) скорость выделения активного хлора выше, чем для N-хлорсульфонамида натрия (I), что и приводит к увеличению антибактериального и антигрибкового действия материала (II). Обнаруженные высокая антибактериальная и антигрибковая активности N,N-дихлорсульфонамида могут быть использованы для быстрого приготовления антимикробных растворов и изготовления перевязочного материала пролонгированного действия, защищающего раны от инфицирования на срок три и более суток. Рассматриваются и иные направления возможного использования материала. Из-за высокой активности (II) к грибам *C. albicans*, целесообразно апробировать его для лечения заболеваний кожи, вызванных грибами рода *Candida*. Материал также может использоваться в полевых условиях и при чрезвычайных ситуациях для антисептической обработки тела, при обеззараживании природной воды для питья и приготовления пищи.

**Выводы:** Антибактериальные и антигрибковые свойства нетканой формы иммобилизованного на полипропиленовом волокне N,N-дихлорсульфонамида (II) с привитым сополимером стирола и дивинилбензола определяются высокой окислительной и хлорирующей способностью, а также способностью активироваться растворами аминокислот и солей аммония питательной среды. Показатель эффективности задержки роста микроорганизмов для (II) существенно выше, чем для (I) и составляет: для *S. aureus* – 30,0 мм (в 1,5 раза), *E. coli* – 12,0 мм (в 2 раза), *C. albicans* – 40,0 мм (в 8 раз). Результаты испытаний подтверждают наличие у материала (II) выраженных антимикробных свойств по отношению к вышеуказанным штаммам тест-микроорганизмов

**Ключевые слова:** иммобилизованный волокнистый N,N-дихлорсульфонамид, антибактериальные и антигрибковые свойства, активный хлор, активация, перевязочный материал

**Aim.** Determination of the antibacterial and antifungal action of the fibrous forms of *N,N*-dichloro sulfonamides immobilized on styrene and divinylbenzene copolymer.

**Materials and methods.** The non-woven fibrous form of immobilized *N,N*-dichloro sulfonamide was used as an object for research. The active chlorine content in the sample was 16 %, thickness – 2.5 mm, surface density – 340 g/m<sup>2</sup>.

The material antibacterial and antifungal action was determined using modified “agar plate” method on the beef-extract agar (BEA). The main wound infection pathogens, e.g.: *E. coli* (ATCC 25922), *S. aureus* (ATCC 6538), and *C. albicans* (ATCC 10231) were used as microorganisms test cultures. Microbial load was 1x10<sup>7</sup> CFU/ml. Test samples of the material were placed on the non-jellied BEA (at +45 °C) trying agar to cover the sides of the samples. Then, we acted in accordance with the method of antibacterial and antifungal action determination by standard “agar plate” method.

**Results and discussion.** As a result of research, inhibition of the test organisms growth around prototypes of immobilized *N,N*-dichloro sulfonamide was observed: 12.0 mm – for *E. coli*; 30.0 mm – for *S. aureus*; and 40.0 mm – for *C. albicans*.

While comparing the obtained results for immobilized *N,N*-dichloro sulfonamide (II) with Sodium *N*-chloro sulfonamide (I), it should be noted, that zones of test microorganism strains growth inhibition for (II) were wider than for (I). The greatest zones increase was observed for *C. albicans* – 8 times, *E. coli* – 2 times, and *S. aureus* – 1.5 times. The obtained results can be explained by the fact, that in case of *N,N*-dichloro sulfonamide (II), when contacted with amino acids solutions and ammonium salts of the nutrient medium (BEA), the active chlorine release rate was higher, than for Sodium *N*-chloro sulfonamide (I), which led to antibacterial and antifungal action intensification of the material (II). Discovered high antibacterial and antifungal action of *N,N*-dichloro sulfonamide can be used for quick antimicrobial solutions and dressing prolonged action material preparation, which can protect wounds from infection during three or more days. Other areas of the material possible use are considered. Due to the (II) high activity against *C. albicans*, it is advisable to test it for treatment of skin diseases, caused by *Candida* genus fungi. The material can be also used under field conditions and in emergency situations for body antiseptic treatment, and for natural water disinfection for drinking and cooking.

**Conclusion.** Antibacterial and antifungal action of the non-woven form of *N,N*-dichloro sulfonamide (II) immobilized on the polypropylene fiber grafted with styrene and divinylbenzene copolymer are characterized by the high oxidizing and chlorinating ability, as well as its ability to become activated by ammonium salts solutions and amino acids of the nutrient medium. The index of the microorganisms growth inhibition for (II) was significantly higher than for (I), e.g.: for *S. aureus* – 30.0 mm (1.5 times), for *E. coli* – 12.0 mm (2 times), and for *C. albicans* – 40.0 mm (8 times). Results of research confirm the presence in the material (II) of high antimicrobial activity against test microorganism strains mentioned above

**Keywords:** immobilized fibrous *N,N*-dichloro sulfonamide, antibacterial and antifungal action, active chlorine, activation, dressing material

## 1. Введение

Исследованиями последних десятилетий установлено, что соединения активного хлора (хлорноватистая кислота) синтезируются клетками организма человека (нейтрофилами, гепатоцитами и др.) для борьбы с микроорганизмами и чужеродными субстанциями, т.е. являются биогенными продуктами [1]. В результате этих исследований был разработан ряд препаратов для лечения инфицированных ран на основе низко концентрированного стабилизированного раствора хлорноватистой кислоты (препараты «Neutrox», «NeutroPhase», США) [2] и раствора гипохлорита натрия, стабилизированного таурином (препарат «Неореодез», Украина) [3]. Препараты успешно заменяют антибиотики, что очень важно в связи с резко возросшей резистентностью болезнетворных микроорганизмов к антибиотикам.

## 2. Постановка проблемы в общем виде, актуальность темы и ее связь с важными научными или практическими вопросами

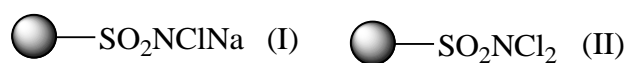
Известны гетероциклические *N*-галогенамиды, привитые к синтетическим и природным волокнам, которые проявляют мощные антибактериальные свойства в отношении широкого спектра микроорга-

низмов. Эти материалы сохраняют свои свойства длительное время и могут быть регенерированы [4].

## 3. Анализ последних исследований и публикаций, в которых начато решение данной проблемы и на которые опирается автор

Недавно получены нановолокна на основе смеси иммобилизованных на полистироле *N*-сульфонамида и *N,N*-дихлорсульфонамида, которые оказались эффективными окислителями отравляющих веществ типа иприт [5].

Нами синтезированы волокнистые (штапельная и нетканая) формы *N*-хлорсульфонамида натрия (I) и *N,N*-дихлорсульфонамида (II), иммобилизованные на полипропиленовом волокне с привитым сополимером стирола и дивинилбензола [6].



Эти материалы представляют интерес для медицинских целей, как антимикробные агенты пролонгированного действия, способные выделять активный хлор. Носитель активного хлора при этом

остается закрепленным на полимерной матрице и не попадает в биологическую среду. Оработанные материалы могут быть регенерированы действием раствора гипохлорита натрия. В предыдущем сообщении [7] были представлены результаты изучения антимикробных свойств нетканой формы N-хлорсульфонамида натрия (I), иммобилизованного на полипропиленовом волокне с привитым сополимером стирола и дивинилбензола.

Показано, что (I) проявляет антибактериальные и антигрибковые свойства при контакте с растворами аминокислот и солей аммония питательной среды (МПА).

#### 4. Выделение не решенных ранее частей общей проблемы, которой посвящена статья

Известно, что N,N-дихлор(арил)сульфонамиды являются более сильными окислителями и хлорирующими агентами, чем N-хлор(арил)сульфонамиды натрия, а поскольку их антимикробная активность определяется этими свойствами, то следует ожидать, что и полимерные N,N-дихлорсульфонамиды будут обладать большей антимикробной активностью, чем аналогичные N-хлорсульфонамиды.

Представлялось целесообразным исследовать антибактериальные и антигрибковые свойства волокнистых форм N,N-дихлорсульфонамида (II), иммобилизованного на полипропиленовом волокне с привитым сополимером стирола и дивинилбензола.

#### 5. Формулирование целей (задачи) статьи

Изучить антибактериальные и антигрибковые свойства волокнистых форм N,N-дихлорсульфонамида, иммобилизованного на полипропиленовом волокне с привитым сополимером стирола и дивинилбензола.

#### 6. Изложение основного материала исследования (методов и объектов) с обоснованием полученных результатов

Объектом исследования явилась нетканая форма N,N-дихлорсульфонамида (II), иммобилизованного на полипропиленовом волокне с привитым сополимером стирола и дивинилбензола, синтезированного из нетканой (иглопропробивной) формы сульфокатионита ФИБАН К-1, разработанного и изготавливаемого в Институте физико-органической химии НАН Республики Беларусь. Исследуемый образец материала (II) имел следующие характери-

стики: содержание активного хлора – 16 %, толщина – 2,5 мм, поверхностная плотность – 340 г/м<sup>2</sup>.

В качестве тест-штаммов микроорганизмов использованы те же возбудители инфекций, что и при изучении N-хлорсульфонамида натрия: *E. coli* ATCC 25922, *S. aureus* ATCC 6538 и *C. albicans* ATCC 10231, а питательной средой служил мясо-пептонный агар (МПА). Подготовку тест-микроорганизмов на питательной среде, контроль их ростовых свойств и стерильности проводили согласно Государственной фармакопее Украины (ДФУ) [8].

Как было показано нами в статье [7], при изучении антимикробных свойств иммобилизованного N-хлорсульфонамида натрия (I) методом «агаровых пластин» [9] подавление роста тест-культур микроорганизмов наблюдалось только под материалом. Было сделано предположение, что отсутствие зон задержки роста вызвано недостаточной степенью контакта материала с застывшей питательной средой. В этой связи метод «агаровых пластин» нами был модифицирован – материал вносился в незастывшую питательную среду. Этот метод и был использован для исследования антибактериальных и антигрибковых свойств N,N-дихлорсульфонамида (II). Три флакона с расплавленным и охлажденным до +45 °С МПА контаминировали суспензиями тест-штаммов микроорганизмов: *E. coli*, *S. aureus* и грибов *C. albicans*. Микробная нагрузка при этом составила  $1 \times 10^7$  КОЕ/мл. По 20 мл контаминированной микро-организмами среды разливали в чашки Петри диаметром 15 см. На поверхность незастывшего МПА помещали тест-образцы иммобилизованного нетканого N,N-дихлорсульфонамида размером 2x2 см таким образом, чтобы питательная среда смачивала его боковые стороны. Испытания для каждого из тест-штаммов микроорганизмов проводились параллельно на трех чашках Петри. Исследуемые образцы инкубировали в термостате на протяжении 24–48 ч при температуре +37 °С. После окончания инкубации на чашках Петри вокруг тест-образцов материала наблюдались неравномерные зоны задержки роста микроорганизмов, которые проявлялись во всех повторях по отношению к исследуемым штаммам микроорганизмов. Измерение диаметров зон подавления роста тест-штаммов микроорганизмов осуществлялось в самом узком месте. Средние значения диаметров зон задержки роста микроорганизмов которые приведены в табл. 1.

Таблица 1

Зоны задержки роста микроорганизмов

	Тест-штаммы	Зоны задержки роста микроорганизмов (средние из трех параллелей), мм	
		N,N-дихлорсульфонамид	N-хлорсульфонамид натрия [7]
1	<i>S. aureus</i>	30,0	20,5
2	<i>E. coli</i>	12,0	6,5
3	<i>C. albicans</i>	40,0	5,0

Сравнение результатов, полученных для иммобилизованного N,N-дихлорсульфонамида (II), с данными для N-хлорсульфонамида натрия (I) [7] указывает на то, что зоны задержки роста тест-штаммов микроорганизмов для (II) больше, чем

для (I). Наибольшее увеличение зон наблюдается для грибов *C. albicans* – в 8 раз, затем для *E. coli* – в 2 раза, и для *S. aureus* – в 1,5 раза. Полученные результаты можно объяснить тем, что в случае N,N-дихлорсульфонамида (II) при контакте с рас-

творами аминокислот и солей аммония питательной среды (МПА) скорость выделения активного хлора выше, чем для N-хлорсульфонамида натрия (I), что и приводит к увеличению антибактериального и антигрибкового действия материала (II). В связи с тем, что синтезированный нами материал (II) имеет волокнистую структуру, его высокая антибактериальная и антигрибковая активность может быть использована для изготовления перевязочного материала пролонгированного действия, защищающего раны от инфицирования на срок три и более суток. По литературным данным перевязочный материал, активированный дихлоризоциануратом натрия, высокая окислительная и хлорирующая активность которого близка к N,N-дихлорсульфонамиду (II), не приводит к деструктивным изменениям мягких тканей [10]. Однако окончательно это будет выяснено в процессе фармакологических исследований продукта (II). Нами рассматриваются также другие варианты использования материала. Из-за высокой активности (II) к грибам *S. albicans*, целесообразно апробировать его для лечения заболеваний кожи, вызванных грибами рода *Candida*. Благодаря высокому содержанию хлора, способного к быстрому выделению при действии аминных активаторов, продукт (II) можно использовать для быстрого приготовления чистых растворов активного хлора. Такие растворы могут быть эффективны для лечения длительно незаживающих инфицированных ран и грибковых поражений кожи, в том числе и молочницы. Материал также может использоваться в полевых условиях и при чрезвычайных ситуациях для антисептической обработки тела, при обеззараживании природной воды для питья и приготовления пищи.

Перспективы дальнейших научных исследований. Изучить микробиологические, ранозаживляющие свойства иммобилизованной нетканой формы N,N-дихлорсульфонамида *in vivo* на экспериментальных животных и определить острую токсичность материала с целью выявления области возможного применения.

### 7. Выводы из проведенного исследования и перспективы дальнейшего развития данного направления

Антибактериальные и антигрибковые свойства нетканой формы иммобилизованного на полипропиленовом волокне N,N-дихлорсульфонамида с привитым сополимером стирола и дивинилбензола определяются высокой окислительной и хлорирующей способностью, а также способностью активироваться растворами аминокислот и солей аммония питательной среды. Показатель эффективности задержки роста микроорганизмов для N,N-дихлорсульфонамида существенно выше, чем для N-хлорсульфонамида натрия и составляет: для *S. aureus* – 30,0 мм (в 1,5 раза), *E. coli* – 12,0 мм (в 2 раза), *S. albicans* – 40,0 мм (в 8 раз). Результаты испытаний подтверждают наличие у материала (II) ярко выраженных антимикробных свойств по отношению к вышеуказанным штаммам тест-микроорганизмов.

### Благодарности

Работа выполнена при финансовой поддержке компании «Noosphere Ventures» (США) по гранту конкурса «Vernadski Challenge-2015».

### Литература

- Weiss, S. J. Chlorination of taurine by human neutrophils. Evidence for hypochlorous acid generation [Text] / S. J. Weiss, R. Klein, A. Slivka, M. Wei // *Journal of Clinical Investigation*. – 1982. – Vol. 70, Issue 3. – P. 598–607. doi: 10.1172/jci110652
- Crew, J. R. Treatment of acute necrotizing fasciitis using negative pressure wound therapy and adjunctive neutrophase irrigation under the foam [Text] / J. R. Crew, A. Varilla, A. Rocas, A. Rani, D. Debabov // *Wounds*. – 2013. – Vol. 25, Issue 10. – P. 272–277.
- Степанский, Д. А. Исследование антимикробных свойств раствора натрия гипохлорита и таурина [Текст] / Д. А. Степанский, Г. Н. Кременчуцкий, И. П. Кошевая, Н. В. Торопин, В. Н. Торопин // *Біомедична і біосоціальна антропологія*. – 2014. – № 22. – С. 79–82.
- Patent 8486428 USA, МПК А61К31/785, А01N25/00. Compositions and methods for making and using acyclic N-halamine-based biocidal polymeric materials and articles [Text] / Sun Yu. Yu., Luo J. – Board of patents, the university of Texas system. – № US 11/389,968; declared: 27.03.2006; published: 16.07.2013.
- Maddah, B. Preparation of N, N-dichloropolystyrene sulfonamide nanofiber as a regenerable self-decontaminating material for protection against chemical warfare agents [Text] / B. Maddah, M. Azimi // *International Journal of Nano Dimension*. – 2012. – 2 (4). – P. 253–259.
- Заява № u 2016 05241 Україна: МПК: А61К31/00, А01P1/00, С08F8/38 Полімерний матеріал з іммобілізованим активним хлором, що проявляє антимікробні властивості [Текст] / К. С. Бурмістров, Б. В. Мурашевич, В. М. Торопін (Україна). – Заявник К. С. Бурмістров, Б. В. Мурашевич, В. М. Торопін, М. В. Торопін; пріоритет 13.05.2016.
- Торопин, В. Н. Изучение антимикробных свойств иммобилизованных волокнистых N-хлорсульфонамидов [Текст] / В. Н. Торопин, Е. В. Сурмашева, Л. И. Романенко // *Актуальні питання фарм. і медичн. науки та практики*. – 2016. – № 3. – С. 54–58. doi: 10.14739/2409-2932.2016.3.77993
- Державна Фармакопея України [Текст]. – Державне підприємство «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів». – Т. 1, № 4. – Х., 2011. – 540 с.
- Методические указания «Методы испытаний дезинфекционных средств, для оценки их безопасности и эффективности» [Текст]. – М., 1998.
- Абаев, Ю. К. Раневые повязки в хирургии [Текст] / Ю. К. Абаев // *Медицинские новости*. – 2003. – № 12. – С. 30–37.

### References

- Weiss, S. J., Klein, R., Slivka, A., Wei, M. (1982). Chlorination of Taurine by Human Neutrophils. *Journal of Clinical Investigation*, 70 (3), 598–607. doi: 10.1172/jci110652
- Crew, J. R., Varilla, A., Rocas, A., Rani, A., Debabov, D. (2013). Treatment of acute necrotizing fasciitis using negative pressure wound therapy and adjunctive neutrophase irrigation under the foam. *Wounds*, 25 (10), 272–277.
- Stepanskiy, D. A., Kremenchutskiy, G. N., Koshcheyeva, I. P., Toropin, N. V., Toropin, V. N. (2014). Issledovanie antimikrobnih svoystv rastvora natriya gipohlorita i taurina [Investigation of antimicrobial properties of sodium

hypochlorite solution and taurine]. Biomedical and Biosocial Antropology, 22, 79–82.

4. Sun, Yu. Yu., Luo, J. Patent 8486428 USA, MPK A61K31/785, A01N25/00. Compositions and methods for making and using acyclic N-halamine- based biocidal polymeric materials and articles. Board of patents, the university of Texas system. – № US 11/389,968; declared: 27.03.2006; published: 16.07.2013.

5. Maddah, B., Azimi, M. (2012). Preparation of N, N-dichloropolystyrene sulfonamide nanofiber as a regenerable self-decontaminating material for protection against chemical warfare agents. International Journal of Nano Dimension, 2 (4), 253–259.

6. Burmistrov, K. S., Murashevych, B. V., Toropin, V. M., Toropin, M. V. (2016). Zaiava №u 2016 05241 Ukraina: MPK: A61K31/00, A01P1/00, C08F8/38 Polimernyi material z immobilizovanyim aktyvnym khlorom, shcho proiavlialie antymikrobni vlastyvosti [Statement №u 2016 05241 Ukraine,

IPC: A61K31/00, A01P1/00, C08F8/38 Polymeris material with immobilized active chlorine that exhibits an antimicrobial properties].

7. Toropin, V. N., Surmasheva, E. V., Romanenko, L. I. (2016). The study of antimicrobial properties of immobilized fibrous N-chloro sulfonamides. Current Issues in Pharmacy and Medicine: Science and Practice, 3, 54–58. doi: 10.14739/2409-2932.2016.3.77993

8. Derzhavna Farmakopeia Ukrainy (2011). Derzhavne pidpriemstvo «Ukrainskyi naukovyi farmakopeinyi tsentr yakosti likarskykh zasobiv». Kharkiv, 1 (4), 540.

9. Metodicheskie ukazaniya «Metody ispytaniy dezinfekcionnykh sredstv, dlya ocenki ikh bezopasnosti i e'ffektivnosti » [Disinfectants test methods for evaluation of safety and effi cacu]. (1998). Moscow.

10. Abaev, Y. K. (2003). Ranevyie povyazki v hirurgii [Wound dressings in surgery]. Meditsinskie novosti, 12, 30–37.

*Рекомендовано до публікації д-р фарм. наук Коваленко С. І.  
Дата надходження рукопису 17.11.2016*

**Торопин Владимир Николаевич**, аспирант, главный государственный инспектор-эксперт, Днепропетровский отдел по вопросам экспертизы и исследований Специализированной лаборатории по вопросам экспертизы и исследований Государственной фискальной службы кафедра технологии органических веществ и фармацевтических препаратов Украины, ГВУЗ «Украинский государственный химико-технологический университет», пр. Гагарина, 8, г. Днепр, Украина, 49005  
E-mail: toropin.nv@gmail.com

**Бурмистров Константин Сергеевич**, доктор химических наук, профессор, кафедра технологии органических веществ и фармацевтических препаратов, ГВУЗ «Украинский государственный химико-технологический университет», пр. Гагарина, 8, г. Днепр, Украина, 49005  
E-mail: kksburm@yandex.ru

**Сурмашева Елена Васильевна**, доктор медицинских наук, профессор, заведующий лабораторией, Лаборатория санитарной микробиологии, ГУ «Институт общественного здоровья» НАМН, ул. Попудренко, 50, г. Киев, Украина, 02094  
E-mail: surmasheva\_elena@ukr.net

**Романенко Людмила Ивановна**, научный сотрудник, Лаборатория санитарной микробиологии, ГУ «Институт общественного здоровья» НАМН, ул. Попудренко, 50, г. Киев, Украина, 02094  
E-mail: luda\_romanenko@ukr.net