

УДК: 615.065:54.061/.062:547.712.22:001.8

С. В. БАЮРКА, Л. І. РИБАЛКА

Національний фармацевтичний університет

РОЗРОБКА МЕТОДУ ІЗОЛЮВАННЯ ПАРОКСЕТИНУ З БІОЛОГІЧНОГО МАТЕРІАЛУ ЗА ДОПОМОГОЮ ХЛОРОФОРМУ

Встановлено розрізняючу спроможність відносно пароксетину методу ізолювання, що засновано на використанні хлороформу як елюенту токсичної речовини з гомогенізованої біологічної тканини, який дозволив виділити $23,5 \pm 2,6$ % зазначеного антидепресанта. Виявлення пароксетину, який виділено з біологічного матеріалу, проводили за допомогою тонкошарової хроматографії, кольорових реакцій, УФ-спектроскопії.

Ключові слова: антидепресанти, пароксетин, біологічний матеріал, тонкошарова хроматографія, кольорові реакції, УФ-спектрофотометрія.

ВСТУП

Аналітична діагностика отруєнь лікарськими речовинами має важливе значення для підтвердження результатів клінічної та патоморфологічної діагностики отруєнь з нехарактерною симптоматикою [6, 7, 10, 15, 16]. Одним із лікарських препаратів, який неодноразово був причиною гострих та смертельних інтоксикацій є антидепресант пароксетин [8, 11, 12].

Проблемою хіміко-токсикологічного аналізу лікарських речовин, які характеризуються високою ліпофільністю, є відсутність кореляції між концентрацією токсичної речовини в плазмі з глибиною інтоксикації. Так для пароксетину об'єм розподілу (V_d) становить, за різними даними, від 3 до 28 л/кг [10]. Основна кількість таких речовин перерозподіляється між органами та тканинами багатими на ліпіди. Тому розробка методів дослідження пароксетину в біологічному матеріалі є актуальною задачею.

Опрацьовано методики аналізу пароксетину в плазмі та крові за допомогою газо-рідинної хроматографії з мас-спектрометричним детектуванням (ГРХ-МС) [1, 10, 13, 17], високоефективної рідинної хроматографії з УФ- [1] та флуоресцентним детектуванням [10, 14], рідинної хроматографії (РХ) з МС-детектуванням [18, 20], а також сполучення РХ з тандемною мас-спектрометриєю (РХ-МС-МС) [9, 19].

Запропонована методика виділення пароксетину з біологічного матеріалу (печінка та нирки) за допомогою підкисленого етанолу, згідно з якою автори проводять видалення з отриманого екстракту лише білкових домішок, подальшої ж очистки від жирів та ліпідів не передбачено [1]. В такому разі стає питання про дослідження негативного впливу співекстрактивних домішок жирів та ліпідів на результати аналізу. За результатами наших попередніх досліджень [2, 3], робота з біологічними тканинами з високим вмістом жирів та ліпідів потребує ретельної пробопідготовки перед аналізом екстрактів за допомогою таких методів як сполучення екстракційної та ТШХ-очистки [2, 3], або твердофазної екстракції [9, 18].

Інтерес по відношенню до ліпофільних речовин представляє метод ізолювання за допомогою ліпофільного розчинника хлороформа [4].

Встановлення розрізняючої спроможності щодо пароксетину методу ізолювання хлороформом, а також вивчення умов подальшого виявлення та кількісного визначення вказаного антидепресанта в отриманих екстрактах за допомогою доступних та широко впроваджених в практику хіміко-токсикологічного аналізу методів [6, 10] (хімічного, тонкошарової хроматографії (ТШХ), УФ-спектрофотометрії) стало метою нашого дослідження.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

До модельних проб печінки (5 г) додавали по 1 мл водних розчинів пароксетину, що містили

© С. В. Баюрка, Л. І. Рибалка, 2012

500 мкг препарату. Об'єкти залишали на добу за кімнатної температури, а потім виділяли пароксетин за наступною методикою.

Наважку печінки переносили в ступку, додавали потрібну кількість натрій сульфату безводного і розтирали до утворення однорідної сипкої маси. Отриманий об'єкт переносили до скляної колонки діаметром 20 мм, в нижню частину якої задалегідь, перед заповненням, вміщували невеликий ватний тампон. Через відкритий кран колонку заповнювали хлороформом за допомогою гумової груші до утворення «дзеркала» над поверхнею об'єкту завтовшки до 2 см. Кран закривали і над колонкою встановлювали ділильну лійку з хлороформом (100 мл). Через колонку пропускали хлороформ зі швидкістю 60-80 крапель за хвилину. Елюати збирали у порцелянові чашки і випаровували на водяній бані за температури не вище, ніж 40 °С, до видалення органічного розчинника.

Елюати, що отримані за наведеним вище методом, містили певну кількість супутніх домішок, які видаляли за допомогою додаткової екстракційної очистки.

За даними, які отримані нами по вивченню екстракції пароксетину з водних розчинів органічними розчинниками, було встановлено, що з кислого середовища (рН=1-2) вказана речовина у найменшій мірі екстрагується хлороформом (ступінь одноразової екстракції складає близько 1 %). Найбільшу ступінь екстракції пароксетину (57,5 %) спостерігали при використанні етилацетату як екстрагенту з лужного середовища (рН=10). Таким чином, видалення співекстрактивних речовин з біологічного матеріалу доцільно проводити хлороформ при рН=1-2, а екстракцію досліджуваного антидепресанта – етилацетатом при рН=10.

Для видалення домішок екстракційним методом хлороформні елюати, які отримані з біологічного матеріалу, переносили до фарфорової чашки, випаровували їх на водяній бані за температури, не вище ніж 40 °С, до видалення органічного розчинника. Потім до сухого залишку у фарфоровій чашці додавали 20 мл 0,1 М розчину кислоти хлоридної, вміст чашки ретельно перемішували, переносили до ділильної лійки і кислий розчин двічі збовтували з 10 мл хлороформу кожного разу, відкидаючи фазу органічного розчинника. Після цього кислий водний залишок підлугувували 20 % розчином натрій гідроксиду до рН 10 і тричі екстрагували пароксетин етилацетатом по 10 мл кожного разу. Етилацетатні витяжки фільтрували через фільтр з 0,5 г безводного натрій сульфату у мірну колбу ємністю 50 мл і доводили до позначки етилацетатом. Паралель-

но проводили «холості» досліді для отримання розчинів порівняння.

Виявлення та кількісне визначення пароксетину в отриманих екстрактах проводили за допомогою раніше розроблених нами методів аналізу досліджуємого антидепресанту [5]: ТШХ, кольорових реакцій та УФ-спектрофотометрії.

Виявлення пароксетину в екстрактах за методом ТШХ проводили з використанням скляних хроматографічних пластинок для високоефективної тонкошарової хроматографії (ВЕТШХ) виробництва Естонії (сорбент КСКГ, фракція – 5 20 мкм, товщина шару – 130±25 мкм, розмір пластинок 20x20 см). Від 10 до 30 мл етилацетатної витяжки випаровували до мінімального об'єму (0,05 мл) і наносили в одну точку на лінію старту хроматографічної пластинки. На відстані 2 см від вказаної точки наносили метанольний розчин «свідка» пароксетину (5 мкг у пробі). У третю точку наносили 10 мл випареної витяжки, яку одержали у «холостому» досліді. Хроматограми розвивали послідовно з використанням двох систем рухомих розчинників: хлороформ і хлороформ – діоксан – ацетон – амонію гідроксид 25 % розчин (47,5:45:5:2,5). Після цього пластинки висушували на повітрі і проявляли за допомогою реактива Драгендорфа у модифікації за Мун'є (жовтогарячий колір плям пароксетину на жовтому фоні; чутливість виявлення пароксетину складала 0,5-1,0 мкг препарату в пробі). Плями пароксетину, який виділено з печінки, та «свідка» пароксетину за величинами R_f співпадали та складали у системі рухомих розчинників хлороформ – діоксан – ацетон – амонію гідроксид 25 % розчин (47,5:45:5:2,5) $0,50 \pm 0,02$. Витяжки з «холостих» дослідів не давали плям зі вказаними значеннями R_f .

Підтвердження присутності пароксетину в екстрактах проводили також УФ-спектроскопічним методом. Для цього елювали пароксетин з непроявленої полоси хроматограми на рівні, що відповідав місцю знаходження плями «свідка» пароксетину, метанолом (ступінь елювання при цьому складає 99,4 %). Метанольний елюат випаровували та сухий залишок розчиняли в 4 мл 0,1 М розчину кислоти хлоридної. УФ-спектр одержаного розчину був аналогічним спектру розчину стандарту пароксетину в кислоті хлоридній та мав смуги поглинання при 233±2; 265±2; 272±2 та 293±2 нм.

При виявленні пароксетину у витяжках за допомогою кольорових реакцій використовували кислоти: сульфатну концентровану (спостерігали темно-зелене забарвлення, чутливість 6,0 мкг препарату в пробі) та нітратну концентровану (спостерігали коричневе забарвлення, що швид-

ко зникає, чутливість 3,0 мкг препарату в пробі), реактиви Лібермана (рожево-фіолетове забарвлення, що переходить у коричневе, чутливість 1,0 мкг в пробі), Манделіна (рожево-фіолетове забарвлення, що переходить у синє, чутливість 1,0 мкг препарату в пробі), Фреде (рожево-фіолетове забарвлення, що переходить у зелене, чутливість 0,5 мкг в пробі), Маркі (жовте забарвлення, чутливість 1,0 мкг в пробі) та Ердмана (рожево-фіолетове забарвлення, що переходить у буре, а потім у жовте, чутливість 3,0 мкг в пробі). Паралельно проводили контрольні досліди зі стандартним розчином пароксетину в метанолі (10 мкг/мл) та витяжкою з «холостого» досліджу.

Для кількісного визначення пароксетину в витяжках УФ-спектрофотометричним методом використовували рівняння залежності оптичної густини від концентрації: $A = 0,0095C - 0,02$ ($r = 0,9993$; $S^2 = 10^{-4}$). Світлопоглинання розчинів підлягало закону Бугера-Ламберта-Бера в межах концентрацій від 10 до 110 мкг/мл, відносна невизначеність середнього результату становила $\pm 2,3\%$. Як розчин порівняння застосовували розчин, який отримано у «холостому» досліді.

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

При розробці методів аналізу пароксетину в біологічному матеріалі було встановлено, що після ізолювання зазначеного препарату за допомогою елюювання хлороформом отримані біологічні екстракти вміщували велику кількість домішок, які заважали подальшому виявленню та кількісному визначенню досліджуваної лікарської речовини. Так, результати вимірювань показників оптичної густини, отримані УФ-спектрофотометричним методом для екстрактів з «холостих» дослідів за наведеним вище методом ізолювання, становили 0,340–0,390, а після додаткової екстракційної очистки, яку проводили за наведеною вище методикою, оптична густина екстрактів не перевищувала 0,098–0,263 при довжині хвилі, що відповідає максимуму світлопоглинання пароксетину в УФ-області спектру (293 нм).

Отримані таким чином очищені екстракти використовували для виявлення в них пароксетину методом ТПХ та кольоровими реакціями. Ідентифікацію препарату за УФ-спектрами та кількісне визначення УФ-спектрофотометричним методом проводили тільки після додаткової очистки екстрактів методом ТПХ, аналізуючи елюати з хроматограм (оптична густина отриманих елюатів з «холостих» дослідів не перевищувала 0,020–0,025).

Для ТПХ-очистки пластинку з нанесеними екстрактами з біологічного матеріалу двічі вміщували до хроматографічної камери з хлороформом (фронт розчинника 8 см). Дослідами з витяжками з «холостих» проб біологічного матеріалу, а також зі стандартним розчином пароксетину, нанесеними на хроматографічну пластинку, було встановлено, що співекстрактивні речовини при цьому мігрували до фінішу, а плями пароксетину залишались на лінії старту (при використанні хроматографічних пластинок ВЕТХ).

Результати кількісного визначення пароксетину, який виділено з печінки за допомогою хлороформу, наведені в табл. Як видно, за допомогою запропонованої методики з печінки можливо виділити $23,5 \pm 2,6\%$ зазначеного антидепресанта.

Таблиця

РЕЗУЛЬТАТИ УФ-СПЕКТРОФОТОМЕТРИЧНОГО ВИЗНАЧЕННЯ ПАРОКСЕТИНУ, ВИДІЛЕНОГО З ПЕЧІНКИ, ЗА ДОПОМОГОЮ ХЛОРОФОРМУ (СЕРЕДНЄ З П'ЯТИ ВИЗНАЧЕНЬ)

Додано пароксетину до 5 г печінки, мкг	Виділено пароксетину		Метрологічні характеристики
	мкг	%	
500	128,5	25,7	$\bar{X} = 23,5$ $S = 2,0$ $S_x = 0,9$ $\Delta\bar{X} = 2,6$ $\hat{a} = 10,8$ $\bar{X} \pm \Delta\bar{X} = 23,5 \pm 2,6$
500	112,0	22,4	
500	103,0	20,6	
500	125,0	25,0	
500	115,0	23,0	

ВИСНОВКИ

1. Встановлено розрізняючу спроможність відносно пароксетину методу ізолювання, що засновано на використанні хлороформу як елюенту токсичної речовини з гомогенізованої біологічної тканини, який дозволив виділити $23,5 \pm 2,6\%$ зазначеного антидепресанта.
2. Показана можливість використання кольорових реакцій, тонкошарової хроматографії, УФ-спектроскопії та УФ-спектрофотометрії для виявлення та кількісного визначення пароксетину, що виділено з біологічного матеріалу зазначеним методом. Одержані результати можуть бути використані для хіміко-токсикологічних досліджень біологічного матеріалу на вміст пароксетину.

ПЕРЕЛІК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ ІНФОРМАЦІЇ

1. Аполлонская Я. Е. Химико-токсикологическое исследование пароксетина: Автореф.

- дис. ... канд. фарм. наук / Я. Е. Аполлонская. – Пятигорск, 2012. – 24 с.
2. Баюрка С. В. Діагностика отруєнь тразодонном за результатами судово-токсикологічного дослідження біологічного матеріалу / С. В. Баюрка, С. А. Карпушина // Клінічна фармація. – 2010. – Т. 14, № 4. – С. 19-22.
 3. Баюрка С. В. Діагностика смертельних отруєнь флувоксаміном за результатами хіміко-токсикологічних досліджень / С. В. Баюрка // Клінічна фармація. – 2011. – Т. 15, № 1. – С. 17-20.
 4. Баюрка С. В. Ізолювання деяких антидепресантів з біологічного матеріалу за допомогою хлороформу / С. В. Баюрка, С. А. Карпушина // Вісник фармації. – 2010. – № 2 (62). – С. 53-55.
 5. Баюрка С. В. Розробка методів ідентифікації та кількісного визначення пароксетину, придатних для хіміко-токсикологічного аналізу / С. В. Баюрка, С. А. Карпушина, А. М. Семенов // Український біофармацевтичний журнал. – 2012. – № 1-2 (18-19). – С. 104-108.
 6. Вергейчик Т. Х. Токсикологическая химия / Т. Х. Вергейчик. – М.: МЕДпресс-информ, 2009. – 400 с.
 7. Элленхорн М. Дж. Медицинская токсикология: Диагностика и лечение отравлений у человека: [в 2 т. : Пер. с англ. / М. Дж. Элленхорн]. – М.: Медицина, 2003. – Т. 1: 1048 с.; Т. 2: 1044 с.
 8. Bateman N. D. Antidepressants: Poisonous substances / N. D. Bateman. – Amsterdam: Elsevier, 2007. – P. 587-589.
 9. Castro A. High-throughput on-line solid-phase extraction – liquid chromatography – tandem mass spectrometry method for the simultaneous analysis of 14 antidepressants and their metabolites in plasma / A. Castro, M. d. M. R. Fernandez, M. Laloup [et al.] // J.Chromatogr. A. – 2007. – 1160, № 1. – P. 3-12.
 10. Clark's analysis of Drugs and Poisons: Third edition [Електронний ресурс] / Laurent Y. Galichet. – 80 Min / 700 MB. – Pharmaceutical Press, 2005. – 1 електрон. опт. диск (CD-ROM); 12 см. – Систем. вимоги: Pentium; 128 Mb RAM; CD-ROM Windows XP / Vista. – Назва з титул. екрану.
 11. Isbister G. K. Relative toxicity of selective serotonin reuptake inhibitors (SSRIs) in overdose / G. K. Isbister, S. J. Bowe, A. Dawson et al. // J. Toxicol. Clin. Toxicol. – 2004. – № 42. – P. 277-285.
 12. Jönsson A. Fatal intoxications in a Swedish forensic autopsy material during 1992–2002 / A. Jönsson, P. Holmgren, J. Ahlner // Forens. sci. Int. – 2004. – Vol. 143. – P. 53-59.
 13. Leis H. J. Improved sample preparation for the quantitative analysis of paroxetine in human plasma by stable isotope dilution ion chemical ionisation gas chromatography-mass spectrometry / H. J. Leis, W. Windischhofer, G. Fauler // J. Chrom. B. – 2002. – 779. – P. 353-357.
 14. Mandrioli R. Determination of the antidepressant paroxetine and its three main metabolites in human plasma by liquid chromatography with fluorescence detection / R. Mandrioli, L. Mercolini, A. Ferranti [et al.] // Anal. chim. acta. – 2007. – 591. – P. 141-147.
 15. Poisoning & Drug Overdose. Fourth Edition / Ed. K.R. Olson. – Zange Medical Books, McGraw-Hill, 2004. – P. 88-93.
 16. Randall C. Baselt. Disposition of Toxic Drugs and Chemicals in Man / C. Baselt Randall. – California, Foster City: Chemical Toxicology Institute, 2000. – P. 476-478.
 17. Segura M. Synthesis of the major metabolites of Paroxetine / M. Segura, L. Roura, R. de la Torre [et al.] // Bioorg. Chem. – 2003. – № 31. – P. 248-258.
 18. Shinozuka T. Solid-phase extraction and analysis of 20 antidepressant drugs in human plasma by LC/MS with SSI method / T. Shinozuka, M. Terada, E. Tanaka // Forens. sci. Int. – 2006. – Vol. 162. – P. 108-112.
 19. Thieme D. Improved screening capabilities in forensic toxicology by application of liquid chromatography – tandem mass spectrometry / D. Thieme, H. Sachs // Anal. chim. acta. – 2003. – Vol. 492. – P. 171-186.
 20. Zhu Z. High performance liquid chromatography – mass spectrometry method for the determination of paroxetine in human plasma / Z. Zhu, L. Neirinck // J. Chrom. B. – 2002. – Vol. 780. – P. 295-300.

УДК 615.065:54.061/.062:547.712.22:001.8

С. В. Баюрка, Л. И. Рыбалка

**РАЗРАБОТКА МЕТОДА ИЗОЛИРОВАНИЯ ПАРОКСЕТИНА
ИЗ БИОЛОГИЧЕСКОГО МАТЕРИАЛА С ПОМОЩЬЮ ХЛОРОФОРМА**

Установлена разрешающая способность по отношению к пароксетину метода изолирования, основанного на использовании хлороформа в качестве элюента токсического вещества из гомогенизированной биологической ткани, который позволил выделить $23,5 \pm 2,6$ % указанного антидепрессанта.

Ключевые слова: антидепрессанты, пароксетин, биологический материал, тонкослойная хроматография, цветные реакции, УФ-спектрофотометрия.

UDC 615.065:54.061/.062:547.712.22:001.8

S. V. Baiurka, L. I. Rybalka

**DEVELOPMENT OF THE ISOLATION METHOD OF PAROXETINE
FROM THE BIOLOGICAL MATERIAL BY MEANS OF CHLOROFORM**

Capacity in relation to paroxetine of the isolation method based on application of chloroform as an eluate of the toxic substance from the homogenized biological tissue has been determined. The method allowed to separate $23,5 \pm 2,6$ % of the antidepressant.

Key words: antidepressants, paroxetine, biological material, thin layer chromatography, color reactions, UV spectrophotometry.

Адреса для листування:
61168 м. Харків, вул. Блюхера 4.
Кафедра токсикологічної хімії НФаУ.

Надійшла до редакції:
20.11.2012

**ПРАВИЛА ПІДГОТОВКИ МАТЕРІАЛІВ ДО ПУБЛІКАЦІЇ В ЖУРНАЛІ
«УКРАЇНСЬКИЙ БІОФАРМАЦЕВТИЧНИЙ ЖУРНАЛ»**

1. До розгляду приймаються оригінальні та інші види статей (до 10–11 сторінок), присвячені біофармацевтичним дослідженням лікарських препаратів, експериментальній фармакології, біохімії, фармакогнозії та фармхімії. Перевага в опублікуванні надається статтям, які містять дані щодо використання результатів біологічних, біохімічних, фармакологічних і біофармацевтичних досліджень.
2. Текст статті друкується кеглем № 14 через 1,5 інтервали на аркуші формату А4 (ширина полів: зліва — 3 см, справа — 1 см, зверху та знизу — по 2 см) і починається з таких даних: індекс УДК, ініціали та прізвища всіх авторів (рівняти по лівому краю), назва організації (курсів, рівняти по лівому краю), в яких виконана робота (якщо авторів декілька, відомості про кожного подаються окремими рядками), назва статті (жирним шрифтом, рівняти по лівому краю), анотація укр. мовою (по центру: АНОТАЦІЯ; з абзацу: текст анотації; з абзацу: Ключові слова: перелік ключових слів (понять) у кількості 3–8. Далі з абзацу (через пропущений рядок) починається текст статті.
3. Автори повинні дотримуватись загального плану побудови статті і виділяти обов'язкові структурні елементи:
 - 3.1. Постановка проблеми у загальному вигляді, актуальність теми та її зв'язок із важливими науковими або практичними питаннями.
 - 3.2. Аналіз останніх досліджень і публікацій, в яких започатковано вирішення даної проблеми і на які спирається автор.
 - 3.3. Виділення не вирішених раніше частин загальної проблеми, якій присвячена стаття.
 - 3.4. Формулювання цілей (завдання) статті.
 - 3.5. Викладення основного матеріалу дослідження (методів та об'єктів) з обґрунтуванням отриманих результатів.
 - 3.6. Висновки з проведеного дослідження та перспективи подальшого розвитку даного напрямку.
 - 3.7. Перелік використаних джерел інформації, розташованих за алфавітом (спочатку — роботи вітчизняних авторів, потім — зарубіжних). Цитовані джерела позначаються у тексті цифрами (у квадратних дужках). Джерел інформації має бути не менше п'яти; оформлення — за останніми вимогами ВАК.
4. Стаття супроводжується трьома анотаціями: українською мовою (на початку статті), російською та англійською мовами (після статті). Анотації повинні містити: індекс УДК, ініціали та прізвища всіх авторів, назву статті, ключові слова. Оформлення анотацій:

УДК...
Инициалы и фамилия авторов
НАЗВАНІЕ СТАТТІ
АННОТАЦІЯ
Текст (с абзаца)...
Ключевые слова:

UDC...
L.P. Dorokhova
DIRECTIONS OF THE.....
RESUME
The view the constant....
Key words: ...

5. Формули сполук подаються окремими файлами у форматі Corel Draw (версія не пізніше 11); діаграми та рисунки — у форматі Excel або Corel Draw (версія не пізніше 11); рисунки у вигляді фотографій можуть бути представлені файлами TIFF 300–600 dpi Gray Scale (256 градацій сірого), JPG не менше 1 Мб. Ширина графічного матеріалу повинна бути розміром 5,5 см, 11,5 см або 17,4 см.
6. У статтях повинна використовуватись система одиниць СІ.
7. Таблиці повинні мати нумерацію і заголовок. Інформація, наведена у таблицях і на рисунках, не повинна дублюватися.
8. Усі матеріали подаються до редакції у двох друківаних екземплярах та на електронному носії. Один екземпляр друкується так, як передбачено автором розташування всього графічного і текстового матеріалу. Другий екземпляр статті підписується всіма.
9. Стаття супроводжується експертним висновком, рецензією та направленням від організації (для авторів НФаУ — це розпорядження «До друку» за підписом відповідальної особи НФаУ).
10. До статті на окремому аркуші та в електронному вигляді додаються відомості про авторів, які містять: учене звання, учений ступінь; прізвище, ім'я та по батькові (повністю); місце роботи та посаду, яку обіймає автор; адресу для листування; номери телефонів і факсів, E-mail.
11. Редакція залишає за собою право редакційної правки статті.
12. Статті, відіслані авторам на виправлення, повинні бути повернені до редакції не пізніше, ніж через 10 днів після одержання. В авторській коректурі допускається виправлення лише помилок набору.
13. До друкованого варіанту статті (2 екз.) додається електронна копія мовою оригіналу й англійською мовою, на CD диску (або на іншому виді електронного носія) у форматі MS Word.
14. Статті приймаються відповідальним секретарем журналу Галузінською Л.В. за адресою: м. Харків, вул. Мельникова, 12, кафедра біохімії.
К. т. (057) 706-30-99, (067) 119-94-85. E-mail: azagayko@mail.ru, ljubvgaluzinskaja@rambler.ru.