

УДК 547.587.51:577.15/.17

СИНТЕЗ ТА АНТИМІКРОБНА ДІЯ 2-ІМІНО-5-ГІДРОКСИМЕТИЛ-8-МЕТИЛ-2Н-ПІРАНО[2,3-с]ПІРИДИН-3-(N-АРИЛ)КАРБОКСАМІДІВ

І.О.Журавель, С.М.Коваленко, В.П.Черних, В.В.Казмірчук*

Національний фармацевтичний університет
61002, м. Харків, вул. Пушкінська, 53. E-mail: press@ukrfa.kharkov.ua

*Науково-дослідний інститут мікробіології та імунології ім. І.І.Мечникова

Ключові слова: 2Н-пірано[2,3-с]піридин; піридоксаль; синтез; 7-азакумарини; біологічно активні речовини

Знайдені умови синтезу нового класу азакумаринів — 2-іміно-2Н-пірано[2,3-с]піридин-3-(N-арил)карбоксамідів та проведено аналіз спектральних властивостей одержаних сполук. За результатами мікробіологічних досліджень виявлені речовини з антимікробною та фунгіцидною активністю.

SYNTHESIS AND ANTIMICROBIAL ACTION OF 2-IMINO-5-HYDROXYMETHYL-8-METHYL-2H-PYRANO [2,3-c]PYRIDIN-3-(N-ARYL)CARBOXAMIDES

I.A.Zhuravel, S.N.Kovalenko, V.P.Chernykh, V.V.Kazmirchuk

We have found conditions of synthesis of new class azacoumarins — 2-imino-2H-pyrano [2,3-c]pyridin-3-(N-aryl) carboxamides. The analysis of spectral characteristics of the received compounds has been carried out. Substances with anti-microbial and fungicidal activity have been determined by results of microbiological researches.

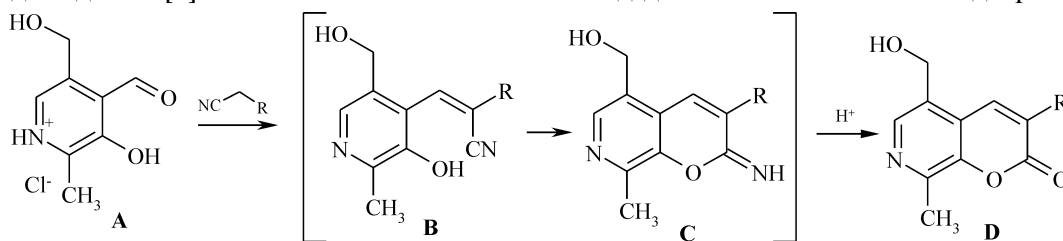
СИНТЕЗ И АНТИМИКРОБНОЕ ДЕЙСТВИЕ 2-ИМИНО-5-ГИДРОКСИМЕТИЛ-8-МЕТИЛ-2Н-ПИРАНО[2,3-с]ПИРИДИН-3-(N-АРИЛ)КАРБОКСАМИДОВ

И.А.Журавель, С.Н.Коваленко, В.П.Черных, В.В.Казмирчук

Найдены условия синтеза нового класса азакумаринов — 2-имино-2Н-пирано[2,3-с]пиридин-3-(N-арил)карбоксамидов и проведен анализ спектральных характеристик полученных соединений. По результатам микробиологических исследований определены вещества с антимикробной и фунгицидной активностью.

На протязі останніх років піридоксаль все частіше привертає увагу хіміків як багатofункціональний синтетичний реагент та у зв'язку з можливістю побудови на його основі модельних сполук для вивчення ряду ферментних систем. Використання піридоксалу в реакції Кньювенегеля дозволяє перейти до якісно нових сполук — гетерoаналогів широко відомого класу кумаринів — 7-азакумаринів або 2Н-пірано[2,3-с]піридин-2-онів. На сьогодні існують відомості лише про два десятки сполук зазначеного класу, але їх біологічна дія ще не досліджена [1].

Вперше 7-азакумарини на основі піридоксалу були одержані у 1970 році шляхом його взаємодії з арилоцтовими кислотами та естерами гліцину [2, 3]. Конденсацію здійснювали у середовищі етанолу, оцтового ангідриду, піридину чи сухого бензолу. Виходи реакцій становили 26-46%, що враховуючи багатостадійність синтезу вихідного реагента, робить таке перетворення неперепаративним. Вруфoла зі співробітниками [4] запропонував методику взаємодії піридоксалу (А) з ацетонітрилами в одну стадію у водному середовищі. Цей метод дозволив збільшити виходи реакції до 70-



R = CN, Ph, SO₂Ph, 4-NO₂Ph, 2-піридил, 2-тієніл, 2-бензотіазоліл

Схема 1

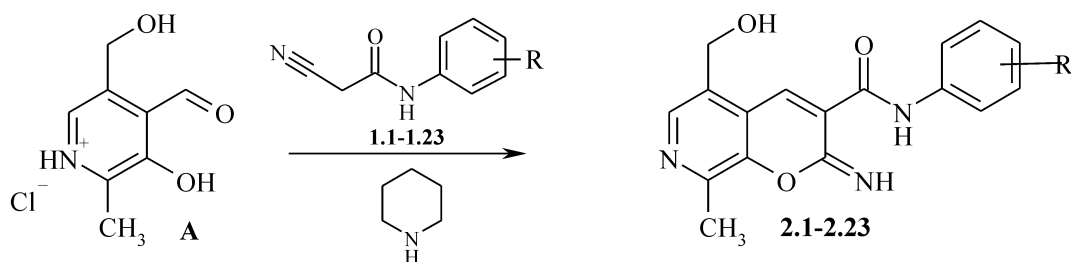


Схема 2

95% та одержати кінцеві продукти (D) задовільної чистоти без додаткового очищення. Однак авторам не вдалося виділити ні проміжні піридилакрилонітрили (B), ні 2-іміно-7-азакумарини (C) (схема 1).

Продовжуючи цикл наукових робіт кафедри органічної хімії НФаУ в галузі хімії кумаринів і зокрема їх 2-іміноаналогів [5-12], ми дослідили взаємодію піридоксалу гідрохлориду з заміщеними амідами ціанооцтової кислоти та знайшли умови синтезу 2-іміно-5-гідроксиметил-8-метил-2H-пірано[2,3-с]піридин-3-(N-арил)карбоксамідів, при яких гідроліз іміногрупи не відбувається. З метою пошуку біологічно активних сполук серед похідних вказаного ряду проведено вивчення антимікробної та фунгіцидної активності синтезованих речовин.

Конденсацію гідрохлориду 3-гідрокси-5-гідроксиметил-2-метил-4-формілпіридинію (A) із заміщеними ариламидами ціанооцтової кислоти (1.1-1.23) проводили в умовах реакції Кньюенагеля — при нагріванні в спиртовому середовищі в присутності піперидину (схема 2).

Встановлено, що в стандартних умовах реакції Кньюенагеля відбувається частковий, а в деяких випадках і повний гідроліз іміногрупи за рахунок HCl, що вивільняється в ході реакції. В результаті досліджень були знайдені найбільш придатні умови циклізації без подальшого гідролізу, а саме — проведення реакції в абсолютному метанолі при температурі 40-45°C з використанням подвійного надлишку піперидину. Саме така кількість каталізатора дозволяє переводити піридоксаль із сольової форми

Таблиця 1

2-Іміно-5-гідроксиметил-8-метил-2H-пірано[2,3-с]піридин-3-(N-арил)карбоксаміди

№ сполуки	R	Брутто-формула	М.м	Т.пл.	Вихід, %	N, %	
						Експ.	Розр.
2.1	H	C ₁₇ H ₁₅ N ₃ O ₃	309,33	230-31	76	13,53	13,58
2.2	2-F	C ₁₇ H ₁₄ FN ₃ O ₃	327,32	254-55	48	12,85	12,84
2.3	3-F	C ₁₇ H ₁₄ FN ₃ O ₃	327,32	213-14	52	12,86	12,84
2.4	2-Cl	C ₁₇ H ₁₄ ClN ₃ O ₃	343,77	240-41	43	12,25	12,22
2.5	3-Cl	C ₁₇ H ₁₄ ClN ₃ O ₃	343,77	245-47	59	12,27	12,22
2.6	4-Cl	C ₁₇ H ₁₄ ClN ₃ O ₃	343,77	255-56	64	12,25	12,22
2.7	4-OMe	C ₁₈ H ₁₇ N ₃ O ₄	339,35	218-20	59	12,31	12,38
2.8	3,5-диMe	C ₁₉ H ₁₉ N ₃ O ₃	337,38	246-47	78	12,40	12,45
2.9	3,4-диMe	C ₁₉ H ₁₉ N ₃ O ₃	337,38	232-33	81	12,41	12,45
2.10	3-CF ₃	C ₁₈ H ₁₄ F ₃ N ₃ O ₃	377,33	239	60	13,01	13,00
2.11	2-F-4-Me	C ₁₈ H ₁₆ FN ₃ O ₃	341,34	247-48	42	12,32	12,31
2.12	3-Cl-4-Me	C ₁₈ H ₁₆ ClN ₃ O ₃	357,80	256-57	57	11,80	11,74
2.13	3-Cl-4-OMe	C ₁₈ H ₁₆ ClN ₃ O ₄	373,80	258-60	70	11,20	11,24
2.14	4-COOMe	C ₁₉ H ₁₇ N ₃ O ₅	367,36	249-50	74	11,46	11,44
2.15	2,5-диCl	C ₁₇ H ₁₃ Cl ₂ N ₃ O ₃	378,22	244	65	11,09	11,11
2.16	2,4-диOMe	C ₁₉ H ₁₉ N ₃ O ₅	369,38	224	83	11,35	11,38
2.17	3,5-диOMe	C ₁₉ H ₁₉ N ₃ O ₅	369,38	295-97	79	11,36	11,38
2.18	2-Cl-4-F	C ₁₇ H ₁₃ ClFN ₃ O ₃	361,76	268-69	48	11,60	11,62
2.19	2,3-диCl	C ₁₇ H ₁₃ Cl ₂ N ₃ O ₃	378,22	283-84	51	11,12	11,11
2.20	2,4-диF	C ₁₇ H ₁₃ F ₂ N ₃ O ₃	345,31	225-26	50	12,15	12,17
2.21	2-Me	C ₁₈ H ₁₇ N ₃ O ₃	323,35	233-35	88	13,05	13,00
2.22	3,4-диCl	C ₁₇ H ₁₃ Cl ₂ N ₃ O ₃	378,22	269-71	76	11,12	11,11
2.23	3,4-диF	C ₁₇ H ₁₃ F ₂ N ₃ O ₃	345,31	251-52	63	12,18	12,17

Таблиця 2

ІЧ-спектри 2-іміно-5-гідроксиметил-8-метил-2Н-пірано[2,3-с]піридин-3-(N-арил)карбоксамідів

№ сполуки	ν N-H амід	ν N-H імід	ν C-H	ν C=O	ν C=N	ν C=C	ν C-O	Інші смуги
2.1	3300	3202	3000	1689	1634	1600, 1560	1227	1009, 760
2.2	3314	3196	2963	1691	1643	1620, 1560	1225	1011, 759
2.3	3323	3197	2967	1694	1635	1612, 1571, 1493	1228	1010, 772
2.4	3311	3194	2998	1688	1640	1595, 1548, 1443	1223	1011, 760
2.5	3312	3085	2963	1692	1639	1595, 1559, 1482	1228	1010, 775
2.6	3312	3220	2979	1692	1628	1603, 1560, 1491	1226	1008, 802
2.7	3334	3238	3009	1687	1632	1610, 1566, 1510	1242	1028, 812
2.8	3320	3230	3016	1686	1639	1611, 1579, 1449, 1357	1204	840
2.9	3428	3185	2922	1677	1630	1618, 1562, 1504	1206	
2.10	3340	3200	2932	1693	1642	1620, 1578, 1493, 1341	1229	1107
2.11	3339	3195	2941	1695	1640	1619, 1512	1227	1007
2.12	3400	3261	2963	1679	1638	1608, 1549, 1485	1247	1035, 930
2.13	3315	3235	2932	1687	1624	1603, 1501, 1443	1224	1066, 806
2.14	3338	3188	2884	1728	1643	1600, 1412, 1272	1223	1110, 770
2.15	3301	3038	2918	1677	1642	1580, 1534, 1412	1218	1018
2.16	3480	3162	2963	1683	1628	1610, 1552, 1500, 1419	1205	1136, 1037
2.17	3397	3232	2993	1688	1629	1608, 1572, 1460, 1341	1207	1158
2.18	3319	3199	2920	1689	1641	1552, 1484	1221	1011, 804
2.19	3316	3171	2893	1694	1650	1585, 1546	1221	1013, 776
2.20	3336	3216	2947	1690	1640	1611, 1564, 1502	1222	963
2.21	3302	3211	3051	1690	1632	1592, 1562, 1459	1223	1011, 759
2.22	3320	3200	2891	1693	1638	1602, 1548, 1476	1223	1007
2.23	3334	3180	2920	1694	1639	1619, 1516, 1420	1228	1008, 771

у рівновісну суміш моноаніонів напівацеталу та гідратної форми альдегіду, які є більш активними у конденсаціях із метиленактивними реагентами.

Одержані сполуки (2.1-2.23) — кристалічні речовини від білого до жовтуватого кольору з чіткими точками плавлення при нагріванні розчинні у спиртах, ДМФА, ацетонітрилі (табл. 1). Будову сполук доведено елементним аналізом, методами ІЧ- та ПМР-спектроскопії.

ІЧ-спектри 2-іміно-5-гідроксиметил-8-метил-2Н-пірано[2,3-с]піридин-3-(N-арил)карбоксамідів (табл. 2) характеризуються наявністю чітко виражених смуг валентних коливань ν N-H амідного фрагмента ($3400\text{--}3300\text{ см}^{-1}$) та значно уширених смуг коливань ν N-H імідної групи ($3238\text{--}3038\text{ см}^{-1}$) і коливань ν C-H в межах $3051\text{--}2884\text{ см}^{-1}$. Слід зазначити, що наведені смуги накладаються на розширену смугу коливань асоційованої гідроксильної групи. Інтенсивна смуга в межах $1728\text{--}1677\text{ см}^{-1}$ відповідає валентним коливанням ν C=O амідної групи. Коливання зв'язків ν C=N обумовлює смугу малої інтенсивності ($1650\text{--}1624\text{ см}^{-1}$), яка в більшості випадків накладається на смуги коливань ароматичних C=C зв'язків. Крім того, добре виражені коливання подвійних зв'язків ν C=C кумаринового циклу та ароматичного фрагмента

($1620\text{--}1272\text{ см}^{-1}$), а зв'язок ν C-O гідроксиметильної групи дає смугу сильної інтенсивності в межах $1247\text{--}1204\text{ см}^{-1}$.

У спектрах ПМР (^1H -ЯМР) синтезованих сполук (табл. 3) в області ароматичних протонів спостерігаються системи сигналів відповідної мультиплетності заміщеного ароматичного циклу, а також два синглетних сигнали, обумовлені наявністю протонів Н-4 та Н-6 азакумаринового циклу, причому протон Н-6 знаходиться в більш слабкому полі ($8.50\text{--}8.70\text{ м.д.}$) і є більш уширеним, ніж сигнал протону Н-4 ($8.20\text{--}8.28\text{ м.д.}$). У випадку о-заміщених похідних відбувається зсув сигналу Н-3' в більш слабке поле ($8.30\text{--}8.57$). В межах $9.34\text{--}9.53\text{ м.д.}$ та $12.38\text{--}13.22\text{ м.д.}$ спостерігаються синглетні сигнали протонів карбамідної групи (s, 1H, -NH-) та 2-іміногрупи (s, 1H, =NH). Слід зазначити, що останній є найбільш чутливим до зміни електронодонорності замісника в арильному кільці 3-N-R-карбамідної групи. Також характерними для похідних піридоксалу є дублетний сигнал метиленової групи ($4.63\text{--}4.73\text{ м.д.}$) та триплетний сигнал спиртового гідроксилу ($5.36\text{--}5.50\text{ м.д.}$).

Біологічна активність

З метою пошуку біологічно активних речовин в ряду похідних 7-азакумарину співробітниками

Таблиця 3

¹H-ЯМР-спектри 2-іміно-5-гідроксиметил-8-метил-2Н-пірано[2,3-с]піридин-3-(N-арил)карбоксамідів

№ сполуки	s, 3H, CH ₃	d, 2H, -CH ₂ -	t, 1H, OH	Ароматичні протони	s, 1H, H-4	s, 1H, H-6	s, 1H, -NH-	s, 1H, =NH	Інші протони
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Хімічний зсув, σ, м.д.									
2.1	2,54	4,71	5,41	7,13 (dt, 1H, H-4) 7,39 (t, 2H, H-3) 7,64 (dd, 2H, H-2)	8,23	8,61	9,41	12,58	
2.2	2,52	4,63	5,38	7,20 (m, 3H) 8,38 (dt, 1H, H-3)	8,26	8,58	9,43	12,92	
2.3	2,54	4,73	5,41	6,95 (dt, 1H, H-5) 7,40 (m, 2H, H-4,6) 7,70 (d, 1H, H-2)	8,23	8,60	9,43	12,76	
2.4	2,54	4,73	5,45	7,14 (dt, 1H, H-4) 7,36 (dt, 1H, H-5) 7,53 (dd, 1H, H-6) 8,46 (dd, 1H, H-3)	8,28	8,69	9,50	12,97	
2.5	2,50	4,69	5,40	7,18 (td, 1H, H-6) 7,36 (t, 1H, H-5) 7,46 (d, 1H, H-4) 7,88 (s, 1H, H-2)	8,24	8,60	9,42	12,70	
2.6	2,25	4,70	5,48	7,40 (d, 2H, H-2,6) 7,67 (d, 2H, H-3,5)	8,26	8,58	9,45	12,68	
2.7	2,48	4,67	5,47	6,90 (d, 2H, H-2,6) 7,57 (d, 2H, H-3,5)	8,20	8,53	9,40	12,45	3,70 (s, 3H, OCH ₃)
2.8	2,54	4,70	5,50	6,74 (s, 1H, H-4) 7,29 (s, 2H, H-2,6)	8,26	8,58	9,53	12,58	2,26 (s, 6H, диСН ₃)
2.9	2,53	4,70	5,39	7,12 (d, 1H, H-6) 7,39 (s, 1H, H-2) 7,44 (d, 1H, H-5)	8,25	8,61	9,43	12,46	2,21 (s, 6H, диСН ₃)
2.10	2,52	4,68	5,42	7,46 (d, 1H, H-6) 7,59 (t, 1H, H-5) 7,77 (d, 1H, H-4) 8,18 (s, 1H, H-2)	8,22	8,61	9,45	12,84	
2.11	2,54	4,67	5,36	7,20 (s, 1H, H-3) 7,25 (d, 1H, H-5) 7,63 (d, 1H, H-6)	8,24	8,59	9,37	12,60	2,13 (s, 3H, CH ₃)
2.12	2,50	4,71	5,40	7,31 (d, 1H, H-5) 7,39 (dd, 1H, H-6) 7,89 (s, 1H, H-2)	8,23	8,59	9,40	12,62	2,28 (s, 3H, CH ₃)
2.13	2,50	4,70	5,39	7,13 (d, 1H, H-5) 7,46 (dd, 1H, H-6) 7,86 (d, 1H, H-2)	8,21	8,56	9,38	12,51	3,83 (s, 3H, OCH ₃)
2.14	2,53	4,73	5,42	7,80 (d, 2H, H-2,6) 7,97 (d, 2H, H-3,5)	8,25	8,60	9,47	12,90	3,84 (s, 3H, OCH ₃)
2.15	2,49	4,68	5,47	7,20 (dd, 1H, H-4) 7,53 (d, 1H, H-3) 8,58 (d, 1H, H-2)	8,23	8,67	9,50	13,22	
2.16	2,52	4,70	5,49	6,50 (dd, 1H, H-5) 6,62 (d, 1H, H-3) 8,31 (d, 1H, H-6)	8,22	8,61	9,46	12,59	3,74 (s, 3H, OCH ₃); 3,84 (s, 3H, OCH ₃)
2.17	2,48	4,70	5,36	6,27 (d, 1H, H-4) 6,86 (d, 2H, H-2,6)	8,22	8,70	9,34	12,48	3,72 (s, 6H, диОСН ₃)
2.18	2,50	4,70	5,37	7,25 (dt, 1H, H-5) 7,48 (dd, 1H, H-6) 8,43 (q, 1H, H-3)	8,21	8,68	9,47	12,94	
2.19	2,47	4,72	5,40	7,39 (d, 2H, H-4,6) 8,44 (t, 1H, H-5)	8,24	8,68	9,50	13,12	

Продовження табл. 3.

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
2.20	2,46	4,72	5,41	7,10 (t, 1H, H-6) 7,33 (dt, 1H, H-5) 8,38 (td, 1H, H-3)	8,25	8,67	9,48	12,91	
2.21	2,48	4,73	5,37	7,07 (d, 1H, H-3) 7,21 (dt, 2H, H-4,5) 8,17 (d, 1H, H-6)	8,24	8,68	9,45	12,38	2,28 (s, 3H, CH ₃)
2.22	2,50	4,68	5,40	7,54 (dd, 1H, H-6) 7,58 (s, 1H, H-2) 8,06 (d, 1H, H-5)	8,22	8,69	9,39	12,74	
2.23	2,50	4,71	5,40	7,34 (s, 1H, H-2) 7,42 (t, 1H, H-6) 7,88 (dq, 1H, H-5)	8,22	8,58	9,42	12,71	

лабораторії антимікробних засобів Науково-дослідного інституту мікробіології та імунології ім. І.І.Мечникова було проведено вивчення антимікробної та фунгіцидної дії синтезованих сполук.

У ході досліджень встановлено, що ряд похідних 2-іміно-5-гідроксиметил-8-метил-2Н-пірано[2,3-с]піридин-3-(N-арил)карбоксамідів виявляє антимікробну активність відносно грампозитивних (*Staphylococcus aureus* ATCC 25923, *Bacillus anthracoides* ATCC 1312) та грамнегативних (*Escherichia coli* ATCC 25922, *Pseudomonas aeruginosa* ATCC 27853) мікроорганізмів. Проведений скринінг показав, що в концентраціях 12,5-25 мкг/мл сполуки 1.1 і 1.7 проявляють бактеріостатичну дію у відношенні *Escherichia coli*, а сполуки 1.5, 1.6 — *Bacillus anthracoides*. Похідні 7-азакумарин-3-N-арилкарбоксамідів із атомами галогену в арильному фрагменті карбамідної групи (1.3-1.5) в концентраціях 12,5 мкг/мл проявили фунгіцидну активність у відношенні *Candida albicans* ATCC 885-653.

Експериментальна частина

Спектри ¹H-ЯМР синтезованих речовин записані на приладі "Varian WXR-400" (робоча частота 200 MHz) в DMSO-D₆, внутрішній стандарт — ТМС. ІЧ-спектри вимірювали на спектрофотометрі "Specord M80" в таблетках КВг. ЕСП знято на спектрофотометрі "Specord M40" у пропанолі-2.

Загальна методика синтезу ариламідів ціанооцтової кислоти (1.1-1.23)

До 0,1 Моль вихідного ариламіну додають 0,2-0,3 Моль етилового естеру ціанооцтової кислоти і кип'ятять протягом 1-2 год. Після охолодження додають 20 мл етанолу і відокремлюють осад, що утворився. Осад промивають на фільтрі етанолом та діетиловим етером, висушують. Продукт реакції використовують у синтезі без додаткового очищення. При отриманні сполук 1.3 та 1.20 для

утворення осаду реакційну суміш упарюють протягом 10-20 хв при 100°C.

Загальна методика синтезу 2-іміно-5-гідроксиметил-8-метил-2Н-пірано[2,3-с]піридин-3-(N-арил)карбоксамідів (2.1-2.23)

Суміш 0,05 Моль відповідного заміщеного аміду ціанооцтової кислоти (1.1-1.23) та 0,05 Моль піридоксалу гідрохлориду (А) розчиняють у 20 мл абсолютного метанолу при нагріванні. До теплої розчину (40-45°C) по краплях додають 0,1 Моль (подвійний надлишок) очищеного піперидину. Реакційну масу витримують при постійному перемішуванні при цій температурі на протязі 20 хв. Осад, що утворився, відфільтровують, промивають метанолом, кристалізують із придатного розчинника.

Антимікробну активність синтезованих сполук вивчали методом двократних серійних розведень в рідкому та твердому поживному середовищі [13]. Речовини розчиняли у ДМФА, для культивування мікроорганізмів використовували бульон Хоттінгера (рН 7,2-7,4). Мікробне навантаження на 1 мл поживного середовища становило $5 \cdot 10^5$ мікробних одиниць. Для культивування грибів роду *Candida* використовували середовище Сабуро з мікробним навантаженням $2 \cdot 10^5$ мікробних одиниць.

Висновки

1. Запропоновано методику та здійснено синтез 23 сполук ряду 2-іміно-5-гідроксиметил-8-метил-2Н-пірано[2,3-с]піридин-3-(N-арил)карбоксамідів і за допомогою методів ІЧ- та ПМР-спектроскопії доведено їх будову.

2. Проведено мікробіологічний скринінг синтезованих сполук у відношенні ряду грампозитивних та грамнегативних мікроорганізмів. Речовини даного класу виявили антимікробну та фунгіцидну активність.

Література

1. Журавель І.А., Карасев А.А., Коваленко С.Н., Черных В.П. *Избранные методы синтеза и модификации гетероциклов.* — М.: IBS PRESS, 2003. — Т. 2. — С. 159-192.
2. Korytnyk W., Ahrens H. // *J. Heterocycl. Chem.* — 1970, №5. — P. 1013-1017.
3. Moffett R.B. // *J. Org. Chem.* — 1970. — Vol. 35, №11. — P. 3596-3600.
4. Brufola G., Fringuelli F., Piematti O., Pizzo F. // *Heterocycles.* — 1997. — Vol. 45, №9. — P. 1715-1721.
5. Kovalenko S.N., Baumer V.N., Rusanova S. V., Chernykh V.P. // *Z. Kristallogr.* — 1999. — Vol. 214. — P. 580-583.

6. *Билов І.Є., Коваленко С.М., Черних В.П. // Вісник фармації. — 1998. — №2. — С. 10-15.*
7. *Зубков В.А., Коваленко С.Н., Черных В.П., Ивков С.М. // ХГС. — 1994. — №6. — С. 760-766.*
8. *Коваленко С.М., Былов И.Е., Белоконь Я.В., Черных В.П. // ХГС. — 2000. — №9. — С. 1175-1181.*
9. *Коваленко С.Н., Васильев М.В., Сорокина И.В. и др. // ХГС. — 1998. — №12. — С. 1664-1667.*
10. *Коваленко С.Н., Зубков В.А., Черных В.П. и др. // ХГС. — 1996. — Т. 32, №2. — С. 186-192.*
11. *Коваленко С.Н., Сытник К.М., Никитченко В.М. и др. // ХГС. — 1999. — №2. — С. 90-193.*
12. *Коваленко С.Н., Черных В.П., Шкарлат А.Е. и др. // ХГС. — 1998. — №7. — С. 916-920.*
13. *Ведьмина Е.А., Фурер Н.М. Многотомное руководство по микробиологии, клинике и эпидемиологии инфекционных болезней. — М.: Медицина, 1964. — Т. 4. — С. 602-605.*

Надійшла до редакції 06.09.2002 р.