

М. Я. Головенко, В. Б. Ларіонов, І. П. Валіводзь, Н. О. Жукова

## Механізми реакцій метаболізму етокозепаму в гомогенатах печінки щурів

Фізико-хімічний інститут ім. О.В. Богатського НАН України, м. Одеса

**Ключові слова:** етокозепам, метаболізм, *in vitro*.

7-бром-5-феніл-3-етокси-1,2-дигідро-3Н-1,4-бенздіазепін-2-он (етоксозепам) є перспективним представником можливих лікарських засобів із болетамуючим ефектом. З метою вивчення можливих напрямів метаболізму <sup>14</sup>С-етоксозепаму в умовах *in vitro* та встановлення ефективності цих процесів визначено зміну концентрації сполуки та окремих її метаболітів у гомогенатах печінки щурів. Препаративною тонкошаровою радіохроматографією встановлено факт елімінації ізотопної мітки (алкоксильний радикал), ефективність процесу становила 37,1±11,7% від загальної максимальної швидкості біотрансформації ліпофільних метаболітів. Запропонована можлива схема метаболізму через утворення інтермедіату, гідроксильованого за положенням 3 гетерокольця.

### Механизмы реакций метаболизма эткозоцепама в гомогенатах печени крыс

Н. Я. Головенко, В. Б. Ларионов, И. П. Валиводзь, Н. А. Жукова

7-бром-5-фенил-3-этокси-1,2-дигидро-3Н-1,4-бенздиазепин-2-он (этокозоцепама) является перспективным представителем возможных лекарственных средств с анальгетической активностью. С целью изучения возможных направлений метаболизма <sup>14</sup>С-этокозоцепама в условиях *in vitro* и установления эффективности этих процессов было изучено изменение концентраций соединения и его метаболитов в гомогенатах печени крыс. Препаративной тонкослойной радиохроматографией установлен факт элиминации изотопной метки (алкоксильный радикал), эффективность процесса составляла 37,1±11,7% от общей максимальной скорости биотрансформации липофильных метаболитов. Предложена возможная схема метаболизма через образование интермедиа, гидроксильованного по положению 3 гетерокольца.

**Ключевые слова:** эткозоцепама, метаболизм, *in vitro*.

Запорожский медицинский журнал. – 2015. – №4 (91). – С. 100–104

### The metabolism reactions mechanisms of 3-ethoxozepam in rat liver homogenates

N. Ya. Golovenko, V. B. Larionov, I. P. Valivodz, N. A. Zhukova

7-bromo-5-phenyl-3-ethoxy-1,2-dihydro-3Н-1,4-benzodiazepine-2-on (ethoxozepam) is one of promising possible drugs with analgesic activity.

The aim of the work was studying of <sup>14</sup>C-ethoxozepam possible metabolism pathways *in vitro* and estimating their efficacy in rat liver homogenate.

**Methods and results.** Using preparative thin-layer radiochromatography the fact of radioisotope label (in alcoxy group) elimination from molecule had been found.

**Conclusions.** The process intensity is in range 37,1±11,7% of the total maximal biotransformation of lipophilic metabolites. The possible metabolism scheme, through intermediate, hydroxylated in the heteroring 3 position, been suggested.

**Key words:** Ethoxazepam, Metabolism, *In Vitro*.

Zaporozhye medical journal 2015; №4 (91): 100–104

Різноманіття клінічних форм психоневротичних порушень і профілактичних напрямів потребує наявності лікарських засобів достатньо широкої дії, у зв'язку з чим дослідження нових нейротропних сполук здійснюють серед похідних бенздіазепіну, що володіють гіпнотичними, седативними властивостями, а також використовують як анкіолітики, протисудомні речовини та м'язові релаксанти [1].

В останній час особлива увага науковців прикута до низки сполук, що становлять собою 3-заміщені 1,2-дигідро-3Н-1,4-бенздіазепін-2-они. Серед них виявлені високоефективні не тільки психотропні, але й анальгетичні засоби. З хімічної точки зору серед 3-заміщених похідних 1,4-бенздіазепіну можуть бути 3-гідрокси-, 3-алкокси та 3-ацилокси-1,2-дигідро-3Н-1,4-бенздіазепін-2-они, тобто етери та естери 3-гідрокси-1,2-дигідро-3Н-1,4-бенздіазепін-2-онів, які є цікавими об'єктами дослідження медичної хімії психотропних агентів як для вивчення зв'язку «структура – активність», так і для виявлення специфіки поведінки цих сполук в організмі як попередників ліків.

Метаболічні перетворення 3-гідрокси- та 3-ацилокси-1,2-дигідро-3Н-1,4-бенздіазепін-2-онів є добре вивченими. Серед першої групи сполук є широко поширеними такі

препарати, як оксазепам, лоразепам і темазепам. Крім того, більшість незаміщених по третьому положенні препаратів основним метаболітом мають відповідні 3-гідроксипохідні. Основним шляхом їх метаболізму є кон'югація з глюкуроною кислотою.

Представником естера 3-гідрокси-1,2-дигідро-3Н-1,4-бенздіазепін-2-онів є нещодавно розроблений у Фізико-хімічному інституті ім. О.В. Богатського НАН України новий снодійний препарат левана, що вміщує залишок бурштинової кислоти у третьому положенні молекули [2]. Його метаболізм в організмі каталізується неспецифічними естеразами з утворенням 3-гідроксиметаболіту.

Також як один із перспективних майбутніх лікарських засобів привертає до себе увагу етер – (7-бром-5-феніл-3-етокси-1,2-дигідро-3Н-1,4-бенздіазепін-2-он), у фармакологічному спектрі якого присутній значний болетамуючий ефект [3]. Він отримав попередню назву етокозепам. При виконанні фармакокінетичних досліджень *in vivo* встановили, що у біологічних зразках вміст вихідної сполуки становить 55–80% від загального вмісту радіоактивного матеріалу [1], а це свідчить про значний метаболізм, який впливає на процес його розподілу й елімінації.



### Мета роботи

Вивчення можливих напрямів і механізмів метаболізму  $^{14}\text{C}$ -етоксозепаму в умовах *in vitro*.

### Матеріали та методи дослідження

Досліди виконали на білих безпорідних щурах-самцях (160–180 г), яких утримували згідно з міжнародними та національними біоетичними рекомендаціями на стандартній лабораторній дієті при природному світловому циклі з вільним доступом до води та депривацією їжі за 12 годин до початку експерименту. В експерименті використано  $^{14}\text{C}$ -етоксозепам, синтез (синтон  $^{14}\text{C}$ -етанол), питома радіоактивність і радіохроматографічна чистота якого описані раніше [5].

Шлях і механізм реакції метаболізму  $^{14}\text{C}$ -етоксозепаму (при кінцевій концентрації  $80 \text{ мкг/см}^3$  ( $0,22 \text{ мкмоль/см}^3$ )) виконали в умовах *in vitro* з використанням гомогенату печінки. Щурів піддавали цервікальній дислокації, вилучали печінку та промивали її від залишків крові у холодному буферному розчині Хенкса (у ммоль/дм<sup>3</sup>: NaCl – 58,5; KCl – 74,5;  $\text{KH}_2\text{PO}_4$  – 136,0;  $\text{Na}_2\text{HPO}_4$  – 0,34;  $\text{CaCl}_2$  – 111,0;  $\text{MgCl}_2$  – 0,9; глюкоза – 180,0) та готували гомогенат (1:5, маса органа: об'єм, см<sup>3</sup>) на холодному розчині Хенкса. У центрифужні пробірки поміщали  $0,8 \text{ см}^3$  гомогенату,  $0,2 \text{ см}^3$  стокового розчину  $^{14}\text{C}$ -етоксозепаму ( $3,0 \text{ мг}$  сполук у  $7,5 \text{ см}^3$  розчину Хенкса, стабілізатор суспензії твін-80) і  $0,02 \text{ см}^3$  розчину NADPH (донора електронів редокс-ланцюга мікросом), кінцева концентрація якого становила  $1 \text{ нМ}$ . Суміш інкубували при  $37^\circ\text{C}$  у аеробних умовах. Через певні проміжки часу після початку реакції (1, 2, 4, 6, 8 год) у окремих зразках (4 шт.) реакцію завершували додаванням хлороформу та екстрагували ліпофільні речовини (тричі по  $2 \text{ см}^3$  хлороформу), поєднуючи органічні екстракти кожної проби окремо. Концентрацію вихідної сполуки та її метаболітів визначали методами двофазної екстракції та препаративної тонкошарової радіохроматографії [2]. Хлороформні екстракти наносили на хроматографічні пластини Sorbfil на відстані  $5 \text{ см}$  від краю та хроматографували спочатку у зворотному напрямі в тетрахлорметані для видалення жирів, ліпідів, пігментів та інших коекстрактивних речовин, а потім у прямому, у системі хлороформ:бензол:гексан:метанол (15:25:5:1), використовуючи як речовини-«свідки» німічену вихідну сполуку ( $R_f=0,53$ ) та її 3-гідрокси похідне ( $R_f=0,39$ ). Після хроматографування пластину проявляли під УФ-світлом, розрізали на зони, розміщували у флакони для рідинної сцинтиляційної фотометрії та заливали ксилольно-спиртовим сцинтилятором. Уміст радіоактивних сполук у пробах визначали на рідинному сцинтиляційному фотометрі TRI CARB Canberra PACKARD 2700. У водній фазі, що залишилась, визначали вміст загальних гідрофільних метаболітів.

Точкову швидкість реакції визначали як абсолютну зміну концентрації у пробах протягом часу інкубації ( $v_i = \frac{C_i - C_0}{\Delta t}$ ).

Дані опрацювали за допомогою статистичного пакета програми Microsoft Excel. Показники ліпофільності, площі

полярної поверхні, часткової орбітальної електронегативності розраховували із використанням програми MedChem Designer(TM) version 2.0.0.34 (2011–2012 Simulations Plus, Inc, free demo).

### Результати та їх обговорення

На відміну від левани, що має лабільну естерну групу (-COO-), етерний зв'язок (-O-) у молекулі етоксозепаму є значно стабільнішим, але алкоксильний замісник значно підвищує ліпофільність молекули та робить її більш спорідненою як субстрату до ферментів метаболізму ксенобіотиків гепатоцитів. З огляду на вищевідзначене, локалізація  $^{14}\text{C}$  мітки в алкоксизаміснику обрана для визначення можливості перебігу процесу окислювального dealкілювання етоксозепаму.

При інкубації зразка  $^{14}\text{C}$ -етоксозепаму в гомогенатах печінки спостерігається поступове накопичення вмісту гідрофільних радіоактивних сполук як кінцевих метаболітів його біотрансформації (табл. 1).

Таблиця 1

**Зміна концентрації гідрофільних і ліпофільних (експериментальні та теоретично розраховані значення) метаболітів  $^{14}\text{C}$ -етоксозепаму протягом часу інкубації в гомогенаті печінки, ( $M \pm m$ ,  $n=4$ )**

Час, год	Гідрофільні	Ліпофільні (експ.)		Ліпофільні (теор.)	
		мкмоль/см <sup>3</sup>	%	мкмоль/см <sup>3</sup>	%
0	-	25,5±0,58	100	25,5±0,58	100
1	0,9±0,2	16,4±3,9	64,2±5,4	24,5±5,8	96,3±22,7
2	4,3±0,7	18,3±3,0	72,0±2,1	21,2±3,4	83,3±13,4
4	5,6±0,4	15,8±1,1	62,2±4,7	19,8±1,3	77,9±4,9
6	5,9±0,8	16,6±2,3	65,3±3,9	19,6±2,7	76,8±10,3
8	6,2±0,2	15,9±0,6	62,5±3,6	19,3±0,8	75,8±2,5

Утім припущення, що радіоактивна мітка залишається в молекулі вихідної сполуки, не є реальним, оскільки протягом часу інкубації спостерігається різниця між показниками, тобто визначеною експериментально та теоретично розрахованою (з матеріального балансу загальної кількості радіоактивності). Відзначене підтверджує, що процес елімінації радіоактивної мітки з молекули етоксозепаму відбувається. Поряд з тим відносний склад ліпофільних метаболітів (рис. 1) зберігається постійним і представлений здебільшого незмінним етоксозепамом (від 70 до 90% від загальної кількості сполук, що екстрагуються хлороформом) протягом усього часу інкубації.

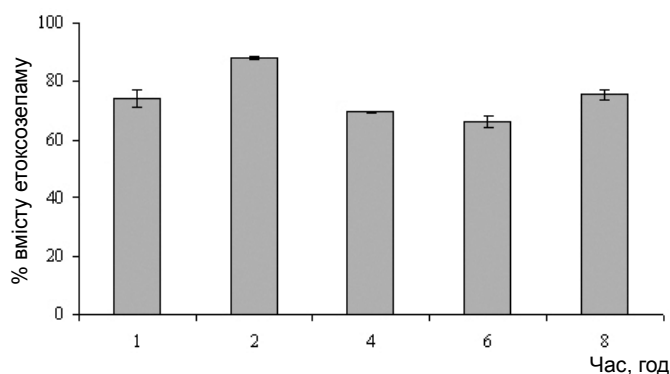


Рис. 1. Відсотковий вміст вихідної сполуки від суми ліпофільних метаболітів протягом часу інкубації  $^{14}\text{C}$ -етоксозепаму в гомогенаті печінки, ( $M \pm m$ ,  $n=4$ ).

Порівняння показників кількості ліпофільних метаболітів (включення до біотрансформації) та накопичення кінцевих гідрофільних метаболітів (утворення водорозчинних продуктів, що не випарюються) дає можливість оцінити ефективність реакції деалкілювання етоксозепаму. Під час аналізу даних зміни швидкості утворення гідрофільних метаболітів і конвертації ліпофільних (табл. 2) встановили, що швидкості їхніх перетворень зменшуються експоненційно протягом часу інкубації внаслідок, імовірно, вичерпання відновлювальних еквівалентів (NADPH) у реакційному середовищі й інактивації власне ензимних систем. Щодо останнього фактора, то його підтверджує близьке значення константи гальмування цих процесів (розраховане як кут нахилу точкової швидкості у напівлогарифмічних координатах,  $\ln(V)$  (y),  $t(x)$ ). Користуючись даними максимальної швидкості процесів окислення ліпофільних метаболітів та утворення гідрофільних (як відрізок, що відсікається на осі ординат у зазначених координатах,  $\ln(V_{\max})$ ), ми розрахували теоретичну кількість продуктів у концентраційно-залежних реакціях ( $V_{\max}/k_{\text{гальм.}}$ ). Цей показник становив  $260 \pm 57$  і  $413 \pm 92$  мкмоль  $(\text{см}^3 \cdot \text{мг} \cdot \text{протеїну})^{-1}$  для утворення гідрофільних і ліпофільних метаболітів відповідно.

Таблиця 2

**Зміна швидкостей (мкмоль\* $(\text{см}^3 \cdot \text{год} \cdot \text{мг} \cdot \text{білка})^{-1}$ ) утворення гідрофільних і конвертації ліпофільних метаболітів  $^{14}\text{C}$ -етоксозепаму протягом часу інкубації в гомогенаті печінки, ( $M \pm m$ ,  $n=4$ )**

Час, год	Гідрофільні	Ліпофільні (експ.)
0	-	-
1	15 $\pm$ 4	140 $\pm$ 35
2	33 $\pm$ 6	55 $\pm$ 10
4	22 $\pm$ 2	37 $\pm$ 4
6	15 $\pm$ 2	23 $\pm$ 4
8	12 $\pm$ 1	18 $\pm$ 2
Максимальна швидкість, $V_{\max}^*$		
	44,1 $\pm$ 6,9	77,7 $\pm$ 12,3
Константа гальмування, $k_{\text{гальм.}}$ , год $^{-1}$		
	0,170 $\pm$ 0,03	0,188 $\pm$ 0,03
Теоретична кількість продуктів конвертації, Q, мкмоль* $(\text{см}^3 \cdot \text{мг} \cdot \text{протеїну})^{-1}$		
	260 $\pm$ 57	413 $\pm$ 92

Отже, різниця в кількості гідрофільних і ліпофільних метаболітів є суттєвою і становить  $153 \pm 34$  мкмоль\* $(\text{см}^3 \cdot \text{мг} \cdot \text{протеїну})^{-1}$ , тобто 37,1 $\pm$ 11,7% загальної максимальної швидкості біотрансформації ліпофільних метаболітів.

Таблиця 3

### Фізико-хімічні властивості структурно близьких похідних 1,4-бенздіазепіну

Структура	Ліпофільність, logP	Молекулярна маса	Кількість атомів, що здатні утворювати водневі зв'язки	Загальна кількість електроннодонорних атомів (O та N)	Площа полярної поверхні, PSA, Å $^2$
<p>Феназепам</p>	3,296	349,6	1	3	41,46
<p>3-гідроксифеназепам</p>	2,694	365,6	2	4	61,69
<p>Етоксозепам</p>	3,005	359,2	1	4	50,69

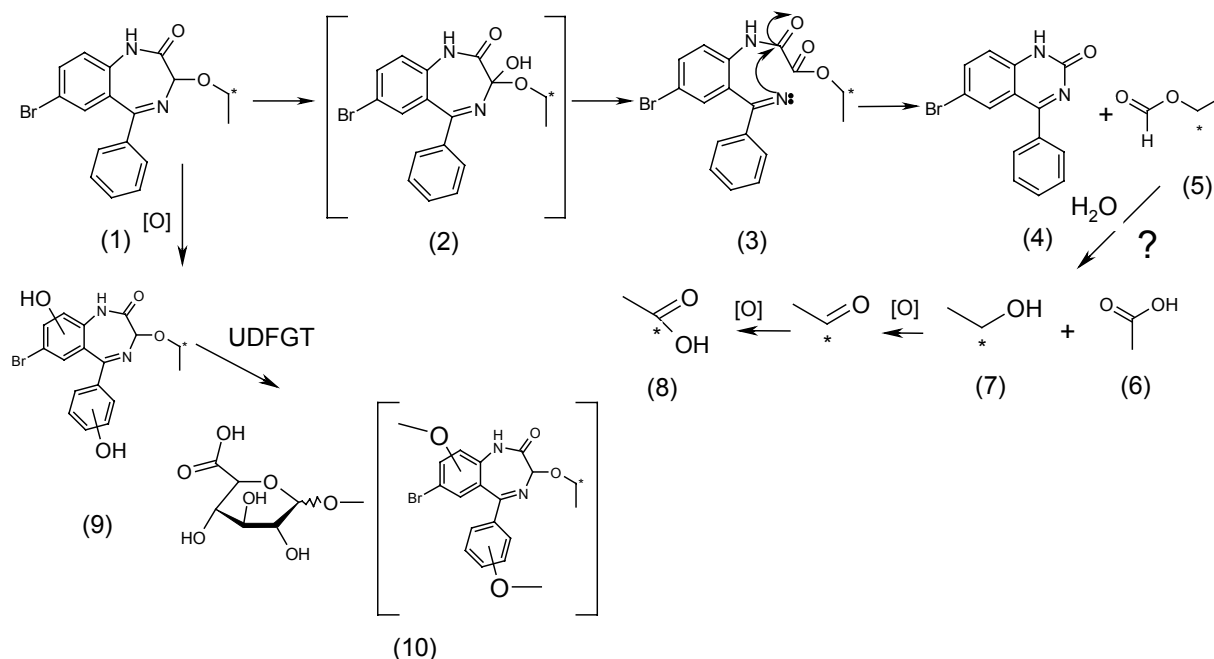


Рис. 2. Можлива схема елімінації радіоактивної мітки з молекули етоксозепаму та утворення водорозчинних радіоактивних метаболітів (UDFGT – уридиндифосфат глюкуронілтрансфераза).

Дані та аналіз молекулярної структури етоксозепаму свідчать про С3-деалкілювання як можливий напрям його метаболічної трансформації. Можливість відзначеного процесу доведена нами на підставі розрахованих (програма MedChem Designer(TM) version 2.0.0.34) показників часткової орбітальної електронегативності (partial equalization of orbital electronegativity, PEOE) на атомах вуглецю бенздіазепінів, що можуть бути потенційними центрами для взаємодії з активним центром монооксигенази [7]. Так, окислення метиленової групи (С3 гідроксилування) є одним із переважних напрямів метаболізму ліпофільного феназепаму [1], атом вуглецю якого має невисоке значення PEOE (табл. 3) та є більш доступним для приєднання активної форми кисню. Водночас подальше ферментативне перетворення 3-гідроксифеназепаму, що утворюється (звуження семи-членного гетероциклу до шестичленного), є незначним, бо для нього притаманним є кон'югація з глюкуроновою кислотою. Молекула етоксозепаму має відповідні (менші) показники PEOE на атомах вуглецю С1 і С2 алкоксильного радикала (0,056 і 0,025 од. відповідно), на підставі цього припускаємо наступну схему (рис. 2) його ферментативного усунення (елімінацію радіоактивної мітки). На користь цього шляху також вказують близькі значення ліпофільності, однакова кількість атомів у молекулах феназепаму й етоксозепаму, що здатні утворювати водневі зв'язки та близькі значення загальної площі полярної поверхні як міра полярності молекули та оцінка її гідрофільності (табл. 3). Він включає утворення гідроксильованого інтермедіату за положенням 3 із подальшою редукцією гетероциклу та утворенням хіназолінону.

Як показали раніше [8], утворення хіназолін-2-ону з близького за структурою ацетилоксипохідного (7-хлор-5-феніл-3-ацетилокси-1,2-дигідро-3Н-1,4-бенздіазепін-2-он) перебігає

лише через утворення 3-гідроксипохідного (оксазепам). За аналогією до цього редукція кільця в молекулі етоксозепаму (1) може бути пояснена запропонованою схемою (рис. 2) з утворенням зазначеного 3-гідроксильованого інтермедіату (2), розкриттям циклу (3) та утворенням хіназолін-2-онової структури (4). Етилформіат (5), що утворюється, в умовах експерименту легко піддається гідролізу і надалі окисленню (завдяки аеробним умовам інкубації), внаслідок чого зменшується кількість радіоактивного матеріалу, що реєструється на хроматограмах. Низка метаболітів, що виникають при цьому, включають як летючий  $^{14}\text{C}$ -етанол (7) (зменшення вмісту ізотопної мітки у реакційному середовищі), так і продукт його кінцевого окислення –  $^{14}\text{C}$ -ацетат (8) (нелетюча сполука, що збільшує кількість сумарної радіоактивності гідрофільної фази). Можна очікувати, що в умовах *in vivo* інтенсивність цього процесу буде більшою за визначену в умовах експерименту внаслідок високої інтенсивності метаболічних реакцій у неушкоджених гепатоцитах. Іншою групою водорозчинних метаболітів є глюкуроніди (10), які утворюються через гідроксильовані по ароматиці похідні  $^{14}\text{C}$ -етоксозепаму (9) без елімінації ізотопної мітки. Повне кількісне оцінювання ефективності цього процесу можливе лише при застосуванні радіоактивних аналогів етоксозепаму, що мічені в положеннях 3 та 2 (для збереження ізотопної мітки у хіназолін-2-оному кільці) гетерокільця для детекції метаболітів.

#### Висновки

1.  $^{14}\text{C}$ -етоксозепам в умовах *in vitro* піддається метаболізму, результатом якого є елімінація алкоксильного радикала з положення 3 гетерокільця. У відзначених умовах розрахована ефективність цього процесу становить  $37,1 \pm 11,7\%$  від загальної максимальної швидкості біотрансформації ліпофільних метаболітів.

2. Швидкості перетворення ліпофільних сполук і накопичення гідрофільних метаболітів у реакційному середовищі зменшуються експоненційно протягом часу інкубації внаслідок вичерпання відновлювальних еквівалентів (NADH) та інактивації власне ензимних систем. Виходячи з цього, слід очікувати більшої інтенсивності елімінації ізотопної мітки з молекули етоксоzepаму в умовах *in vivo*.

3. Близькі значення розрахованих величин часткової орбітальної електронегативності (PEOE) для етоксоzepаму та феназепаму й інші їхні фізико-хімічні параметри (площа полярної поверхні, ліпофільність) дають змогу запропонувати схему метаболізму етоксоzepаму, відповідно до якої очікуваним є О-дезалкілювання в гідрофобній порожнині CYP450 через утворення інтермедіату, гідроксильованого за положенням 3 гетерокільця.

### Список літератури

1. Богатский А.В. Транквилизаторы (1,4-бенздиазепины и родственные структуры) / А.В. Богатский, С.А. Андронати, Н.Я. Головенко. – К. : Наукова думка, 1980. – 276 с.
  2. Головенко М.Я. Фармакологічні властивості препарату «Левана ІС» / М.Я. Головенко, В.Б. Ларіонов, В.І. Павловський // Вісник психіатрії та психофармакології. – 2009. – №2(16). – С. 70–73.
  3. Кравченко И.А. Фармакологическая активность новых производных 1,4-бенздиазепина / И.А. Кравченко, И.Н. Радаева, Н.А. Жукова // Український науково-медичний молодіжний журнал. – 2011. – №4. – С. 60–62.
  4. Жукова Н.О. Фармакокінетичний профіль та метаболізм 14С-етоксоzepаму в організмі мишей після внутрішньовенного введення / Н.О. Жукова, М.Я. Головенко, В.Б. Ларіонов // Клінічна фармація. – 2012. – Т. 16. – №4. – С. 32–38.
  5. Синтез 14С-етоксоzepаму та визначення його основних фізико-хімічних та радіологічних показників / В.І. Павловський, К.О. Семенішина, В.Б. Ларіонов, Н.О. Жукова // Фармацевтичний журнал. – 2012. – №2. – С. 43–49.
  6. Головенко Н.Я. Определение транквилизаторов 1,4-бенздиазепинового ряда и их метаболитов в биологических средах / Н.Я. Головенко, В.Г. Зинковский // Химико-фармацевтический журнал. – 1978. – Т. 12. – №1. – С. 3–14.
  7. Todeschini R. Molecular Descriptors for Chemoinformatics / R. Todeschini, V. Consonni. – John Wiley & Sons, 2009. – Vol. 41(2 Volume Set). – 1257 p.
  8. Участие редокс-цепи микросом печени крыс в сужении кольца 1,4-бенздиазепинов / А.В. Богатский, Н.Я. Головенко, С.А. Андронати и др. // Докл. Академии наук СССР. – 1978. – №1. – Т. 234. – С. 215–218.
- ### References
1. Bogatskij, A.V., Andronati, S. A., & Golovenko, N. Ya. (1980). *Trankvilizatory (1,4-benzdiazepiny i rodstvennye struktury) [Tranquilizers (1,4-benzdiazepines and relative structures)]* Kyiv: Naukova Dumka. [in Ukrainian].
  2. Holovenko, M. Ya., Larionov, V. B., & Pavlovskiy, V. I. (2009). *Farmakologichni vlastyvoli preparatu «Levana IS» [Pharmacological properties of drug “Levana IC”]*. *Visnyk psykhiiatrii ta psykhofarmakoterapii*, 2(16), 70–73. [in Ukrainian].
  3. Kravchenko, I. A., Radaeva, I. N., & Zhukova, N. A. (2011). *Farmakologicheskaya aktivnost' novykh proizvodnykh 1,4-benzdiazepina [Pharmacological activity of new 1,4-benzdiazepine derivatives.]* *Ukrainskyi naukovo-medychnyi molodizhnyi zhurnal*, 4, 60–62. [in Ukrainian].
  4. Zhukova, N. O., Holovenko, M. Ya., & Larionov, V. B. (2012). *Farmakokinetychnyi profil ta metabolizm 14S-etoksozepamu v orhanizmi myshei pislia vnutrishnovennoho vvedennia [Pharmacological profile and metabolism of 14C-ethoxazepam in mice after intravenous administration]* *Klinichna farmatsiia*, 16(4), 32–38. [in Ukrainian].
  5. Pavlovskiy, V. I., Semenishina, K. O., Larionov, V. B., & Zhukova, N. O. (2012). *Syntezy <sup>14</sup>C-etoksozepamu ta vyznachennia yoho osnovnykh fizyko-khimichnykh ta radiolohichnykh pokaznykiv [<sup>14</sup>C-Ethoxazepam synthesis and determination of its main physico-chemical and radiological parameters]*. *Farmatsevtichnyi zhurnal*, 2, 43–49. [in Ukrainian].
  6. Golovenko, N. Ya., Zin'kovskij, V. G. (1978). *Opreделение trankvilizatorov 1,4-benzdiazepinonovogo ryada i ikh metabolitov v biologicheskikh sredakh [Determination of 1,4-benzdiazepine derivatives and their metabolites in biologic medium]* *Khimiko-farmatsevticheskij zhurnal*, 12(1), 3–14. [in Russian].
  7. Todeschini, R., & Consonni, V. (2009) *Molecular Descriptors for Chemoinformatics. (Vol. 41 (2 Volume Set))*. John Wiley & Sons.
  8. Bogatskij, A. V., Golovenko, N. Ya., Andronati, S. A., Kolomojchenko, G. Yu., & Zhilina, Z.I. (1978). *Uchastie redoks-cepti mikrosom pecheni krysa v suzhenii kol'ca 1,4-benzdiazepinov [Participating of rat liver microsome redox-chain in reduction of the ring of 1,4-benzdiazepines]*. *Doklady Akademii nauk SSSR*, 1(234), 215–218. [in Russian].

### Відомості про авторів:

Головенко М. Я., д. біол. н., професор, зав. відділу фізико-хімічної фармакології, Фізико-хімічний інститут ім. О.В. Богатського НАН України, академік НАМН України.

Ларіонов В. Б., к. біол. н., науковий співробітник відділу фізико-хімічної фармакології, Фізико-хімічний інститут ім. О. В. Богатського НАН України, E-mail: lvb\_78@ukr.net.

Валіводзь І. П., аспірант, Фізико-хімічний інститут ім. О. В. Богатського НАН України.

Жукова Н. О., аспірант, Фізико-хімічний інститут ім. О. В. Богатського НАН України.

### Сведения об авторах:

Головенко Н. Я., д. биол. н., профессор, зав. отделом физико-химической фармакологии, Физико-химический институт им. А. В. Богатского НАН Украины, академик НАМН Украины.

Ларионов В. Б., к. биол. н., научный сотрудник отдела физико-химической фармакологии, Физико-химический институт им. А. В. Богатского НАН Украины, E-mail: lvb\_78@ukr.net.

Валиводзь И. П., аспирант, Физико-химический институт им. А. В. Богатского НАН Украины.

Жукова Н. А., аспирант, Физико-химический институт им. А. В. Богатского НАН Украины.

### Information about authors:

Golovenko N. Ya., PhD, MD., DSci., Academician of Ukrainian National Academy of Medical Science, Professor, Head of the Department of Physics-Chemical Institute of NAS of Ukraine.

Larionov V. B., MD., PhD, Physics-Chemical Institute of NAS of Ukraine, E-mail: lvb\_78@ukr.net.

Valivodz I. P., postgraduate student, Physics-Chemical Institute of NAS of Ukraine.

Zhukova N. A., postgraduate student, Physics-Chemical Institute of NAS of Ukraine.

Поступила в редакцію 18.06.2015 г.