



Д. Г. Іванченко

Синтез, фізико-хімічні та біологічні властивості 1,8-дизаміщених теоброміну. IV. 8-R-тіопохідні 1-п-метилбензилтеоброміну

Запорізький державний медичний університет

Ключові слова: ксантин, органічний синтез, ПМР-спектроскопія, гострої токсичності тести, діуретики, антибактеріальні засоби, протигрибкові засоби.

Проблема пошуку біологічно активних сполук серед похідних ксантину є актуальною та перспективною. З метою пошуку нових біологічно активних сполук серед похідних ксантину синтезували неописані у фаховій літературі 8-R-тіопохідні 1-п-метилбензилтеоброміну. Нагрівання 1-п-метилбензил-8-тіотеоброміну з 2-бромо-4'-хлороацетофеноном у середовищі водного спирта призводить до утворення 1-п-метилбензил-8-[2-(4-хлорофеніл)-2-оксоетил]тіотеоброміну. Взаємодія 8-тіотеоброміну з метиловим естером хлороцтової кислоти призвела до утворення метилового естера (1-п-метилбензилтеобромін-8-іл)тіоцтової кислоти. Структуру синтезованих сполук однозначно довели методом ПМР-спектроскопії. Вивчили гостру токсичність, діуретичну та протимікробну активність. Встановлено пріоритети для наступного пошуку біологічно активних сполук у ряді похідних ксантину.

Синтез, физико-химические и биологические свойства 1,8-дизамещенных теобромина. IV. 8-R-тиопроизводные 1-п-метилбензилтеобромина

Д. Г. Иванченко

Проблема поиска биологически активных соединений среди производных ксантина актуальна и перспективна. С целью поиска новых биологически активных соединений среди производных ксантина синтезировали не описанные в специализированной литературе 8-R-тиопроизводные 1-п-метилбензилтеобромина. Нагревание 1-п-метилбензил-8-тиотеобромина с 2-бром-4'-хлороацетофеноном в водно-спиртовой среде ведёт к образованию 1-п-метилбензил-8-[2-(4-хлорфенил)-2-оксоэтил]тиотеобромина. Взаимодействие 8-тиотеобромина с метиловым эфиром хлоруксусной кислоты привело к образованию метилового эфира (1-п-метилбензилтеобромин-8-ил)тиоуксусной кислоты. Структура синтезированных соединений однозначно доказана методом ПМР-спектроскопии. Изучена острая токсичность, диуретическая и противомикробная активность. Установлены приоритеты для дальнейшего поиска биологически активных соединений в ряду производных ксантина.

Ключевые слова: ксантин, органический синтез, ПМР-спектроскопия, острой токсичности тесты, диуретики, антибактериальные средства, противогрибковые средства.

Актуальные вопросы фармацевтической и медицинской науки и практики. – 2015. – № 3 (19). – С. 4–8

Synthesis, physical-chemical and biological properties of 1,8-disubstituted of theobromine. IV. 8-R-thioderivatives of 1-*p*-methylbenzyltheobronine

D. G. Ivanchenko

The problem of biologically active compounds searching amidst xanthine derivatives is a crucial one and is an issue for long-term investigation.

Aim. In order to search for new biologically active compounds among xanthine derivatives, 8-R-thioderivatives of 1-*p*-methylbenzyltheobronine, undescribed earlier have been synthesized.

Methods and results. Heating of 1-*p*-methylbenzyl-8-thiotheobromine with 2-bromo-4'-chloroacetophenone in aqueous ethanol leads to the formation of 1-*p*-methylbenzyl-8-[2-(4-chlorophenyl)-2-oxoethyl]thiotheobromine. Interaction of 8-thiotheobromine with chloroacetic acid methyl ester has lead to formation of (1-*p*-methylbenzyltheobromine-8-yl)thioacetic acid methyl ester. Structure of synthesized compounds has been definitely proved by NMR-spectroscopy. The acute toxicity, diuretic and antimicrobial activities of the obtained compounds have been explored.

Conclusion. Priorities for further search of biologically active compounds in a range of xanthine derivatives have been set out.

Key words: Xanthine, Organic Synthesis, NMR Spectroscopy, Acute Toxicity Tests, Diuretics, Antibacterial, Antifungal Agents.

Current issues in pharmacy and medicine: science and practice 2015; № 3 (19): 4–8

Оскільки раніше [1–5] встановили, що похідні ксантину, котрі містять атом сульфуру в положенні 8 або у бічному ланцюзі в положенні 7, виявляють різнобічну фармакологічну дію, продовжили дослідження з пошуку біологічно активних речовин (БАР) на основі 8-тіопохідних 1-п-метилбензилтеоброміну.

Мета роботи

Розробка оригінальних методів синтезу, що неописані у фаховій літературі, 8-тіопохідних 1-п-метилбензилтеоброміну – потенційних біоактивних сполук, вивчення їхніх фізико-хімічних і біологічних властивостей.

Матеріали і методи дослідження

Температуру плавлення визначали відкритим капілярним способом на приладі ПТП(М). Елементний аналіз виконали на приладі Elementar Vario L cube, ПМР-спектри зняті на спектрометрі Bruker SF-200 (робоча частота –200 МГц, розчинник ДМСО, внутрішній стандарт – ТМС). Дані елементного аналізу відповідають розрахованим.

Аналітичні дані синтезованих сполук наведені в таблицях 1, 2.

Синтез 1-п-метилбензил-8-R-тіотеобромінів (2–5).

Таблиця 1
Фізико-хімічні характеристики синтезованих сполук

Сполука	$T_{\text{плав}}, ^\circ\text{C}$	Емпірична формула	Вихід, %
2	145–146	$\text{C}_{23}\text{H}_{24}\text{N}_4\text{O}_2\text{S}$	85,5
3	157–158	$\text{C}_{22}\text{H}_{21}\text{ClN}_4\text{O}_2\text{S}$	86,2
4	161–162	$\text{C}_{22}\text{H}_{21}\text{ClN}_4\text{O}_2\text{S}$	77,1
5	192–193	$\text{C}_{23}\text{H}_{21}\text{ClN}_4\text{O}_3\text{S}$	74,6

Суміш 1,58 г (5 ммоль) 1-*n*-метилбензил-8-тіотеоброміну (1) [6], 6 ммоль відповідного бензилхлориду чи 2-бромо-4'-хлороацетофенону, 20 мл води, 20 мл етанолу кип'ятили 10–15 хв, охолоджували, осад, що утворився, відфільтрували, промили водним ізопропіловим спиртом (2–4), ефіром (5) та перекристалізували із водного діоксану (2–4), водного ДМФА (5).

Синтез і фізико-хімічні властивості метилового естера (1-*n*-метилбензилтеобромін-8-іл)тіооцтової кислоти (6) описали в роботі [6].

Молекулярні дескриптори розраховували за допомогою комп'ютерних програм ALOGPS і DRAGON. Біологічні властивості синтезованих сполук – за допомогою GUSAR та ACD/Percepta Platform.

Вивчення антибактеріальної та протигрибкової активності синтезованих речовин виконали на кафедрі мікробіології, вірусології та імунології Запорізького державного медичного університету під керівництвом д. мед. н., доцента О. М. Камишного. Для дослідження застосовано стандартні тест-штами: *Escherichia coli* ATCC 25922, *Staphylococcus aureus* ATCC 25923, *Pseudomonas aeruginosa* ATCC 27853, *Candida albicans* ATCC 885–653. Усі тест-штами отримали з баклабора-

торії ДУ «Запорізький обласний лабораторний Центр держсанепідслужби України». Чутливість мікроорганізмів до новосинтезованих перспективних проти-мікробних сполук визначали відповідно до методичних рекомендацій [7]. Під час досліджень готували ряд дворазових серійних розведень препарату у бульйоні Мюллер-Хінтона в об'ємі 1 мл, після чого додавали у кожну пробірку по 0,1 мл мікробної зависі (106 КУО/мл).

Визначали мінімальну інгібуючу концентрацію (МІК). Як розчинник сполук використовували диметилсульфоксид. Вихідні розчини доводили до концентрації 1 мг/мл. Додатково здійснений контроль поживних середовищ і розчинника за допомогою загальноприйнятих методик.

Гостру токсичність і діуретичну активність синтезованих речовин вивчали на кафедрі фармакотерапії Національного фармацевтичного університету під керівництвом професора Б. А. Самури.

Гостру токсичність синтезованих сполук вивчили за методом Кербера [8] у досліді на білих мишах вагою 18–24 г.

Вивчення діуретичної дії сполук, що отримали, виконали за методом Берхіна [9]. Синтезовані сполуки вводили внутрішньочеревинно в дозі 1/20 ЛД₅₀ у вигляді 3–5% тонкої водної суспензії, стабілізованої твіном-80 за 30 хв до водного навантаження. Як еталон порівняння використовували гідрохлортіазид у дозі 25 мг/кг.

Дані з біологічної дії 8-тіопохідних 1-*n*-метилбензилтеобромінів наведені в таблиці 3.

Результати та їх обговорення

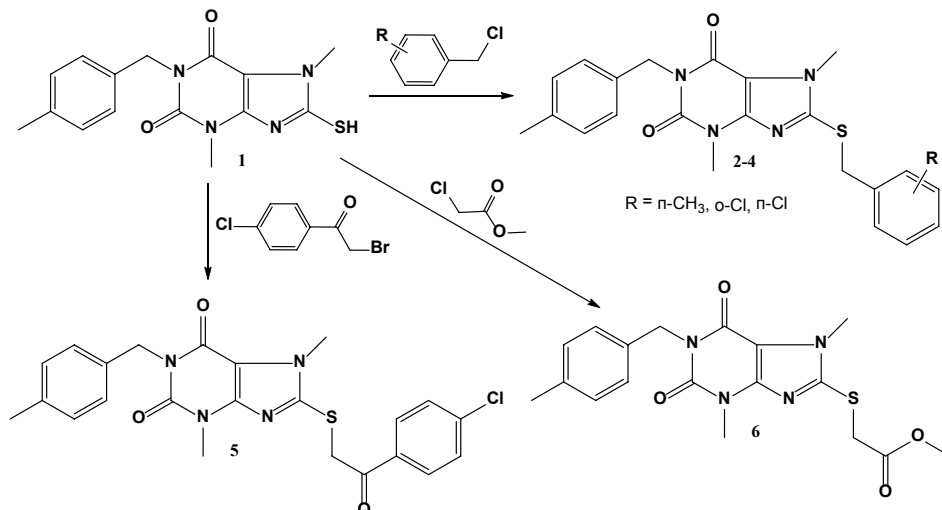
Реакція 1-*n*-метилбензил-8-тіотеоброміну (1) з бензилхлоридами у водно-спиртовому розчині NaOH призводить до утворення відповідних 8-бензилтіозаміщених 1-*n*-метилбензилтеоброміну (2–4) (схема 1).

Таблиця 2

Величини хімічного зсуву в ПМР-спектрах 8-тіопохідних 1-*n*-метилбензилтеоброміну

Сполука	δ-шкала, м.ч.				
	CH _{аром}	N ¹ CH ₂	SCH ₂	NCH ₃ (с, 3H)	Інші сигнали
2	7,30–7,07 (м, 8H)	4,98 (с, 2H)	4,45 (с, 2H)	3,68; 3,45	2,26–2,24 (д, 6H) – CH ₃
3	7,56–7,47 (кв, 2H); 7,33–7,07 (м, 6H)	4,98 (с, 2H)	4,57 (с, 2H)	3,67; 3,46	2,24 (с, 3H) – CH ₃
4	7,46–7,35 (кв, 4H) 7,18–7,07 (кв, 4H)	4,97 (с, 2H)	4,49 (с, 2H)	3,68; 3,44	2,24 (с, 3H) – CH ₃
5	8,06–8,03 (д, 2H); 7,64–7,61 (д, 2H); 7,18–7,07 (д д, 4H)	4,98 (с, 2H)	4,92 (с, 2H)	3,82	2,25 (с, 3H) – CH ₃

Схема 1



Таблиця 3
Біологічна активність синтезованих сполук

Сполука	LD ₅₀ (M±m), мг/кг	Діуретична активність		МІК, мкг/мл			
		в мл за 4 год	В % до контролю	E. coli	S. aureus	P. aeruginosa	C. albicans
2	330,5±14,6	4,90±0,44	166,7	100	100	100	100
3	326,8±16,9	4,84±0,28	164,6	100	100	100	100
4	306,2±13,1	3,94±0,25	134,0	200	100	100	100
5	750,6±28,1	5,13±0,34	174,5	100	100	100	100
6	530,1±22,8	3,27±0,22	111,2	100	100	100	100
Гіпотіазид	–	4,72±0,16	169,8	–	–	–	–
Ампіцилін	–	–	–	12,5	50	25	–
Ністатин	–	–	–	200	100	100	50

Взаємодією вихідного 8-тіотеоброміну (2) з 2-бромо-4'-хлороацетофеноном у середовищі водного спирта в присутності еквімолярної кількості натрій гідроксиду синтезовано 1-*n*-метилбензил-8-[2-(4-хлорофеніл)-2-оксоетил]тіотеобромін (5) (схема 1). Реакція 1-*n*-метилбензил-8-тіотеоброміну (2) з метиловим естером хлороцтової кислоти призводить до утворення метилового естера (1-*n*-метилбензилтеобромін-8-іл) тіоцтової кислоти (6) [6].

Будова синтезованих 1-*n*-метилбензил-8-тіотеобромінів (2-5) підтверджена даними ПМР-спектроскопії (табл. 2). Як видно з таблиці 2, протони N⁷- та N³-метильних груп резонують у вигляді інтенсивних синглетів в інтервалі 3,82–3,67 м.ч. та 3,46–3,44 м.ч. відповідно. Синглет у дві протонні одиниці при 4,98–4,97 м.ч. свідчить про наявність N¹CH₂-групи. Слід відзначити, у спектрах тіопохідних 2–5 фіксуються сигнали ароматичних протонів у слабкому полі, що зумовлені наявністю двох ароматичних замісників

у вигляді мультиплету при 7,30–7,07 м.ч. (2), квартету та мультиплету в області 7,56–7,47 м.ч. і 7,33–7,07 м.ч. відповідно (3), двох квартетів при 7,46–7,35 м.ч. і 7,18–7,07 м.ч. (4), двох дублетів при 8,06–8,03 м.ч. і 7,64–7,61 м.ч. і дублету дублетів при 7,18–7,07 м.ч. (5). Наявність метиленової групи, котра зв'язана з атомом сульфуру, підтверджується інтенсивними синглетами в області 4,92–4,45 м.ч. У спектрах S-заміщених похідних теоброміну присутні сигнали протонів метильних замісників у пара-положенні бензильного залишку, які наведені в таблиці 2.

Здійснили розрахунки властивостей синтезованих сполук. Дані (табл. 4) свідчать: значення молекулярних дескрипторів усіх синтезованих сполук відповідають критеріям Гхоша (*Ghosh*) [10], що показує доцільність наступних досліджень.

Використання ACD/Percepta Platform дало змогу розрахувати абсорбційні характеристики, проникність через гематоенцефалічний бар'єр і встановити ймовірні транспортні форми крові синтезованих сполук. Так, передбачається, що синтезовані речовини стабільні у кислому середовищі (pH<2) та пасивно абсорбуються в тонкому кишечнику (табл. 5). Імовірна транспортна форма крові для всіх синтезованих сполук – ліпопротеїни. Дані (табл. 5) свідчать, що для всіх речовин, які одержали, характерна гарна проникність через гематоенцефалічний бар'єр.

Розраховували показник гострої токсичності для шурів і мишей за допомогою комп'ютерних програм GUSAR та ACD/Percepta Platform. За цим показником синтезовані речовини належать до IV класу токсичності (табл. 6).

Отже, дані показують доцільність наступних досліджень *in vitro* та *in vivo*.

Вивчення гострої токсичності *in vivo* засвідчило: синтезовані сполуки належать до IV класу токсичності (табл. 3). Серед одержаних речовин 1-*n*-метилбензил-8-(2-(4-хлорофеніл)-2-оксоетил)тіотеобромін (5) має найнижчий показник токсичності. Проаналізувавши дані, відзначили, що на показник LD₅₀ уведення метильної

Таблиця 4

Значення молекулярних дескрипторів синтезованих сполук

Сполука	M, Да	Кількість			LogP	TPSA, Å ²	Молекулярна рефракція, м ³ /моль
		Атомів	Донорів H ⁺	Акцепторів H ⁺			
2	421	54	0	3	4,50±0,72	87,12	121,021
3	441	51	0	3	4,74±0,64	87,12	120,784
4	441	51	0	3	4,73±0,65	87,12	120,784
5	469	53	0	4	4,29±0,61	104,19	126,224
6	388	47	0	4	2,36±0,55	113,42	102,371

Таблиця 5

Фармакологічні дескриптори синтезованих сполук

Сполука	Абсорбція		Транспорт білками крові		Проникність через гематоенцефалічний бар'єр		
	Pe, см/с	Ka, мін ⁻¹	PPB, %	LogK _a ^{HSA}	LogPS	LogPB	Log(PS*fu, мозок)
2	7,24·10 ⁻⁴	0,050	98,08	3,84	-1,1	0,43	-3,2
3	7,25·10 ⁻⁴	0,050	99,21	4,14	-1,1	0,10	-3,3
4	7,25·10 ⁻⁴	0,050	99,21	4,14	-1,1	0,10	-3,3
5	7,13·10 ⁻⁴	0,049	99,20	4,63	-1,1	-0,30	-2,9
6	7,54·10 ⁻⁴	0,052	74,13	3,60	-1,5	0,33	-2,5

Таблиця 6

Гостра токсичність синтезованих сполук *in silico*

Сполука	LD ₅₀ , мг/кг					
	пероральне введення		внутрішньочеревинне введення		внутрішньовенне введення	
	миші	щури	миші	щури	миші	щури
2	580,0	714,6	290,0	230,4	87,0	142,5
3	530,0	755,4	280,0	251,8	68,0	95,8
4	530,0	788,9	240,0	315,1	59,0	70,2
5	490,0	853,5	230,0	280,1	47,0	96,2
6	520,0	851,7	240,0	217,4	57,0	72,4

групи чи атома хлору в бензильний залишок при атомі сульфуру суттєво не впливає, а введення кетогрупи в структуру замісника призводить до різкого зменшення токсичності. Для остаточних висновків про вплив замісників на токсичність необхідно значно розширити хімічну бібліотеку.

Аналіз даних із діуретичної активності (табл. 3) показав, що на сечовидільну функцію нирок впливає характер і положення замісників бензильного залишку при атомі сульфуру. Так, уведення атома хлору в орто-положення (3) ароматичного замісника призводить до збільшення показника діурезу в порівнянні з *n*-хлоропохідним (4). Введення метильної групи в пара-положенні бензильного залишку (2) призводить до збільшення діуретичної активності в порівнянні з 1-*n*-метилбензил-8-*n*-хлоробензилтіотеоброміном (4). Найактивнішим діуретиком виявився 1-*n*-метилбензил-8-[2-(4-хлорофеніл)-2-оксоетил]тіотеобромін (5), активність якого вища за еталон порівняння (гіпотіазид).

Отже, пошук засобів діуретичної дії серед 8-тіопохідних теоброміну є перспективним.

Встановлено, що серед синтезованих 8-R-тіозаміщених 1-*n*-метилбензилтеоброміну перспективні сполуки з антибактеріальною активністю щодо *E. coli*, *S. aureus*, *P. aeruginosa* та *C. albicans* відсутні. Але дані, котрі отримали, в майбутньому використовуватимуться для створення QSAR-моделі.

Для остаточних висновків необхідно виконати додаткові дослідження. Робота в цьому напрямі триває.

Висновки

1. Розроблені доступні лабораторні методи синтезу 8-тіозаміщених 1-*n*-метилбензилтеоброміну, будова яких доведена даними елементного аналізу, ПМР-спектроскопії.

2. Розраховані молекулярні (LogP, TPSA, A) та фармакологічні (Pe, Ka, PPB, LogK_a^{HSA}, LogPS, LogPB, Log(PS*fu)) дескриптори для прогнозування властивостей одержаних речовин. Розраховано показник гострої токсичності.

3. Вивчена гостра токсичність, діуретична, протимікробна та протигрибкова дії синтезованих сполук, встановлені пріоритети для пошуку біологічно активних сполук.

Список літератури

- Design and synthesis of some new theophylline derivatives with bronchodilator and antibacterial activities / A.M. Hayallah, W.A. Elgaher, O.I. Salem, A.A.M.A. Alim // Arch. Pharm. Res. – 2011. – Vol. 34. – №1. – P. 3–21.
- Поиск активных соединений среди производных 2-[3-метил-1-этил-7-(диоксоетанил-3)ксантинил-8-тио]уксусной кислоты, влияющих на систему гемостаза / Ф.Х. Камилов, Г.А. Тимирханова, А.И. Самородова и др. // Фундаментальные исследования. – 2011. – №9. – С. 254–256.
- Синтез та вивчення антиоксидантної дії 8-R-тіо-7-п-хлоро-бензилтеофілінів / Л.В. Євсєєва, М.І. Романенко, Н.В. Крісанова, І.Ф. Беленічев // Вісник фармації. – 2009. – №3(59). – С. 3–6.
- Синтез і вивчення діуретичної дії похідних 7-β-гідрокси-γ-(4'-хлорофенокси)пропіл-3-метил-8-тіоксантину / О.Ю. Черчесова, М.І. Романенко, Б.А. Самура, А.В. Таран // Актуальні питання фармацевтичної і медичної науки та практики. – 2011. – Вип. 24. – №2. – С. 41–44.
- (3-Бензилксантиніл-8)метилтіоацетати: антиоксидантна дія в умовах модельованого нітрозуючого стресу in vitro / К.В. Александрова, І.Ф. Беленічев, Н.В. Бухтярова та ін. // Запорожський медичний журнал. – 2011. – Т. 13. – №5. – С. 137–139.
- Синтез та ПМР-спектроскопічне дослідження іліденгідрозидів теобромін-8-іл-тіоалканових кислот / М.І. Рома-

ненко, Д.Г. Іванченко, О.Б. Рябицький, О.О. Мартинюк // Вісник фармації. – 2011. – №3. – С. 33–39.

- Вивчення специфічної активності протимікробних лікарських засобів : методичні рекомендації / Ю.Л. Волянський, І.С. Гриценко, В.П. Ширококов та ін. – К. : ДФЦ МОЗ України, 2004. – 38 с.
- Гацура В.В. Методы первичного фармакологического исследования биологически активных веществ / В.В. Гацура. – М. : Медицина, 1974. – 144 с.
- Берхин Е.Б. Методы изучения действия новых химических соединений на функции почек / Е.Б. Берхин // Химико-фармацевтический журнал. – 1977. – Т. 11. – №5. – С. 3–11.
- Ghose A.K. A Knowledge-Based Approach in Designing Combinatorial or Medicinal Chemistry Libraries for Drug Discovery. 1. A Qualitative and Quantitative Characterization of Known Drug Databases / A.K. Ghose, V.N. Viswanadhan, J.J. Wendoloski // J. Comb. Chem. – 1999. – №1. – P. 55–68.

References

- Hayallah, A. M., Elgaher, W. A., Salem, O. I., & Alim, A. A. (2011). Design and synthesis of some new theophylline derivatives with bronchodilator and antibacterial activities. *Arch. Pharm. Res.*, 34(1), 3–21. doi: 10.1007/s12272-011-0101-8.
- Kamilov, F. CH., Timirkhanova, G. A., Samorodova, A. I., Murataev, D. Z., & Khaliullin, F. A. (2011). Poisk aktivnykh soedinenij sredi proizvodnykh 2-[3-metil-1-etil-7-(dioksoetani-3)ksantini-8-tio]uksusnoi kisloty,

- vliyayushchikh na sistemu gemostaza [The screening of active compounds in derivative 2-[3-methyl-1-ethyl-7-(dioxothietanil-3)xanthinil-8-thio]acetic acids affecting hemostasis]. *Fundamental'nye issledovaniya*, 9, 254–256. [in Russian].
3. Yevsieieva, L. V., Romanenko, M. I., Krisanova, N. V., & Bielenichev, I. F. (2009). Syntez ta vyvchennia antyoksydantnoi dii 8-R-tio-7-p-khloro-benzylteofiliniv [Synthesis and studying the antioxidant action of 8-R-thio-7-p-chlorobenzyltheophyllines]. *Visnyk farmatsii*, 3(59), 3–6. [in Ukrainian].
 4. Cherchesova, O. Yu., Romanenko, M. I., Samura, B. A., & Taran, A. V. (2011). Syntez i vyvchennia diuretychnoi dii pokhidnykh 7-β-hidroksy-γ-(4'-klorofenoksy)propil-3-metyl-8-tioksantynu [Synthesis and study of the diuretic action of 7-β-hydroxy-γ-(4'-chlorophenoxy)propyl-3-methyl-8-thioxanthine derivatives]. *Aktualni pytannia farmatsevtichnoi i medychnoi nauky ta praktyky*, 2(24), 41–44. [in Ukrainian].
 5. Aleksandrova, K. V., Belenichev, I. F., Bukhtiiarova, N. V., Shkoda, O. S., & Levich, S. V. (2011). (3-Benzylksantynil-8) metyltioacetaty: antyoksydantna diia v umovakh modelovanoho nitrozuiuchoho stresu in vitro [(3-Benzylxanthinyl-8) methylthioacetates: antioxidant action in conditions of model of nitrozic stress in vitro]. *Zaporozhskij medicinskij zhurnal*, 13(5), 137–139. [in Ukrainian].
 6. Romanenko, M. I., Ivanchenko, D. H., Riabitskyi, O. B., & Martyniuk, O. O. (2011). Syntez ta PMR-spektroskopichne doslidzhennia ilidenhidrazydiv teobromin-8-il-tioalkanovykh kyslot [Synthesis and NMR-spectroscopic research of theobromine-8-yl-thioalkanic acids ylidenhydrazides]. *Visnyk farmatsii*, 3, 33–39. [in Ukrainian].
 7. Volianskyi, Yu. L., Hrytsenko, I. S., Shyrobokov, V. P., Smirnov, V. V., Biriukova, S. V., Dykyi, I. L., et al. (2004). *Vyvchennia spetsyficnoi aktyvnosti protymikrobnnykh likarskykh zasobiv : metodychni rekomendatsii [The study of the specific activity of antimicrobial medicines: method. recommendations]*. Kyiv. [in Ukrainian].
 8. Gacura, V. V. (1974). *Metody pervichnogo farmakolohicheskogo issledovaniya biologicheskii aktivnykh veshchestv* [Methods primary pharmacological studies of biologically active substances]. Moscow: Medicina. [in Russian].
 9. Berkhin, E. B. (1977). *Metody izucheniya dejstviya novykh khimicheskikh soedinenij na funkciyu pochek* [Methods of studying the action of new chemical compounds on kidney function]. *Khimiko-farmaceuticheskij zhurnal*, 5(11), 3–11. [in Russian].
 10. Ghose, A. K., Viswanadhan, V. N., & Wendoloski, J. J. (1999). A Knowledge-Based Approach in Designing Combinatorial or Medicinal Chemistry Libraries for Drug Discovery. 1. A Qualitative and Quantitative Characterization of Known Drug Databases. *J. Comb. Chem.*, 1, 55–68. doi: 10.1021/cc9800071.

Відомості про автора:

Іванченко Д. Г., к. фарм. н., доцент каф. біохімії та лабораторної діагностики, Запорізький державний медичний університет, E-mail: ivanchenkodima@yandex.ru.

Сведения об авторе:

Иванченко Д. Г., к. фарм. н., доцент каф. биохимии и лабораторной диагностики, Запорожский государственный медицинский университет, E-mail: ivanchenkodima@yandex.ru.

Information about author:

Ivanchenko D. G., MD, Ph.D., Associate Professor, Department of Biochemistry and Laboratory Diagnostics, Zaporizhzhia State Medical University, E-mail: ivanchenkodima@yandex.ru.

Надійшла в редакцію 14.07.2015 р.