

## Гостра токсичність та гіпоглікемічна активність 7-хлоро-4-тіозаміщених хіноліну

<sup>1,2</sup>Богдан А. М., <sup>2</sup>Бражко С. О., <sup>2</sup>Лабенська І. Б., <sup>2</sup>Бражко О. А.

ORCID: 0000-0003-4397-0501,

<sup>1</sup>Донецький національний медичний університет, Україна

<sup>2</sup>Запорізький національний університет, Україна

aney.bogdan@gmail.com

### Ключові слова:

гостра токсичність,  
гіпоглікемічна дія,  
цукровий діабет,  
похідні хіноліну

Сьогодні дуже гостро стоїть питання пошуку нових фармакологічних препаратів для лікування цукрового діабета. Це зумовлено хронічним перебігом цього захворювання й потребою вживати цукрознижуючі препарати протягом усього життя. Зараз на фармацевтичному ринку представлені різні гіпоглікемічні засоби, і пріоритетним є питання безпечності їх застосування. У статті наведено результати дослідження активності 4-тіо-7-хлоропохідних хіноліну як потенційних гіпоглікемічних препаратів. Гіпоглікемічну активність визначали з використанням глюкометра One Touch Ultra Plus Flex. Підхід до визначення глюкози цим методом базується на реакції глюкози, яка міститься в пробі крові, із флавінаденіндинуклеотидзалежною глюкозодегідрогеназою в тест-смужці, з утворенням невеликого електричного струму. За силою цього струму обчислюється рівень глюкози в сироватці крові. Високий рівень гіпоглікемічної активності при внутрішньошлунковому введенні виявляв натрій 3-(7-хлорохінолін-4-ілтіо)пропіонат, який достовірно знижував рівень глюкози на 18,1% порівняно з базовим рівнем та іншими сполуками. 2-(7-хлорохінолін-4-ілтіо)пропанова та 2-ацетамідо-3-(7-хлорохінолін-4-ілтіо)пропанова кислоти практично не впливали на рівень глюкози в крові. Уведення сполуки 3-(7-хлорохінолін-4-ілтіо)пропіонової кислоти експериментальним тваринам призвело до зростання показника на 19,6% відносно базового рівня глюкози. Визначено гостру токсичність 4-тіо-7-хлорзаміщених хіноліну за експрес-методом Прозоровського. Речовини вводили одноразово внутрішньоочеревинно у вигляді тонкої водної суспензії у фізіологічному розчині (стабілізатор – Твін 80) або у вигляді розчину в об'ємі не більше 1 мл. Проаналізовано залежність між структурою досліджуваних сполук і їх токсичністю. Установлено, що середньолетальна доза (ЛД<sub>50</sub>) цих сполук коливається в межах від 200-800 мг/кг, і за ступенем токсичності їх віднесено до малотоксичних (IV клас токсичності).

## Acute toxicity and hypoglycemic activity of 7-chloro-4-thiosubstituted quinoline

<sup>1,2</sup>Bogdan A. M., <sup>2</sup>Brazhko S. O., <sup>2</sup>Labenskaya I. B., <sup>2</sup>Brazhko O. A.

<sup>1</sup>Donetsk National Medical University, Ukraine

<sup>2</sup>Zaporizhzhia National University, Ukraine

### Key words:

acute toxicity,  
hypoglycemic action,  
diabetes, quinoline derivatives

The search for effective and safe pharmacological drugs for the treatment of diabetes is remaining highly valuable issue due to the chronic course of the disease and the need to use antipyretic drugs during the rest of life. Currently, various hypoglycemic agents are presented in the pharmaceutical market and the safety of their application is in priority. The activity of 4-thio-7-chloroquinoline derivatives as potential hypoglycemic drugs was studied here. The hypoglycemic activity was determined using a One Touch Ultra Plus Flex meter. The approach to glucose determination by this method is based on the reaction of glucose contained in the blood sample with flavin adenine dinucleotide dependent glucose dehydrogenase in the test strip, with the formation of a small electric current. The strength of this current calculates the

level of glucose in the blood serum. Sodium 3-(7-chloroquinolin-4-ylthio)propionate demonstrates a high hypoglycemic activity after its intragastric administration. This compound significantly reduces glucose levels in rats up to 18.1% when compared with baseline and other compounds. 2-(7-Chloroquinoline-4-ylthio)propane and 2-acetamido-3-(7-chloroquinolin-4-ylthio)propanoic acid had little or no effect on serum glucose. The administration of compound 3 3-(7-chloroquinolin-4-ylthio)propionic acid in experimental animals increases the serum glucose on 19,6% comparing to the basic level. Acute toxicity of 4-thio7-chloro-substituted quinoline was determined with the Prozorovsky express method. The substances were administered once intraperitoneally as a thin aqueous suspension in saline solution (stabilizer - Twin 80) or as a solution of not more than 1 ml. The relationship between the structure of the test compounds and their toxicity is analyzed. It has been established that the mean lethal dose (LD50) of these compounds ranges from 200-800 mg/kg and is classified as low toxic that corresponds to the fourth class of toxicity.

## Вступ

Згідно з останніми даними Міжнародної діабетичної федерації (International Diabetes Federation – IDF), загальна кількість хворих на цукровий діабет у віці від 20 до 79 років у світі перевищила 284,6 млн. Приблизно 9 із 10 випадків припадає на найбільш поширену форму – цукровий діабет 2-го типу (ЦД-2). При цьому ще в 343,5 млн осіб діагностовано глюкозоінтолерантність<sup>1</sup>. Аналіз даних свідчить, що від 1% до 3% населення планети страждає на ЦД, і щороку кількість хворих неухильно зростає<sup>2</sup>. Прогнозування приросту цього захворювання щорічно складає приблизно 5-7%<sup>3,4</sup>. Отже, популяція, про яку безпосередньо йдеться мова, сьогодні перебільшує півмільярда.

Цукровий діабет називають «епідемією ХХІ століття», моральний та соціальний тягар якого зумовлений, передусім, розвитком ускладнень, які істотно знижують тривалість та якість життя хворих. ЦД характеризується порушенням секреції інсуліну, а також розвитком інсулінорезистентності, які зумовлюють гіперглікемію<sup>5</sup>. Ранніми симптомами захворювання є полідипсія, поліфагія, поліурія і звуження поля зору<sup>6,7</sup>. Перебіг ЦД супроводжується розвитком низки ускладнень, до яких відносяться ангіопатія, периферична нейропатія, нефропатія та схильність до інфекційних захворювань<sup>8</sup>. Статистичні дані свідчать, що переважає ЦД 2-го типу, який характеризується гетерогенністю хворих. Це означає, що контроль перебігу захворювання не може

бути забезпечений лише одним класом препаратів. Вибір конкретного препарату ускладняються ще й тому, що більшість протидіабетичних засобів, які призначаються у вигляді монотерапії, характеризуються майже однаковою ефективністю (зниженням рівня HbA1c приблизно на 1%)<sup>9</sup>. Без комплексної оцінки користі й безпечності цукрознижувальних препаратів не можливо реалізувати індивідуальний підхід до лікування хворих на ЦД.

Із позиції безпеки для застосування нових лікарських препаратів необхідне вивчити та аналізувати їх токсикологічну характеристику ще на стадії доклінічних досліджень, що дозволить у значній мірі зменшити кількість та інтенсивність проявів побічних реакцій. Тому при дослідженні перспективних біологічно (фізіологічно) активних речовин (БАР, ФАР) одне з ключових місць займає вивчення комплексу їхніх токсикометричних параметрів, що характеризують ступінь їх токсичності та безпечності. Одним із таких параметрів є гостра токсичність<sup>10</sup>.

Сучасні напрями відбору перспективних БАР включають методи *in silico*, *in vitro*, *in vivo*. Для встановлення доцільності синтезу проводять віртуальний скринінг (VS, дослідження *in silico*) нових хімічних структур та комбінацій на основі низки програмних розробок. Методики QSAR аналізу, PASS (Росія), GUSAR (ФРН), TEST (США), AdmetSAR (КНР) дають можливість створення достовірних моделей «структура–дія», «структура–токсичність» та прогнозування імовірної біологічної дії сполук<sup>11,12</sup>. Хемометрична оцінка

похідних 7-хлоро-4-тіохіноліну за допомогою QSAR аналізу показала перспективність пошуку серед них цитопротекторів з антиоксидантним (АО) та мембранопротекторним механізмом дії<sup>13</sup>.

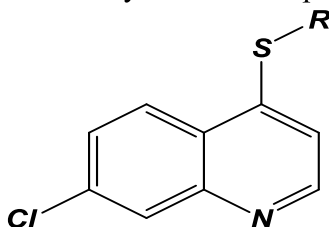
Крім того, за попередніми експериментальними дослідженнями біологічної активності (БА) дериватів (хінолін-4-ілсульфаніл)карбонових кислот *in vitro* та *in vivo* встановлено серед них перспективні гепато-, нейро-, радіопротектори з антирадикальними, АО, мембранопротекторними властивостями. Вони позитивно впливали на метаболітотропні властивості клітин і відновлювали їх статус<sup>14</sup>.

Мета роботи – дослідити 7-хлоро-4-тіопохідні хіноліну як потенційні БАР з антигіпоглікемічною дією, вивчити вплив на вміст глюкози в крові за нормоглікемією та їхню гостру токсичність.

### Матеріали та методи

Скринінгові дослідження виконано для 4-тіопохідних хіноліну, структури яких наведено в таблиці 1. Синтез сполук здійснено в лабораторії біотехнології ФАР Запорізького національного університету

Таблиця 1 – Структура досліджуваних сполук 4-тіо7-хлоропохідних хіноліну



I-8

№ з/п сполуки	R	Назва сполуки	Брутто-формула	М.м.
1	CH <sub>2</sub> COOH	2-(7-хлорохінолін-4-ілтіо)-оцтова кислота	C <sub>11</sub> H <sub>8</sub> NO <sub>2</sub> SCl	253,7
2	CH(CH <sub>3</sub> )COOH	2-(7-хлорохінолін-4-ілтіо)-пропанова кислота	C <sub>12</sub> H <sub>10</sub> NO <sub>2</sub> SCl	267,6
3	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> COOH	3-(7-хлорохінолін-4-ілтіо)-пропанова кислота	C <sub>12</sub> H <sub>10</sub> NO <sub>2</sub> SCl	267,6
4	CH(COOH)CH <sub>2</sub> COOH	2-(7-хлорохінолін-4-ілтіо)-сукцинатна кислота	C <sub>13</sub> H <sub>10</sub> NO <sub>4</sub> SCl	311,7
5	CH <sub>2</sub> CH(NH <sub>2</sub> )COOH	2-аміно-3-(7-хлорохінолін-4-тіо)пропанова кислота	C <sub>12</sub> H <sub>11</sub> N <sub>2</sub> O <sub>2</sub> SCl	282,1
6	CH <sub>2</sub> CH(NHCOCH <sub>3</sub> )COOH	2-ацетамідо-3-(7-хлорохінолін-4-ілтіо)-пропанова кислота	C <sub>14</sub> H <sub>13</sub> N <sub>2</sub> O <sub>3</sub> SCl	324,8
7	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> COONa	натрій 3-(7-хлорохінолін-4-ілтіо)пропаноат	C <sub>12</sub> H <sub>9</sub> NNaO <sub>2</sub> SCl	299,7
8	CH <sub>2</sub> CH(NHCOCH <sub>3</sub> )COONa	натрій 2-ацетамідо-3-(7-хлорохінолін-4-ілтіо)-пропаноат	C <sub>14</sub> H <sub>12</sub> N <sub>2</sub> NaO <sub>3</sub> SCl	346,8

(зав. лабораторії – проф., д-р біол. наук О. А. Бражко) за відомою методикою авторів<sup>15,16</sup>.

Дослідження проведено на білих безпородних мишах обох статей вагою 16-22 г та білих безпородних щурах вагою 220-250 г, яких було отримано з розплідника Інституту фармакології та токсикології АМН України (м. Київ). Усі тварини утримувалися на стандартному раціоні харчування, при природній зміні дня і ночі<sup>17</sup>.

Визначення гострої токсичності проводили на білих безпородних мишах, речовини вводили одноразово внутрішньоочеревинно (в/о) у вигляді тонкої водної суспензії у фізіологічному розчині (стабілізатор – Твін 80) або у вигляді розчину (розчинні у воді речовини) в об'ємі не більше 1 мл.

Досліджували 4 групи тварин, кожна з яких складалась із 2 тварин. Протягом 2 діб спостерігали за поведінкою тварин, станом їхньої шкіри та слизових оболонок, нервовою збудливістю, кількістю живих і загиблих тварин. Середньолетальні дози (ЛД<sub>50</sub>) визначали за методом Прозоровського<sup>18,19</sup>.

Гіпоглікемічну активність сполук визначали на білих безпородних щурах. Кожну речовину тестували на п'яти тваринах. Досліджувані речовини вводили внутрішньошлунково із застосуванням атравматичного зонду у вигляді водного розчину або дрібнодисперсної суспензії, стабілізованої Твіном 80, у дозі 0,1 ммоль/кг. Рівень глюкози визначали з використанням глюкометра OneTouch Ultra Plus Flex до введення сполук, через 60 та 120 хвилин. Підхід до визначення глюкозицим методом базується на реакції глюкози, яка міститься в пробі крові, із флавінаденіндинуклеотидзалежною глюкозодегідрогеназою в тест-смужці, з утворенням невеликого електричного струму. За силою цього струму обчислюється рівень глюкози в крові. Оцінку гіпоглікемічної активності сполук проводили у порівнянні з базовим рівнем до введення сполук, який приймали за 100 %.

Усі дослідження відповідали умовам «Європейської конвенції захисту хребетних тварин, що використовуються в експериментальних та інших наукових цілях»<sup>20,21</sup>.

Отримані результати обробляли статистично на персональному комп'ютері з використанням програми «STATISTICA® for Windows 6.0» (StatSoft Inc, № AXXR712D833214FAN5) методами варіаційної статистики із застосуванням

t-критерію Стьюдента. Розходження вважали статистично значущими при  $P < 0,05$ .

## Результати

Взаємодією 4,7-дихлорохіноліну (**I**) з меркаптокарбоновими кислотами синтезовано відповідні гідрохлориди, які *in situ* нейтралізували лужними агентами та отримували відповідні кислоти. Реакцію проводили протягом 0.5-6 годин (залежно від природи замісників у хіноліновому циклі) (рис.1).

Установлення гострої токсичності синтезованих сполук було проведено в два етапи: комп'ютерне моделювання з урахуванням шляхів введення та експериментальне визначення порогу гострої токсичності і нешкідливості (табл. 2). Прогнозована токсичність досліджених сполук при внутрішньовенному введенні перебуває в межах 105,3–656,6 мг/кг, а при в/о та пероральному шляхах введення діапазон значень поступово зменшується відповідно до 153-1176 мг/кг та 1087-3374 мг/кг.

Результати експериментального дослідження гострої токсичності похідних 7-хлорохінолін-4-тіолу, які наведено у таблиці 2, свідчать, що ЛД<sub>50</sub> вивчених сполук перебуває в межах 283-873 мг/кг, а для сполуки **8**, що у складі містить залишок відомого препарату Ацетилцистеїну (АЦЦ), більше 1200 мг/кг.

Вплив 4-тіопохідних хіноліну на рівень глюкози в крові щурів наведено в таблиці 3.

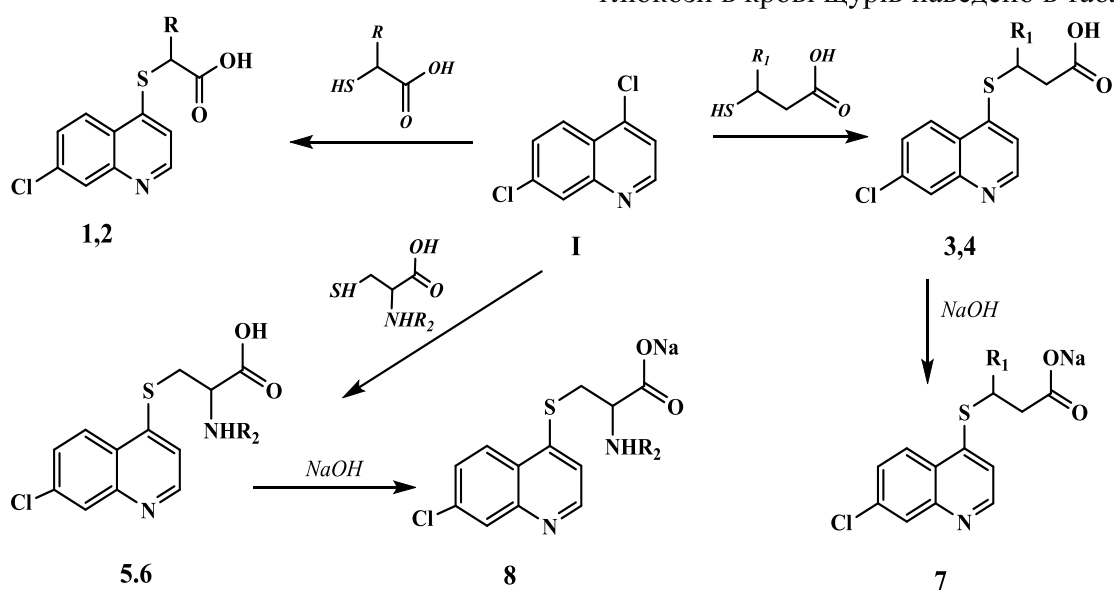


Рис. 1. Схема синтезу 7-хлоро-4-тіопохідних хіноліну

Таблиця 2 – Показники гострої токсичності ( $LD_{50}$ , мг/кг) 7-хлоро-4-тіопохідних хіноліну за результатами комп'ютерного моделювання та експериментального дослідження

Сполука	В/о (GUSAR)	Внутрішньовенний шлях введення, (GUSAR)	Оральний шлях введення		Експериментальна токсичність
			GUSAR	TEST	
1	292,3	355,4	758,5	484,05	283±23
2	312,8	271,1	308,4	149,38	624±83
3	260,6	430,2	603,2	747,71	466±68
4	175,3	443,2	901,3	458,29	386±52
6	610,9	486,5	929,9	506,76	873±170
8	763,2	747,0	4302,0	1119,31	>1200

Таблиця 3 – Динаміка вмісту глюкози в крові щурів при введенні похідних 7-хлорохінолін-4-тіолу порівняно з базовим рівнем

Сполука	Доза мг/кг	Вміст глюкози в крові, ммоль/л			Відносно базового рівня	
		Базовий рівень	Через 60 хв	Через 120 хв	Різниця, %	P
2	12	5,55±0,6	5,44±0,5	5,52±0,2	-0,4	>0,05
3	19	5,70±0,4	6,24±0,4	6,82±0,5	+19,6	≤0,05
7	14	5,30±0,3	4,60±0,3	4,34±0,6	-18,1	≤0,05
8	19	6,58±0,3	6,24±0,4	6,13±0,3	-6,8	>0,05

Як свідчить аналіз даних таблиці 3, в усіх групах щурів контрольний рівень глюкози (до введення сполук) коливався в середньому від 5,30 ммоль/л до 6,58 ммоль/л. Високий рівень гіпоглікемічної активності при внутрішньощлунковому введенні виявляла сполука 7, яка достовірно знижувала рівень глюкози на 18,1% порівняно з контролем ( $P \leq 0,05$ ).

### Обговорення

Синтез цього ряду сполук полягав у тіонуванні 4,7-дихлорохіноліну (**I**) певними нуклеофільними реагентами. Як тіонуючі реагенти було використано тіоловмісні карбонові кислоти (тіогліколева, L-цистеїн та їх аналоги). Взаємодія 4,7-дихлорохіноліну (**I**) з меркаптокарбовими кислотами відбувалась у середовищі діоксану або водно-діоксановій суміші протягом 30-180 хв з утворенням відповідних гідрохлоридів. Останні нейтралізували 5%-м водним розчином соди та одержували відповідні S-гетарилзаміщені кислоти (**I-6**, рис. 1). Для підвищення водорозчинності сполук проводили нейтралізацію відповідних кислот взаємодією із розчином натрію

гідроксиду в спиртовому середовищі та отримували натрієві солі (7-хлорохінолін-4-ілтіо)карбовоних кислот (**7, 8**).

Сучасні напрями відбору перспективних сполук базуються на методах *in silico*, що надають широкі можливості створення достовірних моделей «структура-дія-токсичність». Для оптимізації синтезу та можливостей подальшого застосування синтезованих речовин як потенційних ФАР проводять VS нових хімічних структур на основі програмних розробок<sup>11,14</sup>.

Вважають, що вірогідність прояву токсичного ефекту нижча в сполук, які мають менше значення інтегральної суми атомних поляризацій молекули, включаючи атоми Гідрогену, більшу кількість атомів Оксигену та метильних груп, більшу ліпофільність, менший розмір молекули, менше значення рефракції. Ці чинники пов'язані з транспортуванням сполук крізь мембрани клітин<sup>13</sup>. Отже, варіюючи замісники в кислотах та/або основах, можливо керування ступенем їх іонізації, тобто кількістю іонізованих форм у розчинах. Це важливо для проявлення БА, зокрема за рахунок змінення проникнення

речовин через мембрани та за рахунок різноманітної взаємодії з мембранами нейтральних і іонізованих молекул. Тому для проведення випробувань важливе значення мають структури речовин, які представлено або у формі відповідних молекулярних форм (кислоти **1-6**), або перспективних водорозчинних солей – іонізовані структури (**7, 8**). 4-тіо7-хлоропохідні хіноліну відповідають або за значеннями наближаються до відомого фільтра потенційних БАР – «правилу Ліпінськи»<sup>15,16</sup>.

За результатами позаекспериментального вивчення токсичності похідних (хінолін-4-ілтіо)карбонових кислот за допомогою моделей GUSAR, TEST та на експериментальних моделях встановлено, що ці сполуки можна віднести до малотоксичних речовин. Аналіз, проведений у програмному забезпеченні DMax Chemistry Assistant, підтвердив залежність гострої токсичності сполук від наявності замісників у 7-му положенні хіноліну, зокрема галогену, а також від довжини карбонового ланцюга і ступеня насиченості циклу<sup>13</sup>.

Установлено, що через 20-30 хв після введення препаратів дещо знижувалася рухова активність тварин. Це можна пояснити доволі токсичним впливом речовин та їх можливою нейротропною активністю, що характерно для похідних хіноліну<sup>14,16</sup>. Гостра токсичність похідних 7-хлорохінолін-4-тіолу знаходиться, в основному, в інтервалі 200-800 мг/кг, що дозволяє віднести їх за класифікацією Сидорова<sup>22</sup> до малотоксичних. Уведення залишку сірковмісної амінокислоти (цистеїн) до структури молекул сприяє зменшенню токсичного впливу ксенобіотиків (сполуки **6, 8**). За результатами прогнозу подовження карбонового ланцюгу в молекулі призводить до підвищення токсичного впливу, що підтвердилось експериментально (сполуки **2,3**). Цей ефект, ймовірно, пов'язаний зі зменшенням негативного заряду на атомі Нітрогену та позитивного на Сульфурі по відношенню до аналогічних структур<sup>13</sup>.

Отже, прогнозована та експериментально визначена токсичність похідних (7-хлорохінолін-4-ілтіо)карбонових кислот корелює з фізико-хімічними властивостями, які обумовлюють біодоступність. Той факт,

що сполуки переважно належать до малотоксичних речовин, є цікавим для їх практичного використання, оскільки значний рівень токсичності деяких лікарських та ветеринарних препаратів обмежує спектр їх подальшого впровадження в практику.

Відомий позитивний вплив 4-тіохінолінів на метаболізм, функції печінки і протекторну дію цих БАР на гепатоцити<sup>14</sup>. Основна функція печінки у вуглеводному обміні полягає в забезпеченні сталості концентрації глюкози в крові. Це досягається за рахунок регуляції між синтезом і розпадом глікогену. Синтез глікогену в печінці, його регуляція аналогічні до тих процесів, що протікають в інших органах та тканинах. Цей процес забезпечує тимчасовий резерв вуглеводів, необхідний для підтримки концентрації глюкози в крові у тих випадках, коли її вміст значно зменшується.

Позитивні зміни гомеостазу глюкози викликали сполуки **7** та **8**. Ми припускаємо, що вони як протектори, забезпечували цілісність клітин та підтримували їх енергетичний потенціал. Важливо, що гіпоглікемічна дія сполуки виявилась вже через 60 хвилин після її введення, що є перспективним при невідкладних станах та ускладненнях ЦД. Сполуки **2** та **6** практично не впливали на рівень глюкози в крові, а введення сполуки **3** взагалі призвело до зростання показника на 19,6% відносно базового рівня.

### Висновки

Установлено, що гостра токсичність похідних 7-хлорохінолін-4-тіолу знаходиться в діапазоні 200-800 мг/кг, і згідно з класифікацією І. К. Сидорова вони відносяться до малотоксичних (IV клас токсичності). Це важливо для їх практичного використання, оскільки значний рівень токсичності препаратів обмежує спектр їх впровадження в практику. Розглянуто 4-тіо-7-хлорохіноліни як біорегулятори, що виявляють антигіпоглікемічну активність. Найбільш перспективним серед досліджених речовин в умовах експерименту виявлено натрій 3-(7-хлорохінолін-4-ілтіо)пропаноат, який знижує на 18,1% базовий рівень глюкози і рекомендується до подальших скринінгових досліджень гіпоглікемічної дії.

## Література

- (1) Group, I. D. A. Update of mortality attributable to diabetes for the IDF Diabetes Atlas: Estimates for the year 2013. *Diabetes Research and Clinical Practice* **2015**, 109, 461–465. DOI:10.1016/j.diabres.2015.05.037.
- (2) Balabolkin, M.I. *Diabetes*. 2000, 471. ISBN 5-225-04591-X.
- (3) Kalapko, O. N.; Shtrygol', S. Y.; Paponov, B. V.; and L'Vov, S. V. (2014) Acute toxicity and the hypoglycemic action of N,N'-(ethane-1,2-diyil)bis(quinoline-2-carboxamide). *Klinična farmaciâ* **2014**, 18, 41–45. <https://doi.org/10.24959/cphj.14.1303>.
- (4) Kekalainen, P.; Sarlund, H.; Pyorala, K.; and Laakso, M. Hyperinsulinemia cluster predicts the development of type 2 diabetes independently of family history of diabetes. *Diabetes Care* **1999**, 22, 86–92. <https://doi.org/10.2337/diacare.22.1.86>.
- (5) Shchegol, I. M. *Diabetes. Nursing* **2019**, 52–54. doi 10.11603/2411-1597.2019.1.9989.
- (6) Barr, R. G.; Nathan, D. M.; Meigs, J. B.; Singer, D. E. Tests of Glycemia for the Diagnosis of Type 2 Diabetes Mellitus. *Annals of Internal Medicine* **2002**, 137, 263. <https://doi.org/10.7326/0003-4819-137-4-200208200-00011>.
- (7) Olokoba, A. B., Obateru, O. A., and Olokoba, L. B. Type 2 Diabetes Mellitus: A Review of Current Trends. *Oman Medical Journal* **2012**, 27, 269–273. doi: 10.5001/omj.2012.68.
- (8) Clark, C. M., Fradkin, J. E., Hiss, R. G., Lorenz, R. A., Vinicor, F., and Warren-Boulton, E. Promoting Early Diagnosis and Treatment of Type 2 Diabetes. *Jama* **2000**, 284, 363. <https://doi.org/10.1001/jama.284.3.363>.
- (9) Ong, K. L., Cheung, B. M., Wong, L. Y., Wat, N. M., Tan, K. C., and Lam, K. S. Prevalence, Treatment, and Control of Diagnosed Diabetes in the U.S. National Health and Nutrition Examination Survey 1999–2004. *Annals of Epidemiology* **2008**, 18, 222–229. <https://doi.org/10.1016/j.annepidem.2007.10.007>.
- (10) Lukyanchuk, V. D. Toxicometry of drugs at the preclinical stage: state of the problem, discussion aspects (literature review). *Modern problems of toxicologists* **1998**, 2, 12–14. DOI 10.33273/2663-4570. ISSN 1609-0470.
- (11) Zakharov, A. V., Lagunin, A. A., Filimonov, D. A., and Poroikov, V. V. Quantitative Prediction of Antitarget Interaction Profiles for Chemical Compounds. *Chemical Research in Toxicology* **2012**, 25, 2378–2385. <https://doi.org/10.1021/tx300247r>.
- (12) Labenskaya, I. B., Veres, G. M Acute toxicity of N-acyl S-(2-methylchinolin-4-il) -L-cystine derivatives. *Zaporizhzhya National University* **2016**, 2, 168-175
- (13) Brazhko, A., Zavgorodniy, M., Karpun, E., Brazhko, E., Romanenko, Y., and Bogdan, A. Chemometric methods for research of biological activity of quinoline derivatives. *ScienceRise* **2019**, 1, 36–42. DOI: 10.15587/2313-8416.2019.155424.
- (14) Brazhko, O. A., Zavgorodniy, M. P. Modern aspects of creating of drugs based QuS-program development. LAP LAMBERT Academic Publishing. 2018.
- (15) Brazhko O. A., Zavgorodniy M. P., Lagron A. V., Kornet M. M., Dobrodub I. V., Syntesis and biological activity of derivatives (2-methyl (phenyl)-6-R-quinolin-4-yl-sylfanyl) carboxylic acid. *Science Review*. **2018**, 7, 8-10. <http://archive.ws-conference.com/synthesis-and-biological-activity-of-derivatives-2-methyl-phenyl-6-r-quinolin-4-yl-sulphanyl-carboxylic-acids/>.
- (16) Omelyanchik L. O., Brazhko O. A., Labenskaya I. B., Zavgorodniy M. P., Petrusha Yu. Yu. Biological activity and physicochemical properties N-acid derivatives S-(2-methylquinolin-4-yl)-L-cysteine. *Zaporozhye: Zaporizhzhya National University*, **2018**, 211.
- (17) Zapadnyuk, I. P., Zapadnyuk, V. I., Zachariah, E. A. Laboratory animals. Breeding, keeping, use in experiment **1998**, 3, 383.
- (18) Prozorovsky, V. B. Tabular express method for determining average effective measures of impact on biological objects. *Toxicological Bulletin*. **1998** 1, 28-32.
- (19) Stefanov O. V., editor. Pre-clinical study of drugs (methodical recommendation). Kyiv: Avitsena; **2001** Ukrainian.

- (20) European convention for the protection of vertebrate animals used for experimental and other scientific purposes. Strasbourg: Council of Europe, **1986**, 123, 51. <http://www.arsal.ro/wp-content/uploads/2017/02/ETS-123-1.pdf>.
- (21) General Ethical Principles of Animal Experiments, *Endocrinology*. **2003**, 8, 142-145.
- (22) Sidorov, K. K. On the classification of toxicity of poisons in parenteral routes of administration. *Toxicology of new industrial chemicals*. **1973**, 13, 47-51.