

Взаємодія 4'-метоксиізофлавонон-7-О-β-D-глюкопіранозиду (ононіну) з азотистими біноклеофілами

В.Г. Пивоваренко, Т.М. Ткачук*

Київський національний університет імені Тараса Шевченка
вул. Володимирська, 60, Київ, 01033, Україна

Резюме. Рециклізацією 4'-метоксиізофлавонон-7-О-β-D-глюкопіранозиду під дією азотистих біноклеофілів (гідразину, гідроксиламіну, амідинів) синтезовано похідні ізоксазолу, піразолу та піримідину з 2-гідрокси-(4-β-D-глюкопіранозилокси)фенольним замісником. Структуру останніх доведено даними спектрів ¹H-ЯМР та мас-спектрометрії.

Ключові слова: біноклеофіли, ізоксазол, піразол, піримідин, глюкозид, ононін.

Вступ. Природні та синтетичні похідні ізофлавононів (3-арилхромонів) є основою для розробки нових лікарських препаратів. У цьому ряду знайдено сполуки, що виявляють проти-запальну [1—2], гепатопротекторну [3], аналептичну [4] та гіполіпідемічну [3, 5] дію. Пошук біологічно активних речовин інтенсивно проводиться і серед продуктів хімічної модифікації ізофлавоноїдів, зокрема в ряду продуктів рециклізації цих сполук в азоли та азини. В цьому напрямку синтезовано багато похідних [6—11]. Знайдено, що окремі ізоксазоли, піразоли та піримідини, отримані при взаємодії флавоноїдів з азотистими біноклеофілами, проявляють гіпоглікемічну, протизапальну й антивірусну активність [6, 7, 10].

Глікозиди ізофлавононів — окрема унікальна група біологічно активних сполук. Маючи низькі параметри токсичності, ці сполуки за фармакологічною активністю найчастіше є більш ефективними, ніж відповідні аглікони, що відображено в низці публікацій [12—15]. Серед глікозидів ізофлавононів найбільш відомим є ононін (4'-метоксиізофлавонон-7-О-β-D-

глюкопіранозид), що зустрічається в багатьох рослинах роду бобових і використовується при стандартизації рослинної лікарської сировини.

У цій роботі вивчено взаємодію 4'-метоксиізофлавонон-7-О-β-D-глюкопіранозиду **1** (ононіну) з азотистими біноклеофілами з метою розробки умов синтезу глікозильованих похідних азолів та азинів за реакцією рециклізації ізофлавононів (схема 1). Можливість здійснення зазначених перетворень не очевидна, оскільки в усіх випадках в умовах взаємодії ізофлавононів з біноклеофілами ряду гідроксиламінів, гідразинів чи амідинів можливі побічні процеси деструкції арил-О-глікозидного зв'язку. Тому в ході цієї роботи для успішного одержання продуктів рециклізації виникла необхідність у значній мірі змінити умови проведення окремих реакцій. Як біноклеофіли було обрано гідразин, гідроксиламін та амідини (гуанідин, ацетамідин, бензамідин).

Результати й обговорення. Звичайна методика виконання рециклізації передбачає використання спиртових розчинів алкоголятів або гідроксидів лужних металів [8] разом з азотистим біноклеофілом, що може спричинити розрив О-арилглікозидного зв'язку й відщеплення вуглеводного залишку. Ми змінили умови взаємодії, використавши як основу безводний

* Corresponding author.

Tel.: +38044-2351273

E-mail address: tkachuk_t@univ.kiev.ua

© В.Г. Пивоваренко, Т.М. Ткачук, 2005

карбонат калію в середовищі диметилформаміду. Підвищення температури середовища до 90—100 °С дало змогу значно скоротити час реакції з 20 до 1—2 годин, а також зберегти незмінними й навіть підвищити виходи цільових піримідинів до 75—85 %. З найбільшою швидкістю відбувається взаємодія ізофлавоонглікозиду **1** з гідрaziном. За таких умов вихідна сполука не реєструється вже через хвилину після початку синтезу.

Через наявність вуглеводного фрагменту синтезовані азоли й азини добре розчинні у воді та багатьох органічних розчинниках. У зв'язку з цим при їх вилученні з реакційної суміші ми зіткнулися з труднощами. Сполуки **2** і **3** вдалося виділити в індивідуальному стані лише після колонкової хроматографії. Піримідини **4a** та **4b** було виділено з використанням екстракційних методів.

Окремим питанням цієї роботи було визначення будови отриманих продуктів. Для кожного окремо взятого перетворення існує не-

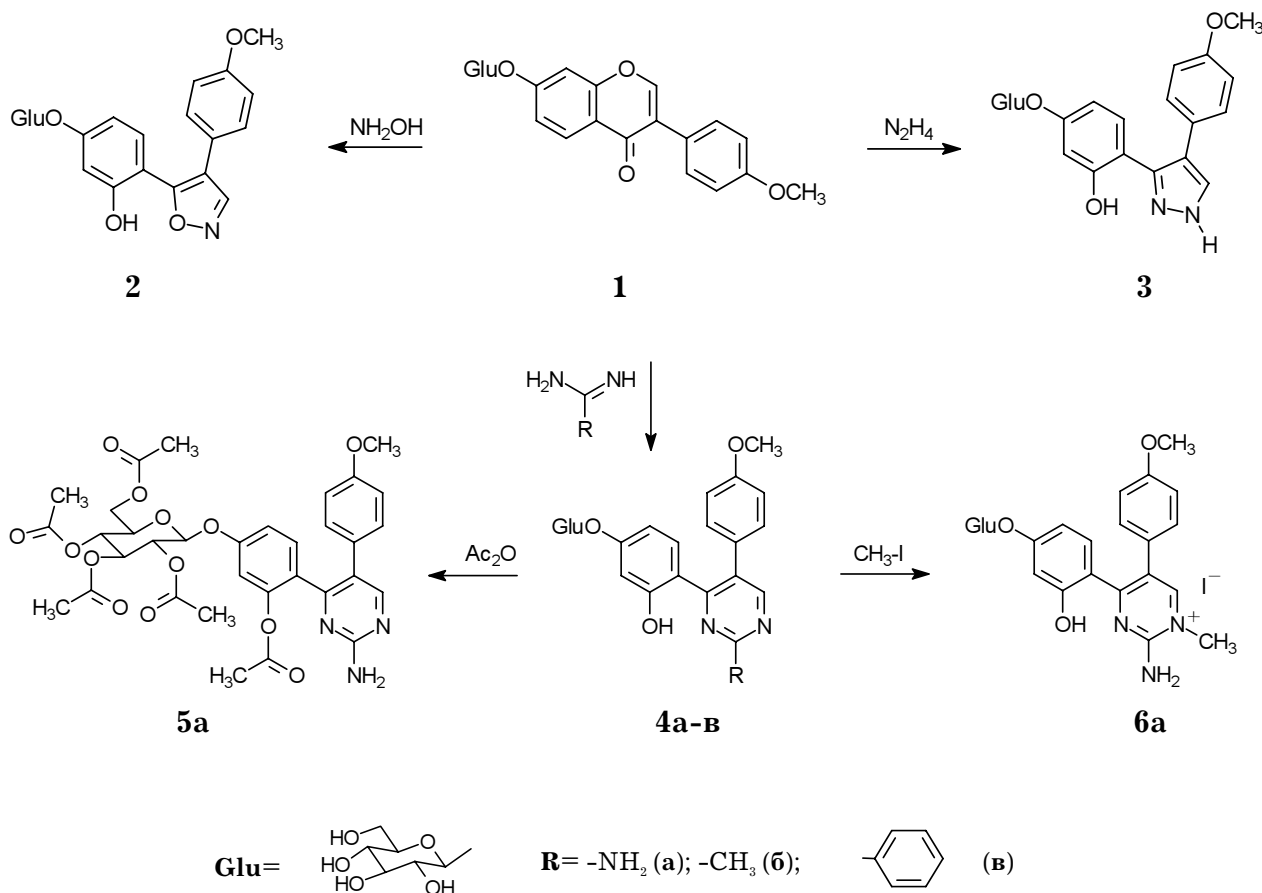
обхідність визначення фактів наявності глікозильного залишку, конфігурації глікозидного зв'язку, утворення нового азгетероциклу в молекулі продукту. Для вирішення цих питань було використано методи мас-спектрометрії та ¹H-ЯМР-спектроскопії.

Про наявність вуглеводного залишку в продуктах рециклізації **2-4a-в** свідчить їх молекулярна маса, одержана в результаті мас-спектрометричного аналізу, а також сигнали протонів вуглеводного залишку в спектрах ¹H-ЯМР (табл. 1). У більшості випадків високу інтенсивність у мас-спектрі має пік катіону ароматичної частини молекули, що свідчить про процес розщеплення О-глікозидного зв'язку в умовах мас-спектрометричного експерименту. Константа спин-спінової взаємодії аномерного протона вуглеводу (³J = 7,2...7,6 Гц) вказує на збереження β-конфігурації О-глікозидного зв'язку в усіх випадках.

Утворення ізоксазольного, піразольного чи піримідинового циклів у сполуках **2-4a-в** конт-

Схема 1

Перетворення 4'-метоксиізофлавоон-7-О-β-D-глюкопіранозиду



Положення сигналів (δ , м.ч.) та константи спин-спінової взаємодії (J , Гц) у спектрах ^1H -ЯМР глюкозидів **1-6a**

Сполука	Протони вуглеводного фрагмента	Протони ядра А	Протони ядра Б	Протони гетероциклічного ядра
1	4,99 (1H, д, Н-1, $^3J=6,8$); 3,29–3,74 (6H, м, Н-2,3,4,5,6,6'); 4,46–5,31 (4H, у.с., ОН-2,3,4,6)	7,12 (1H, дд, Н-6, $^3J=8,8$, $^4J=2,4$); 8,05 (1H, д, Н-5, $^3J=8,8$); 7,17 (1H, д, Н-7, $^4J=2,4$)	7,49 (2H, д, Н-2, Н-6, $^3J=8,8$); 6,94 (2H, д, Н-3, Н-5, $^3J=8,8$); 3,81 (3H, с, OCH_3 -4)	–
2	4,81 (1H, д, Н-1, $^3J=6,8$); 3,26–3,53 (6H, м, Н-2,3,4,5,6,6'); 4,40–5,23 (4H, с, ОН-2,3,4,6)	7,26 (2H, д, Н-2, Н-6, $^3J=8,8$); 6,85 (2H, д, Н-3, Н-5, $^3J=8,8$); 3,75 (3H, с, OCH_3 -4)	7,14 (1H, д, Н-6, $^3J=8,8$); 6,64 (1H, д, Н-3, $^4J=2,4$); 6,58 (1H, дд, Н-5, $^3J=8,8$, $^4J=2,4$); 9,90 (1H, с, ОН-2)	8,72 (1H, с, Н-3)
3	4,78 (1H, д, Н-1, $^3J=7,2$); 3,24–3,68 (6H, м, Н-2,3,4,5,6,6'); 4,40–5,19 (4H, с, ОН-2,3,4,6)	7,01 (1H, д, Н-6, $^3J=8,4$); 6,58 (1H, д, Н-3, $^4J=2,4$); 6,39 (1H, дд, Н-5, $^3J=8,4$, $^4J=2,4$); 9,66 (1H, с, ОН-2)	7,19 (2H, д, Н-2, Н-6, $^3J=8,8$); 6,84 (2H, д, Н-3, Н-5, $^3J=8,8$); 3,76 (3H, с, OCH_3 -4)	8,88 (1H, с, NH_2 -1); 7,66 (1H, с, Н-5)
4a	4,80 (1H, д, Н-1, $^3J=7,2$); 3,23–3,68 (6H, м, Н-2,3,4,5,6,6'); 4,40–5,18 (4H, с, ОН-2,3,4,6)	6,84 (1H, д, Н-6, $^3J=8,8$); 6,46 (1H, д, Н-3, $^4J=2,4$); 6,15 (1H, дд, Н-5, $^3J=8,8$, $^4J=2,4$); 12,55 (1H, с, ОН-2)	7,10 (2H, д, Н-2, Н-6, $^3J=8,8$); 6,88 (2H, д, Н-3, Н-5, $^3J=8,8$); 3,78 (3H, с, OCH_3 -4)	7,51 (2H, с, NH_2 -2); 8,12 (1H, с, Н-6)
4б	4,79 (1H, д, Н-1, $^3J=7,2$); 3,18–3,67 (6H, м, Н-2,3,4,5,6,6'); 4,39–5,20 (4H, с, ОН-2,3,4,6)	6,99 (1H, д, Н-6, $^3J=8,8$); 6,45 (1H, д, Н-3, $^4J=2,4$); 6,34 (1H, дд, Н-5, $^3J=8,8$, $^4J=2,4$); 11,17 (1H, с, ОН-2)	7,17 (2H, д, Н-2, Н-6, $^3J=8,8$); 6,90 (2H, д, Н-3, Н-5, $^3J=8,8$); 3,78 (3H, с, OCH_3 -4)	2,69 (3H, с, CH_3 -2); 8,51 (1H, с, Н-6)
4в	4,80 (1H, д, Н-1, $^3J=7,2$); 3,26–3,71 (6H, м, Н-2,3,4,5,6,6'); 4,40–5,20 (4H, с, ОН-2,3,4,6)	7,16 (1H, д, Н-6, $^3J=8,8$); 6,47 (2H, м, Н-3, Н-5); 10,46 (1H, с, ОН-2)	7,23 (2H, д, Н-2, Н-6, $^3J=8,8$); 6,90 (2H, д, Н-3, Н-5, $^3J=8,8$); 3,78 (3H, с, OCH_3 -4)	8,74 (1H, с, Н-6); 8,40 (2H, м, Н-2, Н-6); 7,51 (3H, м, Н-3, Н-4, Н-5)
5a	5,51 (1H, д, Н-1, $^3J=8,0$); 4,02–5,34 (6H, м, Н-2,3,4,5,6,6'); 1,97 (6H, с, OAc); 2,01 (6H, с, OAc); 2,04 (3H, с, OAc)	7,11 (1H, д, Н-6, $^3J=8,4$); 6,71 (1H, д, Н-3, $^4J=2,4$); 6,79 (1H, дд, Н-5, $^3J=8,4$, $^4J=2,4$);	7,01 (2H, д, Н-2, Н-6, $^3J=8,8$); 6,77 (2H, д, Н-3, Н-5, $^3J=8,8$); 3,73 (3H, с, OCH_3 -4)	6,48 (2H, с, NH_2 -2); 8,18 (1H, с, Н-6)
6a	4,79 (1H, д, Н-1, $J=7,6$); 3,23–3,69 (6H, м, Н-2,3,4,5,6,6'); 4,37–5,23 (4H, с, ОН-2,3,4,6)	7,15 (1H, д, Н-6, $^3J=8,8$); 6,42 (1H, д, Н-3, $^4J=2,4$); 6,48 (1H, дд, Н-5, $^3J=8,8$, $^4J=2,4$); 10,21 (1H, с, ОН-2)	7,13 (2H, д, Н-2, Н-6, $^3J=8,8$); 6,89 (2H, д, Н-3, Н-5, $^3J=8,8$); 3,77 (3H, с, OCH_3 -4)	6,84 (2H, с, NH_2 -2); 3,82 (3H, с, N-CH_3); 8,55 (1H, с, Н-6)

*Примітка. Наведені положення (м.ч.), інтенсивність сигналу, його форма (с — синглет, д — дублет, дд — дублет дублетів, м — мультиплет), константа спин-спінової взаємодії (Гц).

ролювали шляхом порівняння форми й положення сигналів протонів у спектрі ^1H -ЯМР (табл. 1) із сигналами відповідних протонів у спектрі вихідної сполуки та спектрах описаних раніше агліконів [16], а також шляхом реєстрації специфічної кольорової реакції продуктів зі спиртовим розчином хлорного заліза (III) [8—9]. У спектрах ^1H -ЯМР найбільш характерним є положення сигналу СН-протона гетероциклічного залишку, що змінюється від 8,3 м.ч. у вихідному ізофлавоноглікозиді до 8,72 м.ч. (в ізоксазолі **2**), 7,66 м.ч. (у піразолі **3**) чи 8,1—8,7 м.ч. у піримідинових похідних **4a-в**.

Ацетилювання піримідину **4a** оцтовим

ангідридом може привести до утворення трьох різних продуктів — тетра-, пента- та гексаацетатів. Враховуючи просторову будову цієї сполуки, можна очікувати, що за таких умов швидше проаціюється аміногрупа піримідинового ядра, далі — гідроксигрупи вуглеводного залишку, а вже потім — просторово захищена сусідніми ядрами фенольна гідроксигрупа.

У результаті проведеного синтезу було виділено пентаацетат **5a**, в якому аміногрупа залишилась незмінною. Про це свідчить її двопротонний сигнал у спектрі ^1H -ЯМР, що перебуває при 6,48 м.ч., а також сигнал протонів ацетильних груп загальною інтенсивністю 15H. Такий результат свідчить про

пасивність піримідинової аміногрупи в умовах ацилювання.

Не менш пасивною ця аміногрупа сполуки **4a** виявилась і в реакції алкілування. В останньому випадку при взаємодії з йодометаном можливе утворення восьми продуктів. Проведення реакції за відсутності основи виключає можливість алкілування найменш нуклеофільних центрів — гідроксигруп, залишаючи цю можливість лише для атомів азоту піримідинового ядра. Після проведення синтезу було виділено продукт **6a**, в якому метильна група розміщена біля атома азоту N-1 піримідинового ядра. Про це свідчить наявність у спектрі ¹H-ЯМР даної сполуки двопротонного синглету аміногрупи (при 6,84 м.ч.). Слабопольне положення протона фенольної гідроксигрупи (10,21 м.ч.) свідчить про наявність слабого внутрішньомолекулярного водневого зв'язку з атомом азоту N-3 піримідинового ядра.

Важливу інформацію можна одержати, аналізуючи положення протона фенольної гідроксигрупи в спектрах ¹H-ЯМР усіх синтезованих похідних. В ізоксазолі **2** та піразолі **3** його сигнал за положенням (9,7—9,9 м.ч.) відповідає протонам гідроксигрупи багатьох ароматичних похідних у середовищі диметилсульфоксиду, що є наслідком утворення міжмолекулярного водневого зв'язку з молекулою ДМСО. Водночас для піримідинів **4a-в**, **6a** сигнал цього протона має більш слабопольне положення в спектрі ПМР: від 10,2 для **6a** до 12,55 для **4a**. При цьому його положення перебуває в прямій залежності від електронодонорних властивостей замісника при атомі C-2 піримідинового ядра. Такі дані вказують на утворення внутрішньомолекулярного водневого зв'язку ОН---N в усіх чотирьох випадках, причому найміцнішим є зв'язок у сполуці **4a**, де атом азоту є найбільш основним.

Експериментальна частина. Проходження реакцій та чистоту отриманих сполук контролювали методом ТСХ на пластинках Sorbfil UV254 (Росія) та Merck (Німеччина). Як елюент використовували суміш хлороформу і метанолу (95:5 і 9:1). Спектри ¹H-ЯМР вимірювали на приладі Mercury 400 («Varian», 400 МГц) в DMSO_d6 відносно ТМС (внутрішній стандарт); δ-шкала*. Мас-спектри отримані на ВРХ «Agilent 1100 Series».

4-(4-Метоксифеніл)-5-[(2-гідрокси-4-β-D-глюкопіранозилокси)-феніл]-ізоксазол (2).

Суміш 0,43 г (1 ммоль) сполуки **1** та 0,104 г (1,5 ммоль) гідроксиламін гідрохлориду в 4 мл абсолютного піридину нагрівали при температурі 100—110 °С протягом 1 години. Розчинник відганяли у вакуумі. Залишок хроматографували на колонці з силікагелем (елюент — хлороформ:метанол, 8:2, v/v). Одержали 0,20 г (45 %) ізоксазолу **2**. T_{пл} = 237—238 °С.

3-[2-Гідрокси-4-(β-D-глюкопіранозилокси)феніл]-4-(4-метоксифеніл)піразол (3). 0,43 г (1 ммоль) сполуки **1** суспендували в 3 мл метанолу. Додавали 0,4 мл гідразину. Після розчинення реакційної суміші надлишок гідразину нейтралізували оцтовою кислотою. Розчинник відганяли у вакуумі. Сироподібний залишок хроматографували на колонці з силікагелем (елюент — хлороформ:метанол, 7:3, v/v). Одержали 0,22 г (50 %) піразолу **3**. T_{пл} = 210—215 °С (склоподібна субстанція).

2-Аміно-4-[2-гідрокси-4-(β-D-глюкопіранозилокси)феніл]-5-(4-метоксифеніл)-піримідин (4a). Суміш 0,86 г (2 ммоль) сполуки **1** і 0,36 г (2 ммоль) карбонату гуанідину в 10 мл диметилформаміду витримували при температурі 90—100 °С до зникнення вихідної сполуки (1—1,5 год). Розчинник видаляли у вакуумі. З маслянистого залишку цільовий продукт вимивали 2-пропанолом, з якого після незначного випаровування випадали жовті кристали. Одержано 0,76 г (81 %) сполуки **4a**. T_{пл} = 157—158 °С.

2-Метил-4-[2-гідрокси-(4-β-D-глюкопіранозилокси)феніл]-5-(4-метоксифеніл)-піримідин (4б). Суміш 0,43 г (1 ммоль) сполуки **1**, 0,19 г (2 ммоль) ацетамідин гідрохлориду і 0,14 г (1 ммоль) поташу в 8 мл диметилформаміду нагрівали при температурі 90—100 °С до зникнення вихідної сполуки (1,5—2 год). Розчинник видаляли у вакуумі роторного випаровувача. Із твердого залишку цільовий продукт вимивали етанолом, з якого після незначного випаровування випадали жовті кристали. Одержано 0,37 г (79 %) сполуки **4б**. T_{пл} = 147 °С.

2-Феніл-4-[2-гідрокси-(4-β-D-глюкопіранозилокси)феніл]-5-(4-метоксифеніл)-піримідин (4в). Суміш 0,43 г (1 ммоль) сполуки **1**, 0,31 г (2 ммоль) бензамідин гідрохлориду і 0,14 г (1 ммоль) поташу в 8 мл диметилфор-

мамиду нагрівали при температурі 90—100 °С до зникнення вихідної сполуки (1 год.). Реакційну суміш розбавляли водою. Осад, що випав, відфільтровували й перекристалізовували з ацетонітрилу. Вихід 0,45 г (84 %), $T_{\text{пл}} = 171$ °С.

2-Аміно-4-[2-ацетокси-(4-β-D-тетра-О-ацетилглюкопіранозилокси)феніл]-5-(4-метоксифеніл)піримідин (5а). 0,47 г (1 ммоль) сполуки **4а** розчиняли в 1 мл піридину при нагріванні, додавали 1 мл (10 ммоль) оцтового ангідриду. Після охолодження суміші випадали

кристали сполуки **5а**. Їх перекристалізували з ацетонітрилу. Вихід 0,64 г (95 %), $T_{\text{пл}} = 126$ °С.

1-N-Метил-2-аміно-4-[(2-гідрокси-(4-β-D-глюкопіранозилокси)феніл)-5-(4-метоксифеніл)піримідиний йодид (6а). 0,47 г (1 ммоль) сполуки **4а**, 0,12 мл (2 ммоль) йодметану і 8 мл 2-пропанолу кип'ятили впродовж 6 годин. При охолодженні виділились жовті кристали **6а**. Вихід 0,38 г (62 %), $T_{\text{пл}} = 208$ °С.

Надійшла до редакції 07.12.2005 р.

Interaction of 4'-methoxyisoflavon-7-O-β-D-glucopyranoside (Ononin) with nitrogen containing binucleophiles

V.G. Pivovarenko, T.M. Tkachuk

Department of Chemistry, Taras Shevchenko National University
64 Volodymyrska Str., Kyiv, 01033, Ukraine

Abstract. The isoxazole, pyrazole and pyrimidine derivatives were synthesized by the recyclization of 4'-methoxyisoflavon-7-O-β-D-glucopyranoside under interaction of nitrogen containing binucleophilic reagents (hydrazine, hydroxylamine, amidines). The structure of the obtained compounds was confirmed by ¹H-NMR-spectroscopy and mass-spectrometry data.

Key words: binucleophiles, isoxazole, pyrazole, pyrimidine, glucoside, ononine.

Перелік літератури

1. Goto Joji, Matsuda Yuzuru, Asano Kozo, Kawamoto Isao, Yasuzawa Tohru. A new inhibitor of Ca²⁺ and calmodulin-dependent cyclic nucleotide phosphodiesterase from streptosporangium vulgare // Agric. Biol. Chem. — 1987. — No 11. — P. 3003—3010.
2. Polkowski Krzysztof, Mazurek Aleksander P. Biological properties of genistein. A review of in vitro and in vivo data // Acta Pol. Pharm. — 2000. — Vol. 57, No 2. — P. 135—155.
3. Хилія В.П., Казаков А.Л., Голубушина Г.М., Мельник В.Н., Ткачук Т.М. Синтез и гипополипидемическая активность 3-(4-тиазолил)-6-алкил-7-алкоксихромонов // Хим.-фарм. журн. — 1981. — Т. 15, № 11. — С. 40—45.
4. Васильев С.А., Лукьянчиков М.С., Молчанов Г.И., Турубаров В.Д., Хилія В.П. Синтез и биологические свойства 3-феноксихромонов и 3-фенокси-4-гидрокси-7-метоксикумарина // Хим.-фарм. журн. — 1991. — № 7. — С. 34—38.
5. Cozzi P., Branzoli U., Loovisolo P., Orsini G., Garganico G., Pillan A., Chiari A. N-imidazolylchroman-4-ones, n-imidazolyl-1-tetralones, and their alcohols as hypolipemic agents raising high-density lipoproteins // J. Med. Chem. — 1986. — Vol. 29. — P. 404—410.
6. Кривоногов В.П., Толстиков Г.А., Козлова Г.Г., Сивкова Г.А. Синтез и биологическая активность производных пириимидина // Азотистые гетероциклы и алкалоиды / Под ред. В.Г. Карцева и Г.А. Толстикова. — М.: Иридий-пресс, 2001. — Т. 1. — С. 373—377.
7. Хилія В.П., Купчевская И.П., Гришко Л.Г. Взаимодействие модифицированных изофлавонов с гидразином и его производными // Азотистые гетероциклы и алкалоиды / Под ред. В.Г. Карцева и Г.А. Толстикова. — М.: Иридий-пресс, 2001. — Т. 1. — С. 147—154.
8. Горбуленко Н.В., Фрасинюк М.С., Хилія В.П. Химия гетероаналогов изофлавонов. 16. Бензтиазольные аналоги изофлавонов // ХГС. — 1994. — № 4. — С. 464—471.
9. Туров А.В., Ткачук Т.М., Шевчук Л.И., Хилія В.П. Реакция тиазольных аналогов изофлаволигнанов с амидинами // ХПС. — 2001. — № 4. — С. 264—268.
10. Сосновских В.Я. Синтез и реакции галогенсодержащих хромонов // Успехи химии. — 2003. — Т. 72, № 6. — С. 550—578.
11. Sosnovskikh V.Ya., Usachev B.I., Sizov A.Yu., Barabanov M.A. A simple one-pot synthesis of 2,6-disubstituted 4-(polyfluoroalkyl)pyridines and -pyrimidines by reaction of 2-polyfluoroalkylchromones with aromatic methyl ketimines and amidines // Synthesis. — 2004. — No 6. — P. 942—948.
12. Sharma R.D. Effect of various isoflavones on lipid levels in triton treated rats // Atherosclerosis. — 1979. — Vol. 33. — P. 371—375.
13. Ковалева Н.Г. Лечение растениями. — М.: Медицина, 1971. — С. 134.
14. Ковалев В.Н., Комиссаренко Н.Ф., Хилія В.П., Халева Л.Д., Тимашева И.Н. Изучение гипогликемической активности флавоноидов // Основные направления развития фармации. Тезисы докл. II съезда фармацевтов Латвийской ССР. — Рига, 1984. — С. 303—304.
15. Соколова В.Е., Васильченко Е.А., Измайлова И.К. Об анаболизирующем действии флавоноидов // Фармакология и токсикология. — 1978. — Т. 18, № 3. — С. 323—327.
16. Фрасинюк М.С., Бондаренко С.П., Хилія В.П. Новые аналоги формонетина // Химия природн. соед. — 2003. — № 4. — С. 277—280.