

ОМЕЛЬЯНЧИК Людмила,

доктор фармацевтичних наук, професор
Запорізький національний університет
ORCID ID: 0000-0002-7210-6280

БРАЖКО Олександр,

доктор біологічних наук, професор
Запорізький національний університет
ORCID ID: 0000-0002-5212-2689

Генчева Вікторія,

кандидат біологічних наук, доцент
Запорізький національний університет
ORCID ID: 0000-0002-8764-4559

Лабенська Ірина,

кандидат біологічних наук
Запорізький національний університет
ORCID ID: 0000-0003-0684-4362

Омельянчик Володимир,

кандидат медичних наук, доцент
Запорізький державний медичний університет
ORCID ID: 0000-0002-3060-7511
Україна

S-ЗАМІЩЕНІ ПОХІДНІ 2-МЕТИЛ-4-МЕРКАПТО-8- МЕТОКСИХІНОЛІНУ, ЩО ПРОЯВЛЯЮТЬ АНТИРАДИКАЛЬНУ АКТИВНІСТЬ

Антиоксидантний статус організму – є одним з універсальних показників, що характеризують стан здоров'я людини. Практично всі патологічні процеси в організмі, зокрема ішемічна хвороба серця, атеросклероз, патологія клапанів серця і інші серцево судинні захворювання, супроводжуються розвитком оксидативного стресу і утворенням вільних радикалів¹.

Активні форми кисню індукують в клітинах різноманітні вільнорадикальні окиснювальні реакції, мішенню яких є ліпіди клітинних мембран, нуклеїнові кислоти, протеїни, ферменти, молекули ДНК, внаслідок чого може розвиватися широкий спектр патогенних ефектів. Найбільше біологічне значення мають наступні активні форми кисню: синглетний кисень, супероксид аніон-радикал (O_2^-), пероксид гідрогену (H_2O_2), гідроксильний радикал (OH), пероксильний радикал ($R-COO\cdot$), оксид Нітрогену (NO), пероксинітрит ($ONOO$)².

Вільні радикали – сполуки, які можуть порушити структуру і функцію тварин і рослинних клітин. Організми схильні до їх впливу постійно. Це пов'язано з тим, що вони безперервно утворюються в результаті природних метаболічних процесів, які відбуваються в клітині; вільні радикали утворюються також під впливом зовнішніх

1 Gupta D. (2015). Methods for determination of antioxidant capacity: a review. Intern. J. of Pharmaceutical Sciences and Research. 6(2): 546-566.

2 Pristom A.M., Benhamed M. (2012). Oxidative stress and cardiovascular disease. Part 1. Lechebnoe delo: nauchno-prakticheskij terapevticheskij zhurnal. 1(23). 21-28. [in Russian].

факторів антропогенного або техногенного характеру (під впливом забрудненого навколишнього середовища, куріння, радіації, побутової хімії).

Гасінню вільних радикалів сприяє антиоксидантна система організму, що контролює і гальмує всі етапи реакцій утворення вільних радикалів, починаючи від їх ініціації та закінчуючи утворенням гідроперексидів та малонового діальдегіду.

У сучасній практиці широко використовуються антиоксиданти, що здатні нейтралізувати активність вільних радикалів, захищаючи таким чином клітини від окиснення³.

Таким чином, важливою захисною системою організму є система антиоксидантного захисту, яка здатна підтримувати оптимальний рівень окисно-відновних процесів та забезпечувати максимальну нейтралізацію побічних продуктів перекисного окиснення ліпідів⁴.

Метою даного дослідження було вивчення зв'язку між хімічною структурою та біологічною дією в ряду S-заміщених похідних 2-метил-4-меркапто-8-метоксихіноліну.

Для оцінки антирадикальної активності S-заміщених похідних 2-метил-4-меркапто-8-метоксихіноліну в даній роботі використана модель аутоокиснення адреналіну⁵.

Використовували 0,1%-ний розчин адреналіну, 0,2 М бікарбонатний буфер pH=10,65; розчини готували на бідистильованій воді. Контрольні проби (бікарбонатний буфер + 0,1%-ний розчин адреналіну) та досліджені проби (бікарбонатний буфер + 0,1%-ний розчин адреналіну + розчин речовини) ставились в один і той же день і за однакових умов. Концентрація речовини в розчині складала 125, 25, 5, 1 мкмоль/л. До 2 мл бікарбонатного буфера додавали 100 мкл 0,1%-ий розчин адреналіну, щільно та швидко перемішували, поміщали в спектрофотометр СФ-46 і вимірювали величину оптичної щільності при довжині хвилі 347 нм через 15 с упродовж 3-5 хв. Еталоном порівняння був L-ацетилцистеїн (рис. 1).

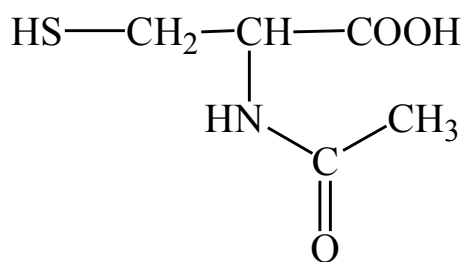


Рис. 1. Структура L-ацетилцистеїну

- 3 Gajibov U.G., Gajibova S.N., Komilov E.D., Ergashev N.A., Rahimov R.N., Arsarov M.I., Aripov T.F. (2018). Antiradikal'naya aktivnost' polifenol'nyh soedinenij vydelennyh iz rastenij semejstva Euphorbia // Universum: Himiya i biologiya: elektron. nauchn. zhurn. №11(53). URL: <http://7universum.com/ru/nature/archive/item/6543> [in Russian].; Bjelenichev, I.F., Levyc'kyj, E.L., Guns'kyj, Ju.I. (2002). Antyoksydantna systema zahystu organizmu: ogljjad. Suchasni problemy toksykologii'. 3, 5-17 [in Ukrainian].
- 4 Lavrishin YU.YU., Varholyak I.S., Martishuk T.V., Guta Z.A., Ivankiv L.B., Paladijchuk O.R., Murs'ka S.D., Gutij B.V., Gufrij D.F. (2016). Biologichne znachennya sistemi antioksidantnogo zahystu organizmu tvarin. Naukovij visnik LNUVMBT imeni S.Z. Gzhic'kogo. T. 18. №2 (66). 100-111. [in Ukrainian].
- 5 Sirota T.V. (1999). Novyj podhod v issledovanii processa autookisleniya adrenalina i ispol'zovanie ego dlya izmereniya aktivnosti superoksiddismutazy. Voprosy medicinskoj himii. 45(3). 263-272. [in Russian].

Відсоток інгібування свідчить про величину антирадикальної активності S-заміщених похідних 2-метил-4-меркапто-8-метоксихіноліну, який обчислювали за формулою:

$$\% \text{ інгібування} = 1 - \Delta D_d / \Delta D_k \cdot 100\%$$

де ΔD_d і ΔD_k – різниця оптичної щільності швидкості реакції аутоокиснення адреналіну в присутності сполуки (дослідна проба) та у відсутності сполуки (контрольна проба) відповідно.

Нами, у результаті досліджень було встановлено, що S-заміщені похідні 2-метил-4-меркапто-8-метоксихіноліну є перспективним класом сполук з проявом антирадикальної активності (табл. 1).

Таблиця 1.

**Антирадикальна активність S-заміщених похідних
2-метил-4-меркапто-8-метоксихіноліну**

Назва сполуки та її номер	Концентрація, мкмоль/л	ΔD	% інгібування
1	2	3	4
гідрохлорид (8-метокси-2-метилхінолін-4-ілтію)оцтової кислоти (сполука 1)	25	0,180±0,008*	29
	5	0,142±0,007*	44
	1	0,220±0,010*	13
2-(8-метокси-2-метилхінолін-4-ілтію)пропанова кислота (сполука 2)	25	0,223±0,011*	12
	5	0,228±0,011*	10
натрієва сіль (8-метокси-2-метилхінолін-4-ілтію)оцтової кислоти (сполука 3)	25	0,137±0,005*	54
калієва сіль (8-метокси-2-метилхінолін-4-ілтію)оцтової кислоти (сполука 4)	25	0,152±0,003*	60
	5	0,140±0,007*	46
гідрохлорид 3-(8-метокси-2-метилхінолін-4-ілтію)пропанової кислоти (сполука 5)	25	0,193±0,009*	24
	5	0,205±0,011*	19
	1	0,213±0,011*	16
гідрохлорид метилового естеру 3-(8-метокси-2-метилхінолін-4-ілтію)пропанової кислоти (сполука 6)	125	0,170±0,008*	33
	25	0,203±0,009*	20
дигідрохлорид 2-аміно-3-(8-метокси-2-метилхінолін-4-ілтію)пропанової кислоти (сполука 7)	25	0,200±0,009*	21
2-ацетиламіно-3-(8-метокси-2-метилхінолін-4-ілтію)пропанова кислота (сполука 8)	25	0,190±0,009*	26
	5	0,150±0,007*	40
2-хлорацетиламіно-3-(8-метокси-2-метилхінолін-4-ілтію)пропанової кислоти (сполука 9)	125	0,152±0,007*	40
	25	0,226±0,010*	11
2-(2-диметиламіноацетиламіно-3-(8-метокси-2-метилхінолін-4-ілтію)пропанової кислоти (сполука 10)	125	0,150±0,007*	40

Таблиця 1 (продовження)

1	2	3	4
2-ацетиламіно-3-(8-метокси-2-метилхінолін-4-ілтію)сукцинату (сполука 11)	125	0,175±0,008*	31
2-гідрокси-3-(8-метокси-2-метилхінолін-4-ілтію)пропанова кислота (сполука 12)	25	0,127±0,006*	50
	5	0,110±0,005*	58
	1	0,140±0,007*	45
натрієва сіль 2-гідрокси-3-(8-метокси-2-метилхінолін-4-ілтію)пропанової кислоти (сполука 13)	25	0,110±0,005*	55
	5	0,130±0,006*	47
L-Ацетилцистеїн	25	0,140±0,007*	45
	5	0,220±0,011*	14
Контроль	–	0,254±0,012	–

Примітка. * – $P < 0,05$ порівняно з контролем

Концентрація речовин у розчині складала 125, 25, 5, 1 мкмоль/л. Гідрохлорид метилового естеру 3-(8-метокси-2-метилхінолін-4-ілтію)пропанової кислоти (сполука 6); 2-хлорацетиламіно-3-(8-метокси-2-метилхінолін-4-ілтію)пропанової кислоти (сполука 9) та 2-ацетиламіно-3-(8-метокси-2-метилхінолін-4-ілтію)сукцинату (сполука 11) проявили антирадикальну активність при концентрації 125 мкмоль/л (відсоток інгібування 33%, 40%, 31% відповідно) (див. табл. 1).

Ряд сполук, при концентрації 25 мкмоль/л, проявляли антирадикальну активність: гідрохлорид (8-метокси-2-метилхінолін-4-ілтію)оцтової кислоти (сполука 1) – 29%; натрієва сіль (8-метокси-2-метилхінолін-4-ілтію)оцтової кислоти (сполука 3) – 54%; калієва сіль (8-метокси-2-метилхінолін-4-ілтію)оцтової кислоти (сполука 4) – 60%; гідрохлорид метилового естеру 3-(8-метокси-2-метилхінолін-4-ілтію)пропанової кислоти (сполука 6) – 20%; 2-ацетиламіно-3-(8-метокси-2-метилхінолін-4-ілтію)пропанова кислота (сполука 8) – 26%; 2-гідрокси-3-(8-метокси-2-метилхінолін-4-ілтію)пропанова кислота (сполука 12) – 50%; натрієва сіль 2-гідрокси-3-(8-метокси-2-метилхінолін-4-ілтію)пропанової кислоти (сполука 13) – 55% (див. табл. 1), в порівнянні з L-ацетилцистеїном – 45%.

Зниження концентрації речовин до 5 мкмоль/л призвело до того, що деякі сполуки також проявили свою антирадикальну активність: сполука 1 – гідрохлорид (8-метокси-2-метилхінолін-4-ілтію)оцтової кислоти; сполука 4 – калієва сіль (8-метокси-2-метилхінолін-4-ілтію)оцтової кислоти; сполука 8 – 2-ацетиламіно-3-(8-метокси-2-метилхінолін-4-ілтію)пропанова кислота; сполука 12 – 2-гідрокси-3-(8-метокси-2-метилхінолін-4-ілтію)пропанова кислота; сполука – 13 – натрієва сіль 2-гідрокси-3-(8-метокси-2-метилхінолін-4-ілтію)пропанової кислоти (див. табл. 1), в порівнянні з L-ацетилцистеїном – 14%.

При найменшій концентрації 1 мкмоль/л ряд деяких S-заміщених похідних 2-метил-4-меркапто-8-метоксихіноліну проявляли антирадикальну активність, однак значно меншу, ніж при інших концентраціях: гідрохлорид (8-метокси-2-метилхінолін-4-ілтію)оцтової кислоти (сполука 1) – 13%; гідрохлорид 3-(8-метокси-2-метил-

хінолін-4-ілтіо)пропанової кислоти (сполука 5) – 16%; 2-гідрокси-3-(8-метокси-2-метилхінолін-4-ілтіо)пропанова кислота (сполука 12) – 45%.

Отже, на моделі аутоокиснення адреналіну при концентрації 25 мкмоль/л високу антирадикальну активність проявили: сполука 3 – натрієва сіль (8-метокси-2-метилхінолін-4-ілтіо)оцтової кислоти; сполука 4 – калієва сіль (8-метокси-2-метилхінолін-4-ілтіо)оцтової кислоти; сполука 12 – 2-гідрокси-3-(8-метокси-2-метилхінолін-4-ілтіо)пропанова кислота; сполука 13 – натрієва сіль 2-гідрокси-3-(8-метокси-2-метилхінолін-4-ілтіо)пропанової кислоти, які перевищують активність еталона порівняння – L-ацетилцистеїну, що перевищили відсоток інгібування на 5-15% (див. табл. 1).

Як видно з табл. 1, найбільшу антирадикальну активність серед них проявляють сполука 4 та сполука 13, які перевищують активність еталона порівняння L-ацетилцистеїну на 15% та 10% відповідно ($P < 0,05$). Дещо нижчу антирадикальну активність має сполука 3. Гідрохлорид (8-метокси-2-метилхінолін-4-ілтіо)оцтової кислоти (сполука 1) – проявляє вдвічі меншу активність, ніж калієва сіль (8-метокси-2-метилхінолін-4-ілтіо)оцтової кислоти (сполука 4) (див. табл. 1).

Встановлюючи та аналізуючи залежність між хімічною структурою та проявом антирадикальної активності необхідно звернути увагу, що подовження карбонового ланцюга на метиленову групу (гідрохлорид 3-(8-метокси-2-метилхінолін-4-ілтіо)пропанової кислоти, сполука 5) – впливає на зменшення прояву антирадикальної активності, порівняно з гідрохлоридом (8-метокси-2-метилхінолін-4-ілтіо)оцтової кислоти (сполука 1). Розгалуження карбонового ланцюга, а саме введення CH_3 -групи в β -положення (2-(8-метокси-2-метилхінолін-4-ілтіо)пропанова кислота, сполука 2) призводить до зменшення активності приблизно в 2,4 рази, порівняно з гідрохлоридом (8-метокси-2-метилхінолін-4-ілтіо)оцтової кислот, сполука 1 (див. табл. 1).

Етерифікація карбоксильної групи (гідрохлорид метилового естеру 3-(8-метокси-2-метилхінолін-4-ілтіо)пропанової кислоти, сполука 6) – призводить до незначного зменшення антирадикальної активності, порівняно з гідрохлоридом 3-(8-метокси-2-метилхінолін-4-ілтіо)пропанової кислоти, сполука 5. Введення NH_2 -групи до карбонового ланцюга (дигідрохлорид 2-аміно-3-(8-метокси-2-метилхінолін-4-ілтіо)пропанової кислоти, сполука 7) – не впливає на підвищення антирадикальної активності, у порівнянні з гідрохлоридом 3-(8-метокси-2-метилхінолін-4-ілтіо)пропанової кислоти, сполука 5. Введення N-ацильного залишку до карбонового ланцюга (2-ацетиламіно-3-(8-метокси-2-метилхінолін-4-ілтіо)пропанової кислоти, сполука 8) впливає на незначне підвищення антирадикальної активності, порівняно з дигідрохлоридом 2-аміно-3-(8-метокси-2-метилхінолін-4-ілтіо)пропанової кислоти, сполука 7 (див. табл. 1).

Заміна аміногрупи на гідроксильну групу (2-гідрокси-3-(8-метокси-2-метилхінолін-4-ілтіо)пропанова кислота, сполука 12) в β -положенні карбонового ланцюга сприяє збільшенню антирадикальної активності, порівняно зі сполуками 5, 7, 8 (див. табл. 1).

Результати проведених досліджень свідчать, що похідні S-заміщених 2-метил-4-меркапто-8-метоксихіноліну проявляють доволі високу антирадикальну активність *in vitro* на моделі аутоокиснення адреналіну, порівнянно з L-ацетилцистеїном.

Встановлено, що подовження на CH_2 -групу карбонового ланцюга в 4-му положенні хінолінового циклу зменшує антирадикальну активність, поява OH-групи в карбоновому ланцюзі – підвищує антирадикальну активність. Результати антирадикальної активності S-заміщених похідних 2-метил-4-меркапто-8-метоксихіноліну дозволяють відібрати найбільш активні сполуки у представленому ряді, та можуть бути використані для досліджень на моделях *in vitro* та *in vivo*.

DOI: 10.51587/9781-7364-13302-2021-002-27-33

МАЛИШЕВСЬКА Ольга Степанівна

кандидат технічних наук, доцент
Івано-Франківський національний медичний університет
ORCID ID: 0000-0003-0180-2112

ГАРКАВИЙ Сергій Іванович

доктор медичних наук, професор
Національний медичний університет ім. О. О.Богомольця,
м. Київ,
Україна

ГІГІЄНИЧНА ОЦІНКА ВПЛИВУ ПРОЦЕСУ МЕХАНІЧНОЇ ПЕРЕРОБКИ ВТОРИННОЇ ПЕТФ-ПЛЯШКИ НА СТАН ЗАБРУДНЕННЯ АТМОФЕРИ ЗА РЕЗУЛЬТАТАМИ САНІТАРНО-ЕПІДЕМІОЛОГІЧНОЇ ЕКСПЕРТИЗИ

У процесі проведення санітарно-епідеміологічної експертизи процесу механічної переробки вторинної ПЕТФ-пляшки, яку було проведено для ТзОВ «Екосонік-вест», що здійснює переробку ПЕТФ-пляшок у флекси, було встановлено наступне. Виробничий майданчик ТзОВ «Екосонік-вест» розміщений в південно-східній частині м. Івано-Франківська.

Згідно з актом санітарно-епідеміологічного обстеження від 14.07.2018 р. ГУ Держпродспоживслужби у Івано-Франківській обл., земельна ділянка підприємства ТзОВ «Екосонік-вест» межує:

- на півночі – з територією складських приміщень, що не використовуються за призначенням у зв'язку з фізичною зношеністю (48 м);
- на сході – з проїжджою частиною (93 м) вулиці та землями загального призначення;
- на півдні – із територією складських приміщень, що не використовуються за призначенням у зв'язку з фізичною зношеністю (57 м);
- на заході – з проїжджою частиною (106 м) вулиці й територією вантажного та легкового шиномонтажу (147 м).