

К.В. Александрова, С.В. Левіч, О.С. Шкода, Н.В. Крісанова, Н.П. Рудько

## Похідні ксантину – перспективні нейропротектори з антиоксидантним механізмом дії

Запорізький державний медичний університет

**Ключові слова:** похідні ксантину, ішемія, антиоксиданти.

### Xanthine derivatives – promising neuroprotectors with antioxidant mechanism of action

K.V. Alexandrova, S.V. Levich, A.C. Shkoda, N.V. Krisanova, N.P. Rudko

**Key words:** derivatives of xanthine, ischemia, antioxidants.

Ішемічний інсульт (ІІ) залишається однією з головних причин смертності у світі. Для запобігання ускладнень ІІ необхідно зменшити прогресуюче пошкодження нейронів, розлад метаболізму яких настає з перших секунд ішемії, коли для клітин головного мозку недостатньо кисню для підтримки швидкості окислювальних процесів. Відбувається активація каскаду реакцій, що припиняють всю функціональну активність нейронів, руйнуючи і знищуючи їх органели. У надлишку утворюються вільні радикали, які викликають перекисне окислення фосфоліпідів, що є додатковим чинником структурної деградації мембрани нервових клітин.

Незважаючи на велику кількість експериментальних досліджень, більшість препаратів у клінічній практиці не дали очікуваного результату. Тому методи метаболічної корекції станів, зумовлених ішемією, необхідно інтенсивно розробляти. Останнім часом все більшу увагу привертають препарати з властивостями антиоксидантів і мембранопротекторів.

Синтез нових речовин має відбуватись за алгоритмом, що, насамперед, враховував би *in silico* розрахунки предикторів біодоступності та токсичності майбутньої сполуки, що є підставою для синтезу та вивчення біологічної дії *in vitro* та *in vivo*.

**Мета роботи.** Пошук не описаних раніше потенційних антиоксидантів серед 7,8-дизаміщених похідних 3-бензил(феніл, *n*-толіл)ксантинів з урахуванням попередніх розрахунків предикторів біодоступності (правило «п'яти», фільтри Гхоша, Мугге, Веббера, «лідероподібність») і токсичності з використанням вільнодоступних програмних комплексів ChemAxon (web-платформа Chemicalize.org) та Gусar.

На основі отриманих результатів здійснено синтез 7,8-дизаміщених похідних ксантину, а завдяки прогнозу програми PASS C&T відібрано речовини, що, імовірно, проявлятимуть антиоксиданту активність. Структуру всіх синтезованих сполук доведено за допомогою ПМР-, ІЧ-спектроскопії, мас-спектрометрії та елементного аналізу, а індивідуальність речовин – тонкошаровою хроматографією.

Відібрані речовини передано на дослідження антиоксидантної активності до Центральної науково-дослідної лабораторії ЗДМУ.

**Матеріали і методи дослідження.** Елементний аналіз виконано на приладі Elementar Vario L cube, ПМР-спектри зняті на спектрометрі Bruker SF-400 (розчинник ДМСО- $d_6$  або ДМСО- $d_6$ +CDCl $_4$ , внутрішній стандарт – ТМС). Дослідження антиоксидантної активності *in vitro* з використанням таких методів оцінки: 1. при неферментативному ініціюванні вільнорадикального окислення солями феруму (II); 2. за інгібуванням супероксидрадикалу; 3. за інгібуванням нітрогенмонооксиду; 4. за інгібуванням окислювальної модифікації білка, що викликана реактивом Фентона; 5. за гальмуванням «нітрозуючого» стресу.

**Результати та їх обговорення.** Сполуки, активність яких перевищує таку у еталонів (емокспипіну, тіотріазоліну та *N*-ацетицистеїну), будуть передані на ретельніше вивчення антиоксидантної активності *in vivo* на моделі двобічної перев'язки загальних сонних артерій.

**Висновки.** Здійснено синтез неописаних раніше 7,8-дизаміщених похідних 3-бензил(феніл, *n*-толіл)ксантинів і досліджень їх антиоксидантну активність *in vitro*.

УДК 615.31:547.292'857-3-048.57:615.21

К.В. Александрова, Д.М. Юрченко, І.Ф. Беленічев, Н.В. Бухтіярова, С.Г. Носач, О.Б. Макоїд, С.А. Біленький

## Поетапний скринінг сполук нейропротективної активності серед ксантиніл-7-ацетатних кислот та їх функціональних похідних

Запорізький державний медичний університет

**Ключові слова:** антиоксидантна активність, ксантини, інсульт.

### Phased screening of compounds with neuroprotective activity among xanthinyl-7-acetic acids and their functional derivatives

K.V. Alexandrova, D.M. Yurchenko, I.F. Belenichev, N.V. Bukhtiyarova, S.G. Nosach, O.B. Makoyed, S.A. Belenky

**Key words:** antioxidative activity, xanthine, stroke.

В останні роки у зв'язку з ростом кількості захворювань, що перебігають з нейродегенеративними змінами та супроводжуються порушеннями когнітивних функцій (інсульти, сенільні деменції, в т.ч. хвороба

Альцгеймера, травми мозку, інтоксикації, інфекційні ураження центральної нервової системи) здійснюється активний пошук сучасних вискоєфективних, малотоксичних біологічно активних сполук – перспектив-