

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 високоефективних, малотоксичних біологічно активних сполук – перспектив-



них препаратів з ноотропною та нейропротективною діями.

Нині арсенал медикаментозних засобів лікування мозкових інсультів включає тромболітики, антикоагулянти, блокатори кальцієвих каналів, модулятори глутамінових рецепторів, антиоксиданти, ноотропи та нейропептиди. Не зважаючи на наявність широкого вибору лікарських засобів, проблема лікування мозкових інсультів залишається актуальною.

Мета роботи. Пошук сполук з прогнозованим видом активності (антиоксидантна активність) серед ксантиніл-7-ацетатних кислот та їх функціональних похідних.

Матеріали і методи дослідження. На кафедрі біологічної хімії та лабораторної діагностики із 8-бромо-1,3-диметилксантину синтезовано ксантиніл-7-ацетатні кислоти та їх функціональні похідні – естери, гідразиди та іліденгідразиди.

Для всіх синтезованих сполук проведено *in silico* розрахунки молекулярних предикторів (молекулярна рефракція, ліпофільність), а також синтезовані сполуки перевірено на відповідність «правилу п'яти» Ліпінського, яким повинна відповідати сполука, що вважається потенційним лікарським засобом. Дослідження дали змогу виділити сполуку-лідера (8-бензиламіноксантиніл-7-ацетатна кислота), що викликає зацікавленість для подальшого просування її як можливого кандидата в лікарський засіб.

Усі синтезовані сполуки піддавали скринінговим дослідженням на наявність антиоксидантної активності. Біологічну дію вивчали в ЦНДІ Запорізького державного медичного університету під керівництвом професора І.Ф. Беленічева.

Вивчено антиоксидантну активність *in vitro* на різних моделях ініціації вільнорадикального окислення: інгібування супероксидрадикалу, неферментативне ліпоперекислення, інгібування монооксиду азоту, а також за глибиною розвитку окислювальної модифікації білків.

Результати та їх обговорення. Дослідження підтверджують достатньо високий рівень антиоксидантної активності серед синтезованих сполук. Виявилось, що біодоступність сполук у ряду естер – гідразид – іліденгідразид збільшується.

Висновки. Найбільш перспективним класом для пошуку сполук з АОА в ряду похідних ксантиніл-7-ацетатних кислот є іліденгідразиди ксантиніл-7-ацетатних кислот, а найактивнішою сполукою виявився 8-N-бензиламінофеїлініл-7)ацетатної кислоти (1-фенілетиліден)гідразид, антиоксидантна активність якого значно перевищує еталони порівняння (емоксипін, пірацетам, N-АЦЦ) та захищена патентом України на корисну модель. Нейропротективну активність цієї сполуки досліджено *in vivo* на моделі гострого порушення мозкового кровообігу, що викликано незворотною двобічною оклюзією загальних сонних артерій.

УДК: 615.31.015.4:547.466.46'792];[616.831-005.4-02:616-018.74-092]

И.Ф. Беленичев, Л.И. Кучеренко, А.В. Абрамов, А.А. Егоров, С.В. Павлов

Нейропротективные и эндотелиотропные свойства нового препарата Лизиний в условиях ишемического повреждения головного мозга

Запорожский государственный медицинский университет, НПО «Фарматрон», г. Запорожье

Ключевые слова: Лизиний, эндотелиопротектор, нейропротектор, ишемический инсульт, VEGF.

And neuroprotective properties endoteliotropnye new drug «lysine» in ischemic brain damage

I.F. Belenichev, L.I. Kucherenko, A.V. Abramov, A.A. Egorov, S.V. Pavlov

Key words: lysine, endotelioptektor, neuroprotective, ischemic stroke, VEGF.

В последние годы заболевания нейродеструктивной патологии занимают 2 место в структуре общей смертности населения промышленно развитых стран. Наиболее распространенными заболеваниями, приводящими к нарушению мозгового кровообращения, являются атеросклероз, гипертоническая болезнь, черепно-мозговые травмы, тромбозы и эмболии мозговых сосудов. Одним из ведущих звеньев патогенеза нейродеструкции является эндотелиальная дисфункция. Известно, что ишемические изменения в мозге приводят к дисбалансу уровня вазодилататоров и вазоконстрикторов. Снижение скорости мозгового кровотока инициирует патобиохимические реакции, приводящие к дисбалансу iNOS и eNOS, избыточной продукции цитотоксических форм NO, накоплению окисленных интермедиатов тиол-дисульфидной системы и депривации антиоксидантных ферментов.

На кафедре фармацевтической химии Запорожского государственного медицинского университета синтезировано новое соединение, получившее название

Лизиний, сочетающее фрагменты L-лизина (эндотелиопротектора) и тиотриазолина (антиоксиданта).

В ходе исследований установлена высокая нейропротективная и эндотелиотропная активность Лизиния при его курсовом назначении в дозе 50 мг/кг животным с моделированием острого нарушения мозгового кровообращения (ОНМК) путем двусторонней перевязки общих сонных артерий. Показано, что Лизиний обладает уникальными свойствами. Он оказывает протективное действие в отношении транспорта NO за счет сохранения восстановленных тиолов. Установлено, что курсовое введение Лизиния животным с ОНМК приводит к 4 суткам экспериментальной терапии к повышению уровня восстановленных тиольных групп, тиосодержащих аминокислот (метионина и цистеина) как за счет прямого антиоксидантного действия тиольной группы в молекуле препарата, так и за счет повышения активности глутатионредуктазы. Предполагаем, что Лизиний сам может являться переносчиком NO, образуя с ним стабильные S-нитрозильные комплексы. Тем самым,