
doi: <https://doi.org/10.15407/dopovidi2017.08.086>

УДК 616.12 – 008.331.1:612.08:544.16

**І.С. Чекман¹, О.О. Казакова², І.А.Мазур³, О.О. Нагорна⁴,
І.Ф. Бєленічев³, Н.О. Горчакова⁴, Н.В. Бухтіярова³,
Г.О. Сирова⁵, Р.С. Довгань⁴, М.І. Загородний⁴**

¹ Київський медичний університет УАНМ

² Інститут хімії поверхні ім. О.О. Чуйка НАН України, Київ

³ Запорізький державний медичний університет

⁴ Національний медичний університет ім. О.О. Богомольця, Київ

⁵ Харківський національний медичний університет

E-mail: chekman_ivan@yahoo.co.uk

Новий оригінальний метаболітотропний ендотеліопротектор “ангіолін”: квантово — хімічні параметри та особливості фармакологічної дії

Представлено членом-кореспондентом НАН України І.С. Чекманом.

За допомогою теорії функціонала густини з використанням сольватаційної моделі IEF PCM досліджено електронні та енергетичні властивості “Ангіоліну”. Встановлено, що рівноважна структура з найнижчим рівнем вільної енергії Гібса стабілізована внутрішньомолекулярними водневими зв'язками, а основними реакційними центрами є іонні групи, групи, що беруть участь у Н-зв'язку та гетероциклі тіотриазоліну.

Ключові слова: квантово-хімічні параметри, функціональні групи, “Ангіолін”, ендотеліопротекторна активність, кардіопротекторна активність, нейропротекторна активність.

У даний час основним об'єктом уваги нейрофізіологів, фармакологів і клініцистів є ендотелій судин, який вважається як органом-мішенню для артеріальної гіпертонії, атеросклерозу, цукрового діабету, мозкового інсульту, так і ефектором у патогенезі цих захворювань. Проте до сьогодні немає препаратів з доведеною ендотеліопротекторною дією. Майбутнє за препаратами, що чинять не тільки нейро- або кардіопротекторну дію, але й опосередкований позитивний вплив на ендотеліальну функцію.

Значний інтерес для фахівців може становити комплексне лікування ендотеліальної дисфункції при серцево-судинній патології, коли реперфузійна, антитромботична і кардіо-, нейропротекторна терапія буде поєднуватися із застосуванням препаратів-коректорів порушень функцій ендотелію. У зв'язку з вищевикладеним актуальності набуває створення ендотеліопротекторів, механізм дії, яких направлений на поліпшення метаболізму, нормалі-

© І.С. Чекман, О.О. Казакова, І.А.Мазур, О.О. Нагорна, І.Ф. Бєленічев,

Н.О. Горчакова, Н.В. Бухтіярова, Г.О. Сирова, Р.С. Довгань, М.І. Загородний, 2017

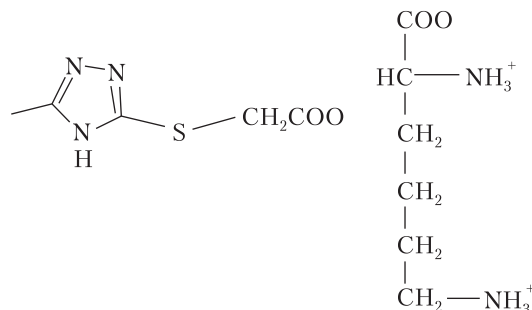
зацію тіол-дисульфідної рівноваги, які є природними донорами оксиду азоту і активаторами ендотеліального ізоферменту NO-синтази, які містять у своїй структурі тіольні групи, а також афінно очищені антитіла до ендотеліальної NO-синтази, що було показано на експериментальних моделях цереброваскулярних патологій.

На сьогодні ендотеліопротекторний ефект прогнозується у тіотриазоліну та L-лізину есцинату. З метою створення ефективного метаболітопротектора співробітниками НВО "Фарматрон", м. Запоріжжя, було синтезовано сполуку (S)-2,6-діаміногексанової кислоти 3-метил-1,2,4-триазоліл-5-тіоацетат (робоча назва "Ангіолін"), що поєднує у своїй структурі фрагменти молекул тіотриазоліну і L-лізину есцинату. "Ангіолін" має ендотеліопротекторні властивості, обумовлені його здатністю регулювати утворення NO, зменшувати продукування пероксинітриду і гомоцистеїну, підвищувати активність супероксиддисмутази і NO-синтази, збільшувати збереження відновлених тіольних груп і L-аргініну. Препарат підвищує біодоступність NO, здатний покращувати його транспортування до клітин-мішеней у разі порушення функції ендотелію судин головного мозку і міокарда. "Ангіолін" збільшує щільність ендотеліоцитів капілярної сітки кори головного мозку і судинної стінки судин мозку, вміст РНК в ядрах ендотеліоцитів, щільність проліферуючих ендотеліоцитів у цих судинах на тлі підвищення концентрації васкулоендотеліального фактора росту (VEGF), активує глутатіонову ланку тіол-дисульфідної системи і підвищує активність глутатіонпероксидази та глутатіонтрансферази, знижує накопичення маркерів оксидативного і нітрозуючого стресу [1].

З огляду на вищевикладені властивості препарату планується його широке застосування для лікування серцево-судинних захворювань з метою корекції ендотеліальної дисфункції і енергетичного метаболізму головного мозку та міокарда, зменшення оксидативного стресу. "Ангіолін" доцільно застосовувати в комплексній нейропротекторній терапії черепно-мозкових травм, мозкових інсультів, дисциркуляторної енцефалопатії I і II ст., корекції наслідків мозкових інсультів, лікуванні токсичної (в тому числі алкогольної) і гіпоксичної енцефалопатії при гострих та хронічних отруєннях ЦНС і інфекційному ураженні мозку.

За мету дослідження ставилося вивчення квантово-хімічних властивостей "Ангіоліну" для визначення його основних активних центрів.

Об'єкт і методи дослідження. "Ангіолін" ((S)-2,6-діаміногексанової кислоти 3-метил-1,2,4-триазоліл-5-тіоацетат) буде існувати у водному розчині у вигляді аніонів тіотриазоліну та катіонів L-лізину:



Електронна структура молекули "Ангіоліну", енергія сольватації, вільна енергія у водному розчині з урахуванням ефектів сольватації–десольватації, енергія вищої зайнятої

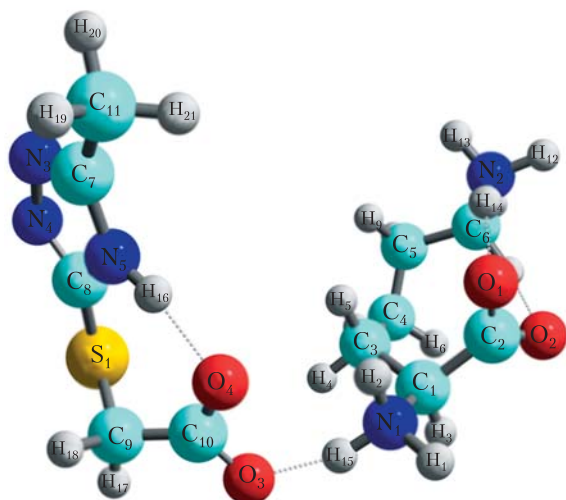


Рис. 1. Оптимізована геометрія молекули “Ангіоліну” з вказаними типами атомів

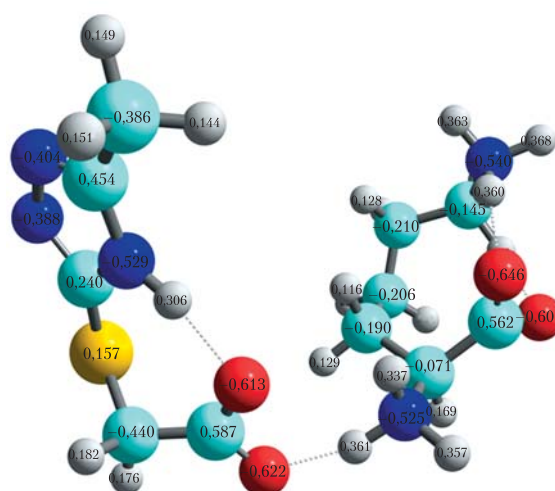


Рис. 2. Заряди на атомах молекули “Ангіоліну”

(ВЗМО) і нижньої вакантної (НВМО) молекулярних орбіталей та значення дипольного моменту були встановлені за допомогою теорії функціонала густини DFT [2] з використанням гібридного функціонала ВЗLYP [3] у неемпіричному базисі 6-31G(d,p) з поляризаційними функціями та вдосконаленої сольватаційної моделі IEF PCM [4]. Оптимізацію просторової будови аніона та катіона проводили напівемпіричним методом PM3 [5, 6]. Розподіл електростатичного та гідрофобного потенціалів молекули “Ангіоліну” розраховано методом FieldView 2.0.2 [7].

Результати досліджень та їх обговорення. Оптимізована геометрія з вказаними типами атомів іонної пари (S)-2,6-діаміногексанової кислоти 3-метил-1,2,4-триазоліл-5-тіоацетату, що складається з аніона тіотриазоліну та катіона L-лізину в найстабільнішій за енергією конформації, наведена на рис. 1. Вільна енергія Гібса у водному розчині цієї конформації дорівнює $-1404,70149$ а.о.е. (таблиця). Рівноважна структура іонної пари стабілізована водневими зв'язками між атомом водню H_{16} гетероциклу та атомом кисню карбоксильної групи O_4 в аніоні, атомом водню H_{14} аміногрупи та атомом кисню карбоксильної групи O_1 у катіоні, а також між атомом водню H_{15} катіона й атомом кисню карбоксильної групи O_3 аніона.

Загальні енергетичні характеристики молекули “Ангіоліну”

Вільна енергія у водному розчині, а. о. е.	$-1404,70149$
Енергія сольватації у водному розчині, ккал/моль	$-48,39$
$E_{\text{взмо}}$, еВ	$-5,86$
$E_{\text{нвмо}}$, еВ	$-1,61$
Абсолютна жорсткість (η), еВ	$2,13$
Абсолютна електронегативність (χ_0), еВ	$3,74$
Дипольний момент, Д	$15,04$

“Ангіолін” поліфункціональний за своєю хімічною структурою. І аніон 3-метил-1,2,4-триазоліл-5-тіоацетату, і катіон L-лізину несуть негативно заряджені депротоновані карбоксильні групи, до складу катіона входять дві позитивно заряджені протоновані аміногрупи,

ISSN 1025-6415. Допов. Nac. acad. nauk Ukr. 2017. № 8

крім того, “Ангіолін” містить у своєму складі гетероцикл, атом сірки, а також гідрофобні фрагменти – метильну групу, вуглецевий ланцюг.

Дипольний момент молекули “Ангіоліну” становить 15,04 Д (див. таблицю), що свідчить про її високу полярність. Важливими характеристиками полярної молекули в розчині є заряди на атомах (рис. 2), оскільки міжмолекулярні взаємодії у цьому випадку мають переважно електростатичну природу [8].

Заряди на атомах кисню депротонованих карбоксильних груп у молекулі “Ангіоліну” типові – великі від’ємні (від $-0,606$ а. о. на атомі O_2 до $-0,646$ а. о. на O_1). Незначна різниця у зарядах пояснюється участю цих атомів в утворенні водневих зв’язків. Також значний надлишок електронної густини несуть атоми азоту протонованих аміногруп ($-0,525$ а.о. на N_1 і $-0,540$ а. о. на N_2) та гетероциклу ($-0,404$, $-0,388$ і $-0,529$ а.о. на атомах N_3 , N_4 і N_5 відповідно). Сумарний заряд на гетероциклі становить $-0,627$ а.о. Заряди на атомах вуглецю залежать від електронегативності сусідніх атомів. Так, атоми С депротонованих карбоксильних груп мають найбільші позитивні заряди ($0,562$ а. о. на C_2 і $0,587$ а. о. на C_{10}), заряди на атомах С гетероциклу теж позитивні ($0,454$ а. о. на C_7 і $0,240$ а. о. на C_8), а атоми вуглецю метильної групи та вуглецевого ланцюга несуть надлишок електронної густини (від $-0,071$ на C_1 до $-0,386$ на C_{11} а. о.). Атом сірки несе порівняно невеликий позитивний заряд.

Методом FieldView 2.0.2 було розраховано розподіл електростатичного і гідрофобного потенціалів аніона тіотриазоліну та катіона L-лізину. Біля атомів азоту гетероциклу і кисню депротонованих карбоксильних груп локалізовані великі негативні значення електростатичного потенціалу, тобто ці атоми будуть взаємодіяти з катіонами та донорами Н-зв’язку. Позитивне електростатичне поле створюють протоновані аміногрупи та протон, приєднаний до азоту гетероциклу. Вони будуть взаємодіяти з аніонами та акцепторами Н-зв’язку. Таким чином, сильні електростатичні поля створюють іонні групи, групи що беруть участь у Н-зв’язку та гетероциклі тіотриазоліну. Ділянки з високою гідрофобністю локалізовані навколо вуглецевого ланцюга та метильної групи. Вони є електростатично нейтральними, але можуть взаємодіяти з неполярними фрагментами біолігандів у організмі людини.

Енергетичні властивості “Ангіоліну” наведені в таблиці. У молекулі L-карнітину потенціал іонізації становить $-5,86$ еВ, а спорідненість до електрона (енергія, яка виділяється під час приєднання до нейтральної молекули електрона) – $-1,61$ еВ. Негативне значення енергії НВМО зумовлює нуклеофільні властивості сполуки.

За результатами доклінічних досліджень встановлено, що препарат значно знижує загибель нейронів при ішемічному і геморагічному інсультах, нормалізує функціонування компенсаторного ГАМК-шунта, підвищує рівень АТФ у тканинах мозку. В умовах гострої ішемії головного мозку препарат зберігає функціональну активність мітохондрій нейронів, підвищує біодоступність NO, здатний покращувати його транспортування до клітин-мішеней при порушенні функції ендотелію судин головного мозку. У разі порушень мозкового кровообігу, операцій на судинах препарат зберігає морфофункціональні параметри ендотеліоцитів судин м'язового типу і капілярів головного мозку, підвищує вміст РНК у ядрах і цитоплазмі ендотеліоцитів, активізує їх проліферацію, підвищує коефіцієнт зв'язування ендотеліального фактора росту ендотелію судин. На підставі результатів численних експериментальних досліджень встановлена виражена протиішемічна та ендотеліопротективна дія “Ангіоліну”. Парентеральне застосування “Ангіоліну” в експериментально об-

грунтованій дозі 50 мг/кг призводить до зменшення зони некрозу та гіперферментемії кардіоспецифічних ізоензимів, зниження загибелі ендотеліоцитів коронарних судин, поліпшення енергообміну міокарда, зниження рівня маркерів оксидативного стресу, покращення показників ЕКГ, які характеризують систему продукції і транспорту NO та тіол-дисульфідну рівновагу, знижуючи формування ендотеліальної дисфункції. “Ангіолін” покращує показники кардіо- та системної гемодинаміки в умовах гострої ішемії міокарда — нормалізує артеріальний тиск систоли, зменшує прояви ішемічної дисфункції лівого шлуночка (підвищує тиск у шлуночку, збільшує робочі і систолічні індекси), знижує загальний периферичний опір судин. Також “Ангіолін” в умовах ішемічного інсульту підвищує виживання нейронів IV–V шарів кори головного мозку, збільшує в них вміст РНК, знижує кількість апоптичних і деструктивно змінених нейронів [12]. Профілактичне його застосування сприяє підвищенню толерантності до фізичних навантажень, нормалізації енергетичного метаболізму міокарда, зменшенню ступеня ішемічного ушкодження серця в умовах гострої фізичної гіпоксії.

На нашу думку механізм ендотеліопротекторної дії “Ангіоліну” пов’язаний з його протекторною дією щодо NO, підвищенням біодоступності цього молекулярного месенджера. Загальновідомо, що NO є нестабільним, короткоіснуючим радикалом і для його стабілізації та подальшого транспортування передбачені такі механізми, як утворення з тіолвмісними низькомолекулярними сполуками (глутатіон, цистеїн, метіонін) стійких S-нітрозольних комплексів [1].

В умовах дефіциту тіольних з’єднань (оксидативний стрес, ішемія, інтоксикації, гіпертонічна хвороба тощо) порушується транспорт NO, тому що він піддається атаці таких АФК, як супероксидрадикал з перетворенням у цитотоксичний продукт — пероксинітрит [1, 9], про що свідчить підвищення рівня маркера пероксинітриту — нітротирозину. При цьому спостерігається посилення ішемічного ушкодження органів-мішеней (головного мозку і серця), інтенсифікація оксидативного і нітрозуючого стресу. Рівень тіолів регулюється таким ферментом, як глутатіонредуктаза [10]. В умовах гострої ішемії міокарда та головного мозку активність глутатіонредуктази пригнічується.

“Ангіолін” не чинить прямої стимулюючої дії на активність NO-синтази і рівень L-аргініну, тобто прямо не впливає на продукцію NO в умовах ішемії. Протекторна дія “Ангіоліну” стосовно NO обумовлена особливостями його хімічної структури, на підставі чого можна зробити припущення про те, що молекула цього препарату при взаємодії з NO відіграє роль “спинові пастки”.

Для доказу цієї гіпотези нами були розраховані квантово-механічні енергетичні дескриптори граничних молекулярних орбіталей: енергія ВЗМО ($E_{ВЗМО}$) і НВМО орбіталі ($E_{НВМО}$) в програмному комплексі WinMopac (ver 7.2, дескриптори — НОМОEnergy, LUMOEnergy, напівемпіричний метод AM1, з настройками: Calculation = SinglePoint, WaveFunction = ClosedShell (RHF)).

Також розраховані такі характеристики, як: величина енергетичної щільності (різниця енергій ВЗМО і НВМО); абсолютна жорсткість — за формулою $\eta = -(E_{ВЗМО} - E_{НВМО})/2$; абсолютна електронегативність — за формулою $\chi_0 = -(E_{ВЗМО} + E_{НВМО})/2$. Квантово-хімічні параметри молекули “Ангіоліну” корелюють з результатами попередніх досліджень [1, 11, 12] і показують, що параметр $E_{ВЗМО}$ (дескриптор НОМОEnergy) найбільшою мірою впли-

ває на величину маркера оксидативного стресу — нітротирозину, концентрація якого прямо пропорційна концентрації продукту деградації NO-пероксинітриду.

Механізм взаємодії молекули “Ангіоліну” і NO може бути реалізований за рахунок перенесення електрона з ВЗМО “спинової пастки” на НВМО радикала з утворенням більш стабільного радикального комплексу [10, 12]. Таким чином, “Ангіолін” може відігравати роль молекули переносника NO.

У результаті квантово-хімічних розрахунків “Ангіоліну” виявлені основні реакційні центри молекули, які можуть брати участь у комплексоутворенні. Значна величина дипольного моменту і різноманітність функціональних груп свідчать про здатність взаємодіяти з полярними та неполярними складовими біомембран за рахунок різних за своєю природою фрагментів. Аналіз квантово-хімічних параметрів молекули “Ангіоліну” свідчить про те, що він може бути переносником NO, утворюючи з ним стабільні S-нітрозильні комплекси. Тим самим, “Ангіолін” запобігає перетворенню NO під дією АФК у пероксинітрид, зберігаючи його ендотеліопротекторні властивості.

ЦИТОВАНА ЛІТЕРАТУРА

1. Беленичев И.Ф., Черний В.И., Нагорная Е.А., Бухтиярова Н.В., Кучеренко Л.И. Нейропротекция и нейропластичность. Киев: Логос, 2015. 512 с.
2. Kohn W., Sham L.J. Self-Consistent Equations Including Exchange and Correlation Effects. *Phys. Rev.* 1965. **140**, № 4. P. 1133–1145.
3. Becke A.D. Density-functional thermochemistry. III. The role of exact exchange. *J. Chem. Phys.* 1993. **98**, № 18. P. 5648–5661.
4. Tomasi J., Mennucci B., Cammi R. Quantum Mechanical Continuum Solvation Models. *Chem. Rev.* 2005. **105**, № 8. P. 2999–3093.
5. Schmidt M.W., Baldridge K.K., Boatz J. A., Elbert S.T., Gordon M. S., Jensen J. J., Koseki S., Matsunaga N., Nguyen K.A., Su S., Windus T.L., Dupuis M., Montgomery J.A. General atomic and molecular electronic structure system. *J. Comput. Chem.* 1993. **14**, № 11. P. 1347–1355.
6. Granovsky A.A. Firefly version 8. URL: [http:// classic.chem.msu.su/gran/firefly/index.html](http://classic.chem.msu.su/gran/firefly/index.html)
7. Cheeseright T., Mackey M., Rose S., Vinter A. Molecular Field Extrema as Descriptors of Biological Activity: Definition and Validation. *J. Chem. Info. Model.* 2006. **46**, № 2. P. 665–676.
8. Казакова О.А. Взаимодействие биологически активных молекул с поверхностью высокодисперсного кремнезема в водной среде: квантовохимическое исследование. *Поверхность*. 2011. Вып. 3. С. 13–21.
9. Belenichev I.F., Mazur I.A., Bukhtiyarova N.V. The Endothelium – Protective Effect of 3-Methyl-1,2,4-triazolyl-5-thioacetate(S)-2,6-diaminohexanoic Acid (Lysinium): Effects on the Expression of Vascular Endothelial Growth Factor (VEGF) and the Characteristics of the Endothelial cells of the Cerebral Vessels of Animals with Cerebral Ischemia. *Neurochemical Journal*. 2013. **7**, № 4. P.296–303.
10. Belenichev I.F., Kucherenko L.I., Nagornaya E.A., Mazur I.A., Bukhtiyarova N.V. Functional nitric oxide conjugate systems state/restored heart thiols of rats in modeling isadrine-pituitrin’s myocardial infarction using metabolitotropic cardioprotector “Angiolin”. *Int. J. Basic Clin. Pharmacol.* 2015. **4**, № 1. P.1–5.
11. Чекман І.С., Колесник Ю.М., Мазур І.А., Беленічев І.Ф., Горчакова Н.О., Нагорна О.О. Механізми розвитку ендотеліальної дисфункції та пошук ендотеліопротекторів. *Журн. НАМН України*. 2014. **20**, № 3. С. 289–299.
12. Belenichev I.F., Mazur I.A., Kucherenko L.I., Nagornaya E.A. The Molecular and Ultrastructural Aspects of the Formation of Mitochondrial Dysfunction in the Modeling of Chronic Cerebral Ischemia: The Mitoprotective Effects of Angiolin. *Neurochem.IJ*. 2016. **10**. No. № 2. P. 131–136.

Надійшло до редакції 14.02.2017

REFERENCES

1. Belenichev, I. F, Cherniy, V. I., Nagornaya, E. A., Bukhtiyarova, N. V. & Kucherenko, V. I. (2015). Neuroprotection and neuroplasticity. Kiev: Logos (in Russian).
2. Kohn, W., Sham, L. J. (1965). Self-Consistent Equations Including Exchange and Correlation Effects. *Phys. Rev.*, 140, No. 4, pp. 1133-1145.
3. Becke, A. D. (1993). Density-functional thermochemistry. III. The role of exact exchange. *J. Chem. Phys.*, 98, No. 18, pp. 5648-5661.
4. Tomasi, J., Mennucci, B. & Cammi, R. (2005). Quantum Mechanical Continuum Solvation Models. *Chem Rev.*, 105, No. 8, pp. 2999-3093.
5. Schmidt, M. W., Baldridge, K. K., Boatz, J. A., Elbert, S. T., Gordon, M. S., Jensen, J. J., Koseki, S., Matsunaga, N., Nguyen, K. A., Su, S., Windus, T. L., Dupuis, M. & Montgomery, J. A. (1993). General atomic and molecular electronic structure system. *J. Comput. Chem.*, 14, No. 11, pp. 1347-1355.
6. Granovsky, A. A. Firefly version 8. Retrieved from [http:// classic. chem. msu. su/gran/firefly/index. html](http://classic.chem.msu.su/gran/firefly/index.html)
7. Cheeseright, T., Mackey, M., Rose, S. & Vinter A. (2006). Molecular Field Extrema as Descriptors of Biological Activity: Definition and Validation. *J. Chem. Info. Model.*, 46, No. 2, pp. 665-676.
8. Kazakova, O. A. (2011). Interaction of bioactive molecules with highly dispersed silica surface in aqueous medium: quantum chemical investigation. *Poverhnost.*, Iss. 3, pp.13-21 (in Russian).
9. Belenichev, I. F, Mazur, I. A. & Bukhtiyarova, N. V. (2013). The Endothelium – Protective Effect of 3-Methyl-1,2,4-triazolyl-5-thioacetate(S)-2,6-diaminohehexanic Acid (Lysinium): Effects on the Expression of Vascular Endothelial Growth Factor (VEGF) and the Characteristics of the Endotheliocytes of the Cerebral Vessels of Animals with Cerebral Ischemia. *Neurochem. J.*, 7, No.4, pp. 296-303.
10. Belenichev, I. F, Kucherenko, L. I., Nagornaya, E. A., Mazur, I. A. & Bukhtiyarova, N. V. (2015). Functional nitric oxide conjugate systems state/restored heart thiols of rats in modeling isadrine-pituitrin’s myocardial infarction using metabolitropic cardioprotector “Angiolin”. *Int. J. Basic Clin. Pharmacol.*, 4, No. 1, pp. 1-5.
11. Kolesnik, Yu. M., Chekman, I. S., Mazur, I. A., Belenichev, I. F, Gorchakova, N. A. & Nagornaia, E. A. (2014). Mechanisms of development of endothelial dysfunction and search for endothelioprotectors. *Zh. NAMN Ukrayiny*, 20, No. 3, pp.289-299 (in Ukrainian).
12. Belenichev, I. F, Mazur, I. A., Kucherenko, L. I. & Nagornaya, E. A. (2016). The Molecular and Ultrastructural Aspects of the Formation of Mitochondrial Dysfunction in the Modeling of Chronic Cerebral Ischemia: The Mitoprotective Effects of Angiolin. *Neurochem. J.*, 10, No. 2, pp. 131-136.

Received 14.02.2017

*І.С. Чекман*¹, *Казакова О.А.*², *І.А. Мазур*³,
*Е.А. Нагорная*⁴, *І.Ф. Беленичев*³, *Н.А. Горчакова*⁴,
*Н.В. Бухтиярова*³, *А.О. Сирова*⁵, *Р.С. Довгань*⁴, *М.И. Загородний*⁴

¹ Киевский медицинский университет УАНМ

² Институт химии поверхности им. А.А. Чуйко НАН Украины, г.Киев

³ Запорожский государственный медицинский университет

⁴ Национальный медицинский университет им. А.А. Богомольца, г. Киев

⁵ Харьковский национальный медицинский университет

E-mail: chekman_ivan@yahoo.co.uk

НОВЫЙ ОРИГИНАЛЬНЫЙ МЕТАБОЛИТОТРОПНЫЙ
ЭНДОТЕЛИОПРОТЕКТОР “АНГИОЛИН”: КВАНТОВО-ХИМИЧЕСКИЕ
ПАРАМЕТРЫ И ОСОБЕННОСТИ ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОГО ДЕЙСТВИЯ

С помощью теории функционала плотности с использованием сольватационной модели IEF PCM исследованы электронные и энергетические свойства “Ангиолина”. Установлено, что равновесная структура с низким уровнем свободной энергии Гиббса стабилизирована внутримолекулярными водородными связями, а основными реакционными центрами являются ионные группы, группы, участвующие в Н-связи и гетероцикле тиотриазолина.

Ключевые слова: квантово-химические параметры, функциональные группы, “Ангиолин”, эндотелиопротекторная активность, кардиопротекторная активность и нейропротекторная активность.

I.S. Chekman¹, O.A. Kazakova², I.A. Mazur³,
E.A. Nagornaya⁴, I.F. Belenichev³, N.A. Gorchakova⁴,
N.V. Buhtiyarova³, A.O. Syrova⁵, R.S. Dovhan⁴, M.I. Zahorodnyi⁴

¹ Kiev Medical University of UAFM

² Chuiko Institute of Surface Chemistry of the NAS of Ukraine, Kiev

³ Zaporizhzhya State Medical University

⁴ O.O. Bogomolets National Medical University, Kiev

⁵ Kharkiv National Medical University

E-mail: chekman_ivan@yahoo.co.uk

NEW ORIGINAL METABOLITOTROPIC
ENDOTHELIOPROTECTOR “ANGIOLIN”: QUANTUM CHEMICAL PARAMETERS
AND PECULIARITIES OF PHARMACOLOGICAL ACTION

By means of the density functional theory with the use of the solvation model IEF PCM, the electronic and energetic properties of “Angiolin” are researched. It is established that the equilibrium structure with the lowest level of Gibbs free energy is stabilized by intramolecular oxygen bonds, and the main reaction centers are ionic groups, the groups participating in H- bonds and the heterocycle of thiotriazoline.

Keywords: *quantum-chemical parameters, functional groups, “Angiolin”, endothelioprotective activity, cardioprotective activity and neuroprotective activity.*