

**Розробка дизайну дослідження створення органопротекторів з антиоксидантним механізмом дії в ряду похідних ксантину**

**Александрова К.В., Шкода О.С., Левіч С.В., Дячков М.В., Біленький С.А.**

*Кафедра біохімії та лабораторної діагностики*

*Запорізький державний медичний університет, м. Запоріжжя, Україна*

[rshlevas@gmail.com](mailto:rshlevas@gmail.com)

В нозологічній структурі захворюваності, інвалідності та смертності населення України і більшості інших країн лідируючі позиції займають захворювання системи кровообігу (артеріальна гіпертензія, гострі і хронічні форми цереброваскулярної патології, гострі і хронічні форми ішемічної хвороби серця, атеросклероз судин нижніх кінцівок тощо), а також метаболічні розлади та їх ускладнення (ожиріння, метаболічний синдром, цукровий діабет) [4].

Поліорганні порушення, що розвиваються при кластерном характері вказаних патологій, призводять до зниження ефективності застосування лікарських засобів з традиційною точкою прикладення на рівні органів-мішеней, а також формує ряд складностей в проведенні раціональної медикаментозної терапії.

З урахуванням вищезазначеного ретельної уваги заслуговують органопротектори з антиоксидантними властивостями, які здатні нівелювати негативні наслідки деструктивних клітинних процесів, оптимізувати локальні ділянки тканинного дихання і метаболізму і суттєво збільшувати толерантність клітин до факторів шкідливого впливу (ішемія, гіпоксія, оксидативний стрес тощо) [5].

В цьому аспекті перспективним класом для створення таких органопротекторів є похідні ксантину – природного нітрогенвмісного гетероциклу, що проявляє потужні антиоксидантні властивості [1,3].

Метою нашої роботи була розробка алгоритму пошуку органопротекторів з антиоксидантним механізмом дії серед похідних 3-R-ксантинів.

Перший етапом дослідження став відбір базових структур на основі ксантинової молекули, оскільки, різноманітність доступних комп'ютерних програм дозволяє розрахувати ADME/Tox-властивості майбутніх «скефолдів» та частково окреслити притаманний їм вид біологічної дії [2]. При цьому моделювання здійснюється з застосуванням розрахункових молекулярних дескрипторів, як то молекулярна маса, молярна рефракція, кількість потенційних донорів і акцепторів водневого зв'язку тощо, які в загальному випадку являють собою числовий еквівалент властивості молекули. Сукупність даних розрахунків дозволяє

відібрати в якості базових молекул прості для одержання, реакційноздатні, малотоксичні речовини з високою ймовірністю прояву прогнозованого виду фармакологічної дії.

Наступним етапом дослідження є розробка умов синтезу відібраних базових молекул та їх функціоналізація за рахунок введення в структуру певних фармакологічних угруповувань.

На третьому етапі увага була приділена *in vitro*-дослідженням антиоксидантної активності (АОА) отриманих речовин з використанням декількох методів, що відображають різні ланки розвитку оксидативного та нітрозуючого стресів (оцінка АОА по інгібуванню супероксид- та NO-радикалів, окислювальної модифікації білку та ліпопереокислення).

Слід зазначити, що сукупність цих методів оцінки АОА дозволяє не тільки встановити механізм дії потенційного органопротектора, а також підібрати модельну патологію для проведення більш поглиблених фармакологічних досліджень *in vivo*.

Заключним етапом запропонованого дизайну дослідження є вивчення органопротекторних властивостей *in vivo* найактивніших «сполук-кандидатів у ліки» на модельних патологіях (ішемічний інсульт, інфаркт міокарду тощо).

На нашу думку представлений дизайн дослідження є зручним та економічно вигідним алгоритмом пошуку перспективних органопротекторів з антиоксидантним механізмом дії серед похідних ксантину.

#### **Література:**

1. Bhat V. B. Antioxidant and radical scavenging properties of 8-oxoderivatives of xanthine drugs pentoxifylline and lisofylline / V. B. Bhat, K. M. Madyastha // Biochem and Biophys Res Commun. – 2001. – № 288. – P. 1212-1217.
2. Identification of novel inhibitors of 11 $\beta$ -hydroxysteroid dehydrogenase type 1 from natural products library through docking and pharmacophore modeling / Subhash Chandra Bose. Kotte, Vijaya Kumar. Tulam, Shriram Raghavan [et al.] // International Journal of Research in Pharmacy and Chemistry. – 2012. – № 2(1). – P. 137-145.
3. Influence of the xanthine derivative denbufylline and the antiinflammatory agent nabumetone on microsomal free radical production and lipid peroxidation in rat liver / A. Barth, N. Kaiser, U. Leffler [et. al.] // Exp Toxic Pathol – 1994. – № 46. – P. 483-489.
4. World Health Organization World Health Report 2010, 2010. World Health Organization, Geneva, Switzerland.
5. Михин В.П. Перспективы применения милдроната у больных сердечно-сосудистой патологией / В. П. Михин, Ф. Е. Хлебодаров // Рос. кардиол. журн. – 2010. – № 4(84). – С. 158–168.