



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 ліденгідразиди.

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 – ліденгідразид збільшується.

Висновки. Найбільш перспективним класом для пошуку сполук з АОА в ряду похідних ксантиніл-7-ацетатних кислот є ліденгідразиди 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, endoteliotropektor, 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,



Лизиний предотвращает превращение NO под действием АФК в пероксинитрит (о чем свидетельствует снижение нитротирозина), сохраняя его эндотелиопротективные свойства, что выгодно отличает его от пираретама, не проявляющего подобные свойства. Назначение Лизиния животным с ОНМК приводит к повышению плотности эндотелиоцитов капиллярной сети коры и сосудистой стенки сосудов головного мозга, повышению пула РНК и активации трансляционной активности клеток, начиная с 4 суток эксперимента, полному восстановлению плотности эндотелиоцитов на 21 сутки. Назначение Лизиния приводит к повышению пролиферативной активности сосудистого эндотелия в сосудах головного мозга и

капиллярной сети коры, увеличивает индекс их пролиферации как за счет влияния на эндотелиальный фактор роста (VEGF), так и, возможно, за счет самостоятельного действия на эндотелий. Референс-препарат пираретам не оказывал эндотелиопротективного действия.

Выводы. Результаты фармакологической экспертизы (специфическая активность и безопасность) являются основанием для первой фазы клинических испытаний Лизиния в качестве противоишемического средства с выраженным влиянием на эндотелий сосудов головного мозга и метаболизм с целью дальнейшего внедрения его в практическую неврологию, нейротравматологию и нейрохирургию.

УДК: 615.272.015:[616.831-092-02: 612.396.22]-092.9

И.Ф. Беленичев, Л.И. Кучеренко, А.Н. Егоров, И.А. Мазур, Н.В. Бухтиярова, Е.П. Соколик

Нитрозирующий стресс в головном мозге пренатально алкоголизированных крыс: эффекты Тиоцетама

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

Ключевые слова: головной мозг, Тиоцетам, пренатальный алкоголизм, нитрозирующий стресс.

Nitrosative stress in the brain of prenatally alcoholized rats: effects of thioacetam

I.F. Belenichev, L.I. Kucherenko, A.N. Egorov, I.A. Mazur, N.V. Bukhtiyarova, E.P. Sokolik

Key words: brain, thioacetam, prenatal alcoholism, nitrosative stress.

Многочисленными исследованиями показано, что в организме плода на фоне пренатальной алкоголизации наблюдаются дистрофические явления, возникают стойкие нарушения энергетического метаболизма нервной ткани, транзиттерный аутооксидоз, оксидативный и нитрозирующий стресс, апоптоз и гибель нейронов.

Цель работы. Изучение влияния нейрометаболического церебропротектора Тиоцетам на показатели нитрозирующего стресса в головном мозге алкоголизированного потомства крыс. Опыт проводили на самках белых крыс массой 150–180 г. Крысы с 5 по 20 день беременности получали этанол в дозе 6–8 г/кг/день, контрольные крысы – изокалорический раствор сахаразы. На фоне алкоголизации самкам внутрибрюшинно

вводили Тиоцетам (125 мг/кг) и пираретам (250 мг/кг), контролю – физиологический раствор. Курсовое введение новорожденным Тиоцетама с 1 по 26 день жизни приводило к достоверному снижению нитротирозина и активности NOS на фоне повышения активности СОД и каталазы в митохондриях и цитозоле головного мозга. Тиоцетам по всем изучаемым показателям достоверно превосходил референс-препарат Пираретам. Результаты исследований свидетельствуют о перспективности и значимости фармакологической коррекции Тиоцетамом нейрхимических процессов мозга в патогенезе алкогольной эмбриопатии.

УДК: 616.127-005.8:616-007.61)-07:577.112

А.Е. Березин¹, О.А. Лисовая²

Элевация циркулирующего С-реактивного протеина как предиктора повторных кардиоваскулярных событий у больных с артериальной гипертензией в течение первого года после мозгового ишемического инсульта

Запорожский государственный медицинский университет, КП «6 городская больница», г. Запорожье

Ключевые слова: С-реактивный протеин, артериальная гипертензия, прогноз, клинические исходы, мозговой ишемический инсульт.

Elevation of circulating C-reactive protein as a predictor of recurrent cardiovascular events in patients with arterial hypertension during the first year after a cerebral ischemic stroke

A.E. Berezin, O.A. Lisovaya

Key words: C-reactive protein, arterial hypertension, prognosis, clinical outcomes, cerebral ischemic stroke.