

REFERENCES

1. Barykina R.P., Veselova T.D., Devyatov A.G. Handbook of Botanical Microtechnics. – M.: MSU, 2004. – 313 p.
2. Pharmacopoeia of the USSR, XI ed., issue 1, – M.: Nauka, 1987. – 334 p.
3. Pharmacopoeia of the USSR, XI ed., issue 2, – M.: Nauka, 1990. – 250 p.

Іванченко Д. Г.

кандидат фармацевтичних наук, доцент

Романенко М. І.

доктор фармацевтичних наук, професор

Тихоновська М. А.

кандидат медичних наук, доцент

*Запорізький державний медичний університет
м. Запоріжжя, Україна*

ПОШУК АНТИОКСИДАНТІВ СЕРЕД

7-БЕНЗИЛ-3-МЕТИЛ-8-(3-ФЕНАЦИЛМЕТИЛТІО-4-R-1, 2, 4-ТРИАЗОЛ-5-ІЛ)МЕТИЛТІОКСАНТИНІВ

Окислювальний стрес – це наслідок посилення генерації вільних радикалів та / або зниження фізіологічної активності антиоксидантного захисту від вільних радикалів [1, с. 1-11]. Вільні радикали є надзвичайно реакційноздатними сполуками, які містять один або декілька неспарених електронів на зовнішній орбіталі. Через їх високу реакційну здатність вони можуть приєднувати електрони інших речовин, що веде до утворення стійких сполук. Таким чином, атакована молекула втрачає свій електрон і стає сама вільним радикалом, починаючи ланцюговий реакційний каскад, який остаточно пошкоджує структуру та функції організму. Гіпоксія, гіпероксія, ішемія та запалення є основними механізмами гіперпродукції вільних радикалів [2, с. 233-238; 3, с. 51-58; 4, с. 188-194; 5, с. 803-808]. Після розвитку гіпоксії-ішемії, іони заліза, які каталізують продукцію гідроксильних радикалів за допомогою реакції Фентона і циклу Haber-Weiss, накопичуються в клітинах. Залізо і вільні радикали можуть приве-

сти до розривів ДНК [6, с. 771-780], перекисного окислення ліпідів і білків [7, с. 560-567], запалення і апоптозу [8, с. 915-926; 9, с. 3902-3908].

На сьогодні встановлено, що окислювальний стрес відіграє значну роль в патогенезі цукрового діабету, ішемічної хвороби, злоякісних новоутворень, хвороби Альцгеймера, хвороби Паркінсона [10, с. 271-276; 11, с. 98-101.].

Споживання екзогенних антиоксидантів з рослинного, тваринного і мінерального джерел виявилось корисним для здоров'я людини і ефективним для зниження захворювань індукованих вільними радикалами. Антиоксиданти також пов'язані із зменшенням генерації вільних радикалів і покращенням антиоксидантного статусу у хворих, що може бути корисним для нормалізації функцій організму і лікування захворювань викликаних шкідливою дією вільних радикалів. В останні роки спостерігається підвищений інтерес до терапевтичного використання антиоксидантів в лікуванні захворювань пов'язаних з окислювальним стресом [12, с. 326-334; 13, с. 2-14].

Виходячи із вищенаведеного, можна зробити висновок, що проблема розробки оригінальних вітчизняних препаратів антиоксидантної дії є перспективною та актуальною.

Метою даної роботи є розробка простих лабораторних методів синтезу неописаних в літературі 7-бензил-3-метил-8-(3-фенацилметилтіо-4-R-1, 2, 4-тріазол-5-іл)метилтіоксантинів та вивчення їх фізико-хімічних і біологічних властивостей.

Матеріали та методи дослідження. Температуру плавлення визначали відкритим капілярним способом на приладі ПТП-М. Елементний аналіз виконано на приладі Elementar Vario L cube, ПМР-спектри були зняті на спектрометрі Bruker SF-200 (робоча частота 200 МГц, розчинник ДМСО, внутрішній стандарт – ТМС). Дані елементного аналізу відповідають розрахованим.

Біологічні властивості синтезованих сполук розраховувались за допомогою GUSAR та ACD/Percepta Platform.

Гостра токсичність синтезованих сполук була вивчена за методом Кербера [14, с. 1-144] у дослідях на білих мишах.

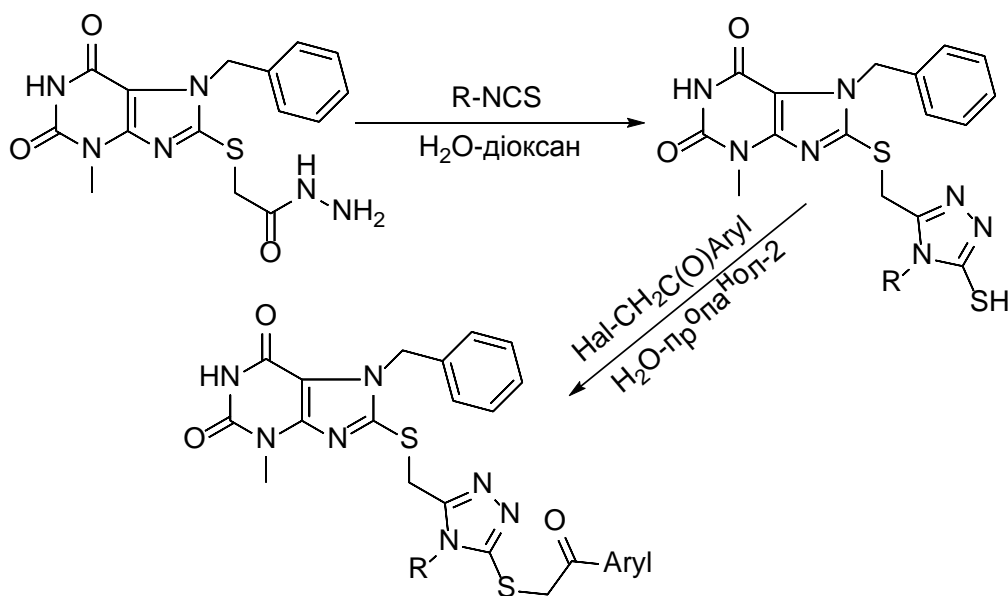
Антиоксидантну активність (АОА) вивчали *in vitro* методом неферментного ініціювання вільнорадикального окислення [15, с. 1-26].

В якості еталонів порівняння використовували аскорбінову кислоту та тіотриазолін.

Результати та їх обговорення. В якості вихідної сполуки був обраний гідрозид 7-бензил-3-метилксантиніл-8-тіооцтової кислоти, взаємодія якого з алкілізотіоцианатами в середовищі водного діоксану веде до утворення відповідних 7-бензил-3-метил-8-(3-тіо-4-R-1, 2, 4-тріазол-5-іл)-метилтіоксантинів.

Реакція 7-бензил-3-метил-8-(3-тіо-4-R-1, 2, 4-тріазол-5-іл)-метилтіоксантинів з галогенкетонами в середовищі водного пропанолу-2 реалізується утворенням 7-бензил-3-метил-8-(3-фенацилметилтіо-4-R-1, 2, 4-тріазол-5-іл)метилтіоксантинів (схема 1).

Схема 1



Структура отриманих сполук підтверджена даними елементного аналізу та ПМР-спектроскопії. Чистота синтезованих речовин контролювалась методом тонкошарової хроматографії.

Надалі був розрахований показник гострої токсичності для щурів та мишей за допомогою комп'ютерних програм GUSAR та ACD/Percepta Platform. За цим показником синтезовані речовини належать до IV класу токсичності. Вивчення гострої токсичності *in vivo* показало, що синтезовані сполуки належать до IV класу токсичності, що узгоджується з розрахованими даними.

Дослідження антиоксидантної активності синтезованих 7-бензил-3-метил-8-(3-фенацилметилтіо-4-R-1, 2, 4-тріазол-5-іл)метилтіоксантинів

показало, що за показником АОА більшість сполук не поступаються, а в деяких випадках активніші за еталони порівняння.

Встановлено певні закономірності в ряді «хімічна структура – біологічна дія». Для остаточних висновків необхідно провести додаткові дослідження. Робота в даному напрямку триває.

ЛІТЕРАТУРА

1. Poljsak B. Achieving the balance between ROS and antioxidants: when to use the synthetic antioxidants / B. Poljsak, D. Suput, I. Milisav // *Oxid. Med. Cell. Longev.* – 2013. – Vol. 2013. – P. 1-11.

2. Mishra O. P. Cellular mechanisms of hypoxic injury in the developing brain / O. P. Mishra, M. Delivoria-Papadopoulou // *Brain Research Bulletin.* – 1999. Vol. 48, № 3. – P. 233-238.

3. Iron release in erythrocytes and plasma non protein-bound iron in hypoxic and non hypoxic newborns / L. Ciccoli, V. Rossi, S. Leoncini et al. // *Free Radical Research.* – 2003. – Vol. 37, № 1. – P. 51-58.

4. Glutathione recycling and antioxidant enzyme activities in erythrocytes of term and preterm newborns at birth / S. Frosali, P. Di Simplicio, S. Perrone et al. // *Biology of the Neonate.* – 2004. – Vol. 85, № 3. – P. 188-194.

5. The Alabama preterm birth study: polymorphonuclear and mononuclear cell placental infiltrations, other markers of inflammation, and outcomes in 23- to 32-week preterm newborn infants / W. W. Andrews, R. L. Goldenberg, O. Faye-Petersen et al. // *American Journal of Obstetrics and Gynecology.* – 2006. – Vol. 195, № 3. – P. 803-808.

6. The role of catechols and free radicals in benzene toxicity: an oxidative DNA damage pathway / G. Barreto, D. Madureira, F. Capani et al. // *Environmental and Molecular Mutagenesis.* – 2009. – Vol. 50, № 9. – P. 771-780.

7. Adibhatla R. M. Phospholipase A(2), reactive oxygen species, and lipid peroxidation in CNS pathologies / R. M. Adibhatla, J. F. Hatcher // *BMB Reports.* – 2008. – Vol. 41, № 8. – P. 560-567.

8. Loss of extracellular superoxide dismutase leads to acute lung damage in the presence of ambient air: a potential mechanism underlying adult respiratory distress syndrome / M. C. Gongora, H. E. Lob, U. Landmesser et al. // *The American Journal of Pathology.* – 2008. – Vol. 173, № 4. – P. 915-926.

9. Wang D. The interleukin-1 receptor associated kinase 1 contributes to the regulation of NFAT / D. Wang, S. Fasciano, L. Li // *Molecular Immunology*. – 2008. – Vol. 45, № 15. – P. 3902-3908.

10. Yoshikawa T. What is oxidative stress? / T. Yoshikawa, Y. Naito // *Japan Medical Association Journal*. – 2002. – Vol. 45, № 7. – P. 271-276.

11. Oxidative stress in Parkinson's disease / S. Nikam, P. Nikam, S. Ahaley, A. Sontakke // *Indian Journal of Clinical Biochemistry*. – 2009. – Vol. 24, № 1. – P. 98-101.

12. Gupta V. K. Plants as natural antioxidants / V. K. Gupta, S. K. Sharma // *Natural Product Radiance*. – 2006. – Vol. 5, № 4. – P. 326-334.

13. Rathore G. S. Nutritional antioxidants: A battle for better health / G. S. Rathore, M. Suthar, A. Pareek, R. N. Gupta // *J. Nat. Pharmaceuticals* – 2011. – № 2. – P. 2-14.

14. Гацура В. В. Методы первичного фармакологического исследования биологически активных веществ. – М. : Медицина, 1974. – 144 с.

15. Беленічев І. Ф., Губський Ю. І., Дунаєв В. В., Коваленко С. І. Методи оцінки антиоксидантної активності речовин при ініціюванні вільнорадикальних процесів у досліджах *in vitro* : Метод. реком. – К. : ДФЦ МОЗ України, 2002. – 26 с.

Коваленко Е. Ю.

кандидат медицинских наук, доцент

Каминская Т. А.

ассистент

*ГУ «Днепропетровская медицинская академия
Министерства здравоохранения Украины»
г. Днепр, Украина*

ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ ВРАЧА И ПРОВИЗОРА – ВАЖНЫЙ АСПЕКТ ЛЕЧЕНИЯ ПАЦИЕНТА

Важнейшей задачей клинической фармакологии является обучение будущих врачей рациональной фармакотерапии пациента. Однако, в современных условиях медицина стала информационно более доступной