

акции, осуществить общее оздоровление организма детей. Причем достигается это с использованием недорогих инструментальных средств, производство которых либо уже осуществлено в передовых в технологическом отношении странах, либо может быть в короткие сроки организовано на основе имеющейся материально-технической базы. Кроме того, поскольку энергетические параметры используемых физических полей лежат в интервале информационных и информационно-энергетических механизмов воздействия на организм человека, то интегративная коррекция состояния организма пациентов осуществляется лишь в направлении достижения нормы.

Выводы:

1. Предложен, апробирован технически и клинически новый метод комплексного ортодонтического лечения для исправления положения аномально расположенных зубов пациентов детского возраста.

2. Высокая эффективность метода достигается за счет использования различных, биофизически адекватных организму человека, полей: лазерного излучения, высокочастотного электромагнитного излучения и магнитного поля, в том числе вращающегося (вихревого).

3. Разработан аппаратный комплекс мобильного типа, экономически эффективный.

4. Результаты клинической апробации показали высокую эффективность разработанного метода.

Литература

1. Электромагнитная терапия в стоматологии / А.А. Яшин [и др.]; под ред. Т.И. Субботиной и А.А.Яшина.– Тула: Изд-во Тульск. гос. ун-та, 2002.– 228 с.

2. Электромагнитная терапия в стоматологии: Биофизические модели, аппаратура и клинический эксперимент / А.А. Яшин [и др.]; под ред. А.А. Хадарцева и А.А. Яшина.– М. – Тверь – Тула: ООО «Изд-во «Триада», 2008.– 212 с.

3. Яшин, А.А. Локализованный спектральный анализ процессов взаимодействия высокочастотных электромагнитных полей с живым веществом / А.А.Яшин // Вестник новых медицинских технологий.– 1999.– Т. VI.– № 3–4.– С. 29–33.

4. Илларионов, В.Е. Концептуальные основы физиотерапии и реабилитации. Новая концепция физиотерапии / В.Е.Илларионов.– М.: ВЦМК «Защита», 1998.– 162 с.

5. Гавал Лувсан. Традиционные и современные аспекты восточной рефлексотерапии / Лувсан Гавал.– М.: Наука, 1986.– 576 с.

УДК: 574.857.4:612.392.2-026.39

НОВЫЕ ПРОИЗВОДНЫЕ 3-БЕНЗИЛКСАНТИНА КАК ВОЗМОЖНЫЕ МОДУЛЯТОРЫ УРОВНЯ ОКСИДА АЗОТА

М.В. ДЬЯЧКОВ, А.С. ШКОДА, Е.В. АЛЕКСАНДРОВА, И.Ф. БЕЛЕНИЧЕВ, С.В. НОСАЧ

*Запорожский государственный медицинский университет, пр. Маяковского 26, г. Запорожье, Украина, 69035,
e-mail: shkodalex@gmail.com*

Аннотация: изучены NO-модулирующие свойства новых 9 синтезированных илиденпроизводных гидразида 3-бензил-8-метилтиоуксусной кислоты на модели фотоиндуцированного образования оксида азота. Изучение антиоксидантной активности показало, что в исследуемых концентрациях 10^{-3} моль/л; 10^{-5} моль/л; 10^{-7} моль/л исследованные вещества проявляют NO-модулирующие свойства, а проведенные квантово-механические расчеты позволяют отнести их по механизму действия к группе «спиновых ловушек».

Ключевые слова: оксид азота, производные ксантина, NO-модулирующие свойства.

NEW DERIVATIVES OF 3-BENZYLXANTINE AS POSSIBLE MODULATORS OF THE LEVEL OF NITRIC OXIDE

M.V. DYACHKOV, A.S. SKODA, E.V. ALEKSANDROVA, I.F. BELENICHEV, D.C. NOSACH

Zaporozhye state medical University

Abstract: studied NO-simulations of the properties of new 9 synthesized ylidenderivatives hydrazide 3-benzyl-8-methylthioacetic acid on the model of the photoinduced formation of nitric oxide. Study of antioxidant activity showed that in the concentrations 10^{-3} mol/l; 10^{-5} mol/l; 10^{-7} mol/l substances, which have been studied, are NO-simulating the properties of, and performed the quantum-mechanical calculations allow us to attribute the studied substance on the mechanism of action of the group "spin traps".

Key words: Nitric oxide, xanthine's derivatives, NO-modulating properties.

Оксид азота (NO) является уникальной молекулой-радикалом, обладающей, несмотря на простоту строения, широким спектром биологического действия, которое условно можно разделить на регуляторное, защитное и вредное [1]. Действие NO носит прямой или косвенный характер. Прямое действие обусловлено реакциями самой молекулы-радикала с мишенями, например, с активацией растворимой гуанилатциклазы и образованием циклического ГМФ. Так, NO функционирует как ключевой элемент сердечно-сосудистой системы, обеспечивая расширение просвета сосудов и, тем самым, обеспечивая регуляцию артериального давления [2]. Оксид азота также участвует в передаче сигналов в центральной и периферической нервной системе [3]. Кроме того, NO чрезвычайно важен для системы неспецифического иммунитета, так как необходим для клеток-киллеров иммунной системы, которые используют его для цитотоксического действия на опухолевые клетки и клетки пораженные вирусами [4]. Непрямые эффекты оксида азота проявляются, как реакции опосредованные его более химически активными формами, такими как *нитрозоний катион* (NO⁺), *нитроксил анион* (NO⁻) и *пероксинитрит анион-радикал* (ONOO⁻), которые образуются в результате взаимодействия NO с *супероксид-анионом* (O₂⁻) или *кислородом* (O₂). В результате действия активных форм оксида азота развивается либо нитрозирующий, либо оксидативный стресс, что в свою очередь приводит к специфической или полиорганной недостаточностям [5].

Таким образом, поиск биологически активных соединений, которые могут влиять на уровень оксида азота, является одной из необходимых задач современной фармацевтической химии, биохимии и фармакологии.

Цель исследования – изучение NO-модулирующих свойств новых илиденпроизводных гидразида 3-бензилксантинила-8-метилтиоуксусной кислоты.

Материалы и методы исследования. Для изучения влияния новых производных ксантина на изменение концентрации свободного оксида азота были отобраны 9 синтезированных нами ранее илиденпроизводных гидразида 3-бензилксантинила-8-метилтиоуксусной кислоты [6].

Изучение NO-модулирующих свойств синтезированных соединений проводилась *in vitro* на модели фотоиндуцированного образования оксида азота [7].

К 0,01 мл экстемпорально приготовленного 0,6% раствора нитропруссид натрия добавляли 0,01 мл экстемпорально приготовленного 0,08% раствора аскорбиновой кислоты, 0,10 мл исследуемых веществ (в концентрациях 10⁻³ моль/л, 10⁻⁵ моль/л и 10⁻⁷ моль/л) и 3,00 мл бидистиллированной воды. После перемешивания реакцию запускали иммерсией от монохроматического источника света мощностью 300 Вт с

длиной волны 425 нм в течении 30 мин. Фотоиндукция натрий нитропруссид сопровождается накоплением свободного NO[•]-радикала, сопровождающегося окислением аскорбата. Антиоксидантную активность оценивали по сохранению аскорбиновой кислоты, которую определяли спектрофотометрически при λ=265 нм. Результаты исследования приведены в табл. 1.

Таблица 1

Антиоксидантная активность исследуемых соединений (илиденпроизводных гидразида 3-бензилксантинила-8-метилтиоуксусной кислоты) по ингибированию оксида азота

Соединение	C=10 ⁻³ моль/л		C=10 ⁻⁵ моль/л		C=10 ⁻⁷ моль/л	
	E, M±m *	%	E, M±m *	%	E, M±m *	%
S-1	3,848±0,014	157,047	1,322±0,004	-	1,113±0,007	25,651
S-2	2,623±0,006	75,217	1,295±0,023	13,494	1,118±0,002	25,317
S-3	3,535±0,018	136,139	1,285±0,003	14,162	1,113±0,007	25,651
S-4	2,633±0,015	75,885	1,237±0,012	17,368	1,111±0,005	25,785
S-5	2,622±0,018	75,150	1,228±0,007	17,969	1,12±0,003	25,184
S-6	2,794±0,019	86,640	1,254±0,007	-	1,123±0,003	24,983
S-7	3,006±0,02	100,802	1,319±0,02	11,890	1,127±0,002	24,716
S-8	3,772±0,039	151,971	1,341±0,012	10,421	1,131±0,006	24,449
S-9	1,505±0,014	0,534	1,142±0,004	23,714	1,061±0,042	29,125
N-АЦЦ		2,5		18,5		11,5
Контроль	1,497±0,006					

Примечания: * – p<0,05 по отношению к контролю

Статистическую обработку данных [8] и корреляционный анализ проводили с использованием параметрического t-критерия Стьюдента, непараметрического U-критерия Уитни-Манна, коэффициента корреляции R, MS Excell, а также программы «STATISTICA® for Windows 6.0» (StatSoft Inc. AXXR712D833214FAN5). Достоверными считали отличия с уровнем значимости более 95% (p<0,05). Данные в табл. 1 представлены в виде: среднее арифметическое ± стандартная ошибка.

Расчет квантово-механических энергетических дескрипторов граничных молекулярных орбиталей: энергия высшей занятой молекулярной орбитали (Евзмо) и энергия низшей свободной молекулярной орбитали (Енсмо) для исследуемых соединений (S1-S9) был проведен в программном комплексе WinMopac (ver 7.2, дескрипторы – НОМОEnergy, LUMOEnergy, полуэмпирический метод AM1, с настройками: Calculation = SinglePoint, WaveFunction = ClosedShell (RHF). Также были рассчитаны такие характеристики: величина энергетической щели (разница энергий ВЗМО и НСМО); абсолютная жест-

кость $-\eta = -(E_{\text{ВЗМО}} - E_{\text{НСМО}})/2$ и абсолютная электроотрицательность – величина, которая определяется по формуле $\chi^0 = -(E_{\text{ВЗМО}} + E_{\text{НСМО}})/2$ (табл. 2).

Таблица 2

Квантово-механические энергетические дескрипторы соединений (S-1 – S-9)

Соединение	$E_{\text{ВЗМО}}$, эВ	$E_{\text{НСМО}}$, эВ	Энергетическая щель, эВ	η , эВ	χ^0 , эВ
S-1	-9,08282	-1,01376	-8,06906	4,03453	5,04829
S-2	-9,25357	-1,02662	-8,22695	4,113475	5,140095
S-3	-9,14306	-0,946186	-8,196874	4,098437	5,044623
S-4	-9,11906	-0,903437	-8,215623	4,107812	5,011249
S-5	-9,12929	-0,977988	-8,151302	4,075651	5,053639
S-6	-9,30059	-1,08646	-8,21413	4,107065	5,193525
S-7	-9,10418	-0,891283	-8,212897	4,106449	4,997732
S-8	-9,07873	-0,841166	-8,237564	4,118782	4,959948
S-9	-9,25273	-1,28177	-7,97096	3,98548	5,26725

Результаты и их обсуждение. Как видно из данных, представленных в табл. 1, все исследованные соединения в концентрации 10^{-3} моль/л проявляют свойства скавенджеров NO, за исключением соединения S-9. Наиболее активны соединения S-1 (157,047%), S-3 (136,139%) и S-8 (151,971%). Уменьшение концентрации изученных веществ в 100 и в 10000 раз приводит к появлению NO-миметических свойств. На наш взгляд, данный факт открывает новые фармакологические стратегии, которые базируются на модулировании концентрации NO, действие которого может быть защитным или деструктивным в зависимости от стадии развития ишемического процесса и его клеточных источников.

Анализ химической структуры соединений S-1 – S-9, относящихся к илденпроизводным гидразида 3-бензилксантинил-8-метилтиоуксусной кислоты и проявляемого действия позволяет высказать предположение, что изученные вещества при взаимодействии с NO-радикалом играют роль «спиновых ловушек». В качестве обоснования данного предположения нами был проведен корреляционный анализ между квантово-механическими энергетическими дескрипторами веществ S-1 – S-9 и проявляемой активностью. В результате проведенных квантово-механических расчетов было установлено, что параметр $E_{\text{ВЗМО}}$ (дескриптор НОМОEnergy) с наибольшей степенью влияет на значение антиоксидантной активности. Так для АОА в концентрации 10^{-3} моль/л величина коэффициента корреляции $R=0,7172$, в концентрации 10^{-5} моль/л $R=0,7632$, а в концентрации 10^{-7} моль/л $R=0,8323$. Приведенные данные показыва-

ют, что механизм взаимодействия исследуемых соединений S-1 – S-9 и NO может реализоваться за счет переноса электрона с высшей занятой молекулярной орбитали «спиновой ловушки» на низшую вакантную молекулярную орбиталь радикала с образованием более стабильного радикального комплекса.

Выводы. Изучение антиоксидантной активности 9 синтезированных илденпроизводных гидразида 3-бензилксантинил-8-метилтиоуксусной кислоты в концентрациях 10^{-3} моль/л, 10^{-5} моль/л и 10^{-7} моль/л показало наличие NO-модулирующих свойств у соединений S-1 – S-9. Проведенные квантово-механические расчеты позволяют отнести изученные вещества по механизму действия к группе «спиновых ловушек».

Литература

1. Недоспасов, А.А. Биогенные оксиды азота / А.А. Недоспасов, Н. В. Беда // Природа.– 2005.– № 7.– С. 35–42.
2. Манухина, Е.Б. Роль окиси азота в сердечно-сосудистой патологии: взгляд патофизиолога / Е.Б. Манухина, И.Ю. Малышев // Рос. кардиол. журн.– 2000.– № 5.– С. 55–63.
3. Moncada, S. Nitric oxide, cell bioenergetics and neurodegeneration / S. Moncada, J. Bolanos // J. neurochem.– 2006.– Vol. 97.– № 6.– P. 1676–1789.
4. Babizhayev, M.A. Management of the virulent influenza virus infection by oral formulation of nonhydrolyzed carnosine and isopeptide of carnosine attenuating proinflammatory cytokine-induced nitric oxide production / M.A. Babizhayev, A. I. Deyev // Am. J. Ther.– 2012.– Vol. 19.– Issue 1.– P. e25–e47.
5. Рациональная нейропротекция / И.Ф. Беленичев [и др.]– Донецк: ИП Заславский, 2009.– 260 с.
6. Синтез і фізико-хімічні властивості гідрозидів та іліденгідрозидів 3-арил (аралкіл) ксантиніл-8-метилтіоацетатних кислот / М.В. Дячков [и др.] // Запорож. мед. журн.– 2012.– № 3 (72)– С. 53–57.
7. Ванин, А.Ф. Динитрозольные комплексы железа и S-нитротриолы – две возможные формы стабилизации и транспорта оксида азота в биосистемах / А. Ф. Ванин // Биохимия.– 1998.– Т. 63.– Вып. 7.– С. 924–938.
8. Зайцев, В.М. Прикладная медицинская статистика: Учебное пособие / В.М. Зайцев, В.Г. Лифляндский, В.И. Маринкин.– 2-е изд.– СПб.: ООО «Издательство ФОЛИАНТ», 2006.– 432 с.