

## РОЗДІЛ V. БІООРГАНІЧНА ХІМІЯ ТА БАР

УДК 547.594.5 : 547.915 : 612.824

### СТВОРЕННЯ ПОТЕНЦІЙНОГО НЕЙРОПРОТЕКТОРА (В-34) НА ОСНОВІ 3-(8-МЕТОКСИ-2-МЕТИЛХІНОЛІН-4-ІЛТІО)- 2-ГІДРОКСИПРОПАНОВОЇ КИСЛОТИ

Генчева В.І., Омелянчик Л.О., Завгородній М.П., Бражко О.А.

*Запорізький національний університет  
69600 Україна, Запоріжжя, вул. Жуковського, 66*

genchevaviktoriya@gmail.com

Визначена гостра токсичність (ЛД<sub>50</sub>) натрієвої солі 3-(8-метокси-2-метилхінолін-4-ілтіо)-2-гідроксипропанової кислоти, яка становить більше 1000 мг/кг. Вивчено антиоксиданту і нейропротекторну активності речовини (В-34) на моделях *in vitro* та *in vivo*. Проаналізовано дію дослідженої сполуки і препарату порівняння пірацетаму на продукти перекисного окиснення ліпідів; рівня антиоксидантних ферментів – супероксиддисмутази, глутатіонпероксидази, каталази, а-токоферолу; рівня ВВ-КФК в артеріальній крові експериментальних тварин після гострого порушення мозкового кровообігу.

*Ключові слова: похідні хіноліну, перекисне окиснення ліпідів, антиоксиданти, гостре порушення мозкового кровообігу, нейропротектори.*

### СОЗДАНИЕ ПОТЕНЦИАЛЬНОГО НЕЙРОПРОТЕКТОРА (В-34) НА ОСНОВЕ 3-(8-МЕТОКСИ-2-МЕТИЛХИНОЛИН-4-ИЛТИО)- 2-ГИДРОКСИПРОПАНОВОЙ КИСЛОТЫ

Генчева В.И., Омелянчик Л.А., Завгородний М.П., Бражко А.А.

*Запорожский национальный университет  
69600 Украина, Запорожье, ул. Жуковского, 66*

genchevaviktoriya@gmail.com

Определена острая токсичность (ЛД<sub>50</sub>) натриевой соли 3-(8-метокси-2-метилхинолин-4-илтио)-2-гидроксипропановой кислоты, которая составляет более 1000 мг/кг. Изучена антиоксидантная и нейропротекторная активности вещества (В-34) на моделях *in vitro* и *in vivo*. Проанализировано действие исследованного соединения и препарата сравнения пирацетаму на продукты перекисного окисления липидов; уровня антиоксидантных ферментов – супероксиддисмутазы, глутатионпероксидазы, каталазы, а-токоферола; уровня ВВ-КФК в артериальной крови экспериментальных животных после острого нарушения мозгового кровообращения.

*Ключевые слова: производные хинолина, перекисное окисление липидов, антиоксиданты, острое нарушение мозгового кровообращения, нейропротекторы.*

### CREATING POTENTIALLY NEUROPROTECTIVE (В-34) BASED OF 3-(8-METHOXY-2-METYLHINOLIN-4-ILTIO)-2-HYDROXYPROPANOIC ACID

Gencheva V.I., Omelyanichuk L.O., Zavgorodniy M.P., Brazhko O.A.

*Zaporizhzhya National university  
69600, Ukraine, Zaporizhzhya, Zhukovsky street, 66*

genchevaviktoriya@gmail.com

It is known that structural fragment quinoline is a part of many biologically active natural substances such as alkaloids *Galipinine*, *Angustureine*, *Cytisinum* and others.

Synthetic derivatives of quinoline are representing in clinical practice that showing antibacterial, anti-parasitic, anti-viral, anti-tumor, antiischemic, diuretic activity types and are used as analytical reagents.

Genesis course of many diseases mainly depends on the activity of free radical oxidation (FRO).

The main initiator of free radical oxidation is a reactive oxygen species (ROS), which play a key role in the molecular mechanisms of various diseases. Increasing the number of ROS that can autocatalytic grow under certain conditions – is the leading mechanism of destruction the cell membranes and their death in various pathologies. As a result of oxidative stress in the body toxic products of lipid peroxidation (LPO)

accumulating and causing imbalance regulation of homeostasis, lead to serious metabolic change in immune status, functional status of various systems.

Recent studies have shown that the combination of nitrogen-containing heterocycle and carboxylic or mercaptocarbon acids leads to new effects and enhance the biological effect, including the ability to reduce the content of free radical oxidation products, be expressed cerebroprotective and hepatoprotective effects.

The aim of this work is studying citoprotector with antioxidant action including new thioderivatives of quinoline.

Acute toxicity was determined in experiments on white outbred mice weighing 18-25 g by method of Prozorovsky.

Antioxidant activity (AOA) of the compound was studied by using *in vitro* methods on 3 models.

AOA of the substance in experiments *in vivo* studied on white rats *Wistar* line of both sexes, weighing 220-260 g, which were kept in the vivarium with free access to food and water, with natural day and night. Rats were received from the nursery of the Institute of Pharmacology and Toxicology of Ukraine. Experimental procedures and surgeries performed according to the «Regulations on the use of animals in biomedical research».

Research conducted on 4 groups of animals: the first group – intact animals; the second group – operated animals; second-fourth group – the animals with bilateral ligation of the common carotid arteries; third group – the animals injected of the sodium salt of 3-(8-methoxy-2-methylquinoline-4-ylthio)-2-hydroxypropanoic acid; fourth group – the animal injected standard of comparison – piracetam, which is known nootropics. The compound was administered 1 time per day throughout the experiment intraperitoneally at a dose of 50 mg / kg; the fourth group of animals injected with standard comparison – piracetam (2-oxopyrolidine-1-ylacetamid) – intraperitoneally at a dose of 250 mg / kg under the same scheme.

To evaluate the intensity of free radical oxidation (FRO) in brain tissue were determined diene conjugates – DC, tryenketony – TK, malonic dialdehyde – MDA (respectively the initial, intermediate and final products of this process).

Neuroprotective activity was studied in terms of modeling acute cerebrovascular accident. To evaluate the neuroprotective action of the compound was used the model of incomplete global cerebral ischemia of brain, which is the most adequate clinical manifestations of ischemic stroke. This model reproduced by bilateral ligation of the common carotid artery. To mark the severity of ischemic damage brain tissue farmakocorection efficiency and biochemical studies were conducted in arterial blood.

In conducting statistical processing were used the formulas and labels and package according to computer programs «Biostat», SPSS and MS Excell.

The study of acute toxicity of the substance showed that it belongs to a class of non-toxic substances – LD<sub>50</sub> of compounds is more than 1000 mg / kg.

Analysis the research of the antioxidant activity of compounds *in vitro* conditions showed that of the sodium salt of 3-(8-methoxy-2-methylquinoline-4-ylthio)-2-hydroxypropanoic acid shows high activity on all models initiating lipid FRO. Investigated compound is more active comparator such as urea 10%, unithiol – 11,5%, dibunol – 27%.

This fact necessitates further research on compounds highly efficient in terms of antioxidant activity *in vivo* (experimental ischemia of rat brain tissue).

Modeling of acute cerebrovascular accident (CVA) is accompanying by infraction of energy metabolism in the brain tissue of experimental animals.

On the fourth day of the experiment there were an increase diene conjugates to 151.8% (in 2.5 times), trienketones – to 254.5% (in 3.5 times) and malondialdehyde to 184.3% (in 2.8 times) in the control group (after acute cerebrovascular accident) compared to intact group of animals.

By comparing antioxidant compounds with performance standard (piracetam) in acute CVA, was found that the compound realizes the effect of initial stages of both the FRO and on the stage of development of free FRO and on stage peroxidation. Piracetam effects on all products of peroxide FRO on stage of development, reducing more than just secondary products (TK).

Bilateral common carotid artery ligation leads to inhibition of antioxidant enzymes in the brain tissue on 54,6-76.5%. The level of  $\alpha$ -tocopherol decreased to 52.3%. In brain tissue SOD activity increased to 120,3%, GP increased to 85.6% compared with control.

Increased the SOD observed when administered compounds, bringing performance to the level of intact animals. During the introduction of the sodium salt of 3-(8-methoxy-2-methylquinoline-4-ylthio)-2-hydroxypropanoic acid was observed the increment of SOD in researching group compare with intact animals.

Available in a-position carbon chain OH-group significantly affects the activity of glutathione peroxidase – on 85.6%, which is likely to control the level of GP and closer to normal intact group of animals (57,6 and 68,3 mmol / mg protein / min. respectively).

Intraperitoneal administration of the sodium salt of 3-(8-methoxy-2-methylquinoline-4-ylthio)-2-hydroxypropanoic acid in the formation of Experimental Pathology in dose, respectively 1/50 of LD50. resulted in inhibition of lipid FRO processes in ischemic hemisphere of the brain. The compound showed antioxidant activity due to the force acting effect greater than the comparator – piracetam.

That's why activation of antioxidant system, inhibiting reactive oxygen species and free radicals resulted to reducing the amount of FRO in ischemic brain tissue.

Biochemical studies have shown that bilateral ligation of the common carotid artery leading to ischemic infraction: deficiency of macroergic phosphate, incoordination in the Krebs cycle, activation of anaerobic glycolysis, development of oxidative stress.

Changes in metabolism of brain tissue leading to activation through the formation of reactive oxygen species and subsequent activation of free radical oxidation.

Damage to the structural integrity of cell membranes accompanied by increased activity of BB-isoform of creatine serum to 250%, which is the criterion of ischemic tissue damage. The result of the antioxidant effect and a positive reaction to violations of thin parts of metabolism was neuroprotective effect on cell membranes of brain tissue, as evidenced of the reduction hyperfermentation CK-BB. The activity of this enzyme in the form of a course assignment compound helped to reduce the level of CK-BB by 57.1%, exceeding piracetam approximately about 36%.

The proposed compound – sodium salt of 3-(8-methoxy-2-methylquinoline-4-ylthio)-2-hydroxypropanoic acid has a strong antioxidant and neuroprotective activity and recommended for further research as neuroprotective agent.

*Keywords: derivative of quinoline, lipid peroxidation, antioxidants, antioxidant enzymes, acute cerebrovascular accident, piracetam, neuroprotective*

## ВСТУП

Відомо, що структурний фрагмент хіноліну входить до складу багатьох природних біологічно активних речовин, наприклад, алкалоїдів *Galipinine*, *Angustureine*, *Cytisinum* та ін. Синтетичні похідні хіноліну широко представлені в клінічній практиці, які проявляють антибактеріальну, антипаразитарну, протитуберкульозну, противірусну, протипухлинну, протишемічну, діуретичну види активності та використовуються як аналітичні реагенти [1-3]. Натепер серед похідних хіноліну знайдено цитопротектори з антиоксидантним (АО) механізмом дії [4].

Генезис перебігу багатьох захворювань суттєво залежить від активності вільнорадикального окиснення (ВРО) [5]. Основним ініціатором ВРО є активні форми кисню (АФК), які відіграють одну з ключових ролей у молекулярних механізмах різноманітних захворювань. Збільшення кількості АФК, які можуть автокаталітично зростати за певних умов, – це провідний механізм деструкції клітинних мембран і їх загибелі при різній патології.

У результаті окисного стресу в організмі накопичуються токсичні продукти перекисного окиснення ліпідів (ПОЛ), що спричиняють розбалансування регуляції гомеостазу, відповідно серйозні метаболічні порушення, зміну імунного статусу, функціонального стану різних систем організму [6].

Дослідженнями останніх років доведено, що поєднання в одній молекулі азотовмісного гетероциклу та карбонових, або меркаптокарбонових кислот, призводить до появи нових ефектів і посилення біологічної дії, зокрема, здатності знижувати вміст продуктів ВРО, проявляти виражений церебропротекторний та гепатопротекторний ефекти [7].

Метою роботи є пошук цитопротекторів з антиоксидантною дією серед нових тіопохідних хіноліну.

### МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

Об'єктом дослідження є натрієва сіль 3-(8-метокси-2-метилхінолін-4-ілтію)-2-гідроксипропанової кислоти.

Гостру токсичність визначали в дослідах на білих безпородних мишах масою тіла 18-25 г за методом Прозоровського [8].

Антиоксидантну активність (АОА) сполуки вивчали за допомогою комплексу методів *in vitro* на 3-х моделях. Скринінг проводили на моделях, які дозволяють оцінити антиоксидантну активність сполук за рівнем стабільних молекул адренохрому й молекул малонового діальдегіду (МДА) – кінцевого продукту гідроперекисів ліпідів у порівнянні з пробами, в які не вносили антиоксидант (контрольна проба); дослідними пробами, де генерація радикалів була відсутня; пробами, в які додавали досліджувану сполуку, та пробами, в які вносили стандартний для використаної моделі еталон порівняння.

Перша модель вивчення за інгібуванням АФК (супероксидрадикал) дозволяє провести пошук антиоксидантів, що діють на початкових етапах ПОЛ. Друга модель характеризує антиоксидантну активність сполук на всіх етапах ПОЛ. Третя модель характеризує антиоксидантні властивості речовин на кінцевому етапі ПОЛ, де вільнорадикальні процеси відбуваються неферментативним шляхом [9].

АОА речовини в дослідах *in vivo* вивчали на білих щурах лінії *Wistar* обох статей, масою 220-260 г, яких утримували у віварію при вільному доступі до їжі і води, при природній зміні дня і ночі. Щури одержані з розплідника Інституту фармакології і токсикології АМН України. Експериментальні процедури та оперативні втручання здійснювали відповідно до «Положення про використання тварин в біомедичних дослідженнях» [10].

Дослідження проведені на 4 групах тварин: перша група – інтактні тварини; друга група – контроль (тварини з гострим порушенням мозкового кровообігу – ГПМК); друга-четверта групи – тварини з двосторонньою перев'язкою загальних сонних артерій; третя група – тварини, яким вводили натрієву сіль 3-(8-метокси-2-метилхінолін-4-ілтію)-2-гідроксипропанової кислоти; четверта група – тварини, яким вводили еталон порівняння – пірацетам, який є відомим ноотропом.

Сполуку вводили 1 раз на добу протягом всього експерименту внутрішньоочередно в дозі 50 мг/кг маси; тваринам четвертої групи вводили еталон порівняння – пірацетам (2-оксопіролідин-1-ілацетамід) – внутрішньоочередно в дозі 250 мг/кг маси за тією ж самою схемою.

Для оцінки інтенсивності ВРО в тканинах головного мозку визначали дієнові кон'югати – ДК, триенкетони – ТК, малоновий діальдегід – МДА (відповідно початкові, проміжні та кінцеві продукти цього процесу) [11].

Рівні ДК, ТК, МДА, вміст тіобарбітурової кислоти (ТБК) залежних продуктів МДА визначали за методиками в роботах [11-13].

Стан антиоксидантної системи оцінювали за активністю супероксиддисмутази (СОД, КФ 1.15.1.1), каталази (КФ 1.11.1.6), глутатіонпероксидази (ГПР, КФ 1.11.1.9), вмістом а-токоферолу та показниками окисної модифікації білка в тканинах головного мозку [14].

Активність СОД оцінювали за ступенем інгібування тетразолію нітросинього в присутності НАДН і феназинметасульфату [14], каталазу – спектрофотометрично [14].

Активність ГПР і вміст а-токоферолу визначали спектрофотометрично за методиками, представленими в роботі [14].

Нейропротекторну активність вивчали в умовах моделювання гострого порушення мозкового кровообігу. Для оцінки нейропротекторної дії сполуки була використана модель неповної глобальної ішемії головного мозку, яка найбільш адекватна клінічним проявам ішемічного інсульту [15]. Цю модель відтворили шляхом двосторонньої перев'язки загальної сонної артерії. Для оцінки важкості ішемічного ушкодження тканин мозку і ефективності фармакокорекції проводились біохімічні дослідження в артеріальній крові щурів.

При проведенні статистичної обробки використовували формули і позначки згідно з [16] і пакети комп'ютерних програм «Biostat», SPSS і MS Excell [17].

### РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Вивчення гострої токсичності досліджуваної речовини показало, що вона відноситься до нетоксичних речовин – ЛД<sub>50</sub> вивченої сполуки більше 1000 мг/кг.

Аналіз результатів досліджень антиоксидантної активності досліджуваної сполуки в умовах *in vitro* показав, що натрієва сіль 3-(8-метокси-2-метилхінолін-4-ілтіо)-2-гідроксипропанової кислоти проявляє високу активність на всіх моделях ініціювання ВРО ліпідів (табл. 1). Досліджена сполука перевищує активність препаратів порівняння, а саме сечовини на 10%, унітіолу – на 11,5%, дибунолу – на 27%.

Таблиця 1 – АOA натрієвої солі 3-(8-метокси-2-метилхінолін-4-ілтіо)-2-гідроксипропанової кислоти на моделі *in vitro* ( $M \pm m$ ,  $n = 6$ )

Сполука	Інгібування O <sub>2</sub> <sup>-</sup>		НАДФН-ПОЛ		Fe <sup>2+</sup> -ПОЛ	
	Оптична густина	АОА, %	МДА, мкмоль/мл	АОА, %	МДА, мкмоль/мл	АОА, %
В-34 <sup>1</sup>	0,085±0,005*	25,0	1,30±0,010*	30,0	2,10±0,03*	53,0
Ініціація відсутня	–	–	0,75±0,002	–	0,28±0,007	–
Контроль	0,200±0,005	–	–	–	–	–
Сечовина	0,130±0,002*	35,0	–	–	–	–
Контроль	–	–	2,52±0,025	–	–	–
Унітіол	–	–	2,05±0,010*	18,5	–	–
Контроль	–	–	–	–	4,50±0,07	–
Дибунол	–	–	–	–	3,30±0,04*	26,0

Примітки: <sup>1</sup> – сполуку, що досліджувалась, вводили в концентрації – 10<sup>-5</sup> М; \* – порівняно з контролем (P < 0,05)

Цей факт зумовлює необхідність подальших досліджень вискоєфективних сполук на антиоксидантну активність в умовах *in vivo* (експериментальна ішемія тканин головного мозку щурів).

Моделювання ГПМК супроводжується порушенням енергетичного обміну в тканинах головного мозку експериментальних тварин (табл. 2-5).

На четверту добу експерименту спостерігалось підвищення дієнових кон'югатів на 151,8% (у 2,5 разу), триєнкетонів – на 254,5% (у 3,5 разу), а малонового діальдегіду на

184,3% (у 2,8 разу) у контрольній групі, після ГПМК, порівняно з інтактною групою тварин (табл. 2).

Активация антиоксидантних систем та інгібування АФК і вільних радикалів призводила до зниження вмісту продуктів ВРО в ішемізованих тканинах головного мозку. Натрієва сіль 3-(8-метокси-2-метилхінолін-4-ілтіо)-2-гідроксипропанової кислоти значно знижує рівень ДК на 55,5%, ТК – на 61,5%, МДА – на 53,7% та перевершує на 27,8%, 19,2% і 22,7% рівень показників препарату порівняння – пірацетаму, відповідно ( $P < 0,05$ ) (табл. 2).

Порівнюючи антиоксидантну дію сполуки з дією препарату порівняння (пірацетам) при ГПМК, було встановлено, що сполука реалізує свій ефект на ініціальних етапах ВРО, і на вільнорадикальному етапі розвитку ВРО, а також на етапі пероксидації. Пірацетам впливає на всі продукти перекисного етапу розвитку ВРО, знижуючи лише вторинні продукти (ТК).

Таблиця 2 – Показники стану процесів ВРО в тканині головного мозку щурів на моделі ГПМК при введенні В-34

№ п/п	Група тварин / показники	ДК, мкм/г тканини	% змін	ТК, мкм/г тканини	% змін	МДА, мкм/г тканини	% змін
1	Інтактні тварини	1,10±0,12	–	0,44±0,01	–	0,51±0,01	–
2	Контроль	2,77±0,02	151,8	1,56±0,20	254,5	1,45±0,01	184,3
3	Тварини з ГПМК + сполука	1,23±0,04**	55,5	0,60±0,02**	61,5	0,67±0,02**	53,7
4	Тварини з ГПМК + пірацетам	2,00±0,07	27,7	0,90±0,03*	42,3	1,00±0,02*	31,0

Примітки: \* –  $P < 0,05$  відносно контролю; \*\* –  $P < 0,05$  відносно пірацетаму

Двостороння перев'язка загальної сонної артерії призводить до пригнічення активності ферментів антиоксидантного захисту (СОД, ГПР, каталази) в тканинах головного мозку на 54,6-76,5% (табл. 3). Рівень  $\alpha$ -токоферолу знижувався на 52,3%. Збільшення СОД спостерігається при введенні сполуки (В-34), наближаючи показники до рівня інтактної групи тварин. У тканинах головного мозку активність СОД підвищувалася на 120,3%, ГПР на 85,6% порівняно з контролем і наближає рівень ГПР до норми інтактної групи тварин (57,6 та 68,3 мкмоль/мг білка/хв. відповідно).

При призначенні натрієвої солі 3-(8-метокси-2-метилхінолін-4-ілтіо)-2-гідроксипропанової кислоти тваринам з експериментальною ішемією головного мозку спостерігалася нормалізація рівня каталази і вмісту  $\alpha$ -токоферолу (табл. 3). Рівень  $\alpha$ -токоферолу зростав на 100% порівняно з контролем ( $P < 0,05$ ) та перевищував дію препарату порівняння – пірацетаму на 35,0% ( $P < 0,05$ ).

Таблиця 3 – Вплив натрієвої солі 3-(8-метокси-2-метилхінолін-4-ілтію)-2-гідроксипропанової кислоти на активність АО-ферментів і вміст а-токоферолу в головному мозку після ГПМК

Група тварин / показники	СОД, у.о./мг білка/хв.	% змін	ГПР, мкмоль/мг білка/хв.	% змін	Каталаза, мкат/мг білка/хв.	% змін	а-токоферол, мкмоль/г тканини	% змін
Інтактні тварини	246,2±9,6	–	68,3±2,7	–	12,8±0,13	–	4,2±0,04	–
Контроль	92,5±5,5	62,4	31,0±1,3	54,6	3,0±0,08	76,5	2,0±0,09	52,3
Тварини з ГПМК + сполука	203,8±10,2**	120,3	57,6±3,3*	85,6	8,0±0,08*	166,6	4,0±0,07**	100,0
Тварини з ГПМК + пірацетам	128,5±10,1	38,9	38,6±2,0	24,5	5,7±0,05	90,0	3,3±0,08	65,0

Примітки: \* – P < 0,05 відносно контролю; \*\* – P < 0,05 відносно пірацетаму

Внутрішньоочередне введення натрієвої солі 3-(8-метокси-2-метилхінолін-4-ілтію)-2-гідроксипропанової кислоти у процесі формування експериментальної патології в дозі, відповідно 1/50 її ЛД<sub>50</sub>, призводило до гальмування процесів ВРО ліпідів в ішемізованій півкулі головного мозку. Сполука проявляла АОА і за силою діючого ефекту перевищувала препарат порівняння – пірацетам.

Отже, активація антиоксидантних систем, інгібування активних форм кисню і вільних радикалів приводила до зниження вмісту продуктів ВРО в ішемізованих тканинах мозку.

Враховуючи, що для натрієвої солі 3-(8-метокси-2-метилхінолін-4-ілтію)-2-гідроксипропанової кислоти більш характерний ініціальний механізм антиоксидантної активності (табл. 2), передбачалась можливість її впливу на енергетичний обмін у клітинах мозку шурів (табл. 4). Уведення досліджуваної сполуки приводило до збільшення синтезу АТФ за рахунок активації аеробного шляху окиснення.

Таблиця 4 – Вплив препарату В-34 на вміст АТФ та рівень ВВ-ізоформи КФК у головному мозку в сироватці крові тварин після ГПМК

№ п/п	Група тварин	АТФ мкмоль/г тканини	% змін	ВВ-КФК, ммоль/л/год.	% змін
1	Інтактні тварини	2,01±0,02	–	0,04±0,001	–
2	Контроль	0,93±0,01	53,7	0,14±0,004	250,0
3	Тварини з ГПМК + сполука	1,48±0,02*	59,1	0,06±0,001**	57,1
4	Тварини з ГПМК + пірацетам	1,33±0,04*	43,0	0,11±0,002*	21,4

Примітки: \* – P < 0,05 відносно контролю; \*\* – P < 0,05 відносно пірацетаму.

Порушення процесів окиснення вуглеводів визначає зниження макроергічних фосфатів – АТФ на 53,7% у тварин з ГПМК (табл. 4).

Отже, двостороння перев'язка загальної сонної артерії спричиняє ішемічні порушення енергетичного обміну, які характеризуються пригніченням окислювального метаболізму (у циклі Кребса, у дихальному ланцюзі), активацією гліколізу зі зменшенням запасу глюкози і глікогену, зниженням вмісту АТФ.

Пошкодження структурної цілісності клітинних мембран супроводжувалося збільшенням активності гіперферментації ізоферменту креатинфосфокінази (ВВ-КФК) в сироватці крові на 250%, що є критерієм ішемічного ушкодження тканин (табл. 4). Наслідком антиоксидантного ефекту та позитивної реакції на порушення тонких ланок метаболізму була нейропротекторна дія щодо клітинних мембран мозкової тканини, про що свідчить зниження ізоферменту креатинфосфокінази ВВ-КФК. Активність цієї форми ферменту при курсовому призначенні сполуки сприяла зменшенню рівня ВВ-КФК на 57,1%, перевищуючи пірацетам приблизно на 36% (табл. 4).

Уведення натрієвої солі 3-(8-метокси-2-метилхінолін-4-ілтію)-2-гідроксипропанової кислоти приводило до збільшення синтезу АТФ за рахунок активації аеробного шляху окиснення (табл. 4). Вірогідне збільшення рівня малату свідчило про його утилізацію енергоутворювальними системами нейрону і підвищення рівня пірувату порівняно з контролем (табл. 5).

В енерготропній дії пірацетаму відмічалася активація анаеробних реакцій і підсилення лактоацидоза. Натрієва сіль 3-(8-метокси-2-метилхінолін-4-ілтію)-2-гідроксипропанової кислоти збільшує показники окисної продукції енергії – рівень лактату на 50,0%, пірувату – на 111,1%, малату – на 180,0% порівняно з контролем ( $P < 0,05$ ) (табл. 5). При цьому спостерігалася збільшення показників вуглеводного обміну порівняно з пірацетамом.

Таблиця 5 – Вплив натрієвої солі 3-(8-метокси-2-метилхінолін-4-ілтію)-2-гідроксипропанової кислоти на показники вуглеводного обміну в головному мозку після ГПМК

Група тварин / показники	Лактат, мкмоль/г тканини	% змін	Піруват, мкмоль/г тканини	% змін	Малат, мкмоль/г тканини	% змін
Інтактні тварини	2,50±0,03	–	0,48±0,05	–	0,28±0,03	–
Контроль	9,60±0,05	284,0	0,18±0,014	62,5	0,10±0,04	64,3
Тварини з ГПМК + сполука	4,80±0,07*	50,0	0,38±0,03*	111,1	0,28±0,01*	180,0
Тварини з ГПМК + пірацетам	14,80±0,02*	54,1	0,30±0,04*	66,6	0,18±0,02*	80,0

Примітка. \* –  $P < 0,05$  відносно контролю

Біохімічні дослідження показали, що двостороння перев'язка загальної сонної артерії призводить до типових ішемічних порушень: дефіциту макроергічних фосфатів, дискоординації в циклі Кребса, активації анаеробного гліколізу, розвитку оксидативного стресу.

Зміни метаболізму мозкової тканини призводять до активації шляхів утворення АФК й подальшої активації вільнорадикального окиснення.



Отже, запропонована сполука – натрієва сіль 3-(8-метокси-2-метилхінолін-4-ілтіо)-2-гідроксипропанової кислоти має виражену антиоксидантну і нейропротекторну активність і рекомендується до подальших досліджень як нейропротекторний засіб.

### ВИСНОВКИ

1. Показано, що натрієва сіль 3-(8-метокси-2-метилхінолін-4-ілтіо)-2-гідроксипропанової кислоти (модель двосторонньої перев'язки загальної сонної артерії *in vivo*) проявляє властивості ефективного біорегулятора з антиоксидантною, нейропротекторною дією і переважає еталон порівняння – пірацетам.
2. Сполука знижує активність вільнорадикальних процесів, нормалізує енергетичні процеси і відновлює ферментну систему антиоксидантного захисту.

### ЛІТЕРАТУРА

1. Синтез і антирадикальна активність 6-(8)-функціонально замічених N-ацил-S-(2-метилхінолін-4-іл)-L-цистеїнів / [Лабенська І.Б., Омелянчик Л.О., Бражко О.А. та ін.] // *Ukrainica bioorganica acta*. – 2009. – Т. 2. – С. 50-55.
2. Антиоксидантна активність 4-тіопохідних хіноліну у дослідях *in vitro* / [Бражко О.А., Корнет М.М., Добродуб І.В. та ін.] // *Вісник Донецького національного університету, сер. А: Природничі науки*. – 2009. – № 2. – С. 294-298.
3. Біорегулятори на основі N,S-похідних L-цистеїну (огляд літератури) / [Бражко О.А., Уліщенко Є.О., Корнет М.М. та ін.] // *Вісник Запорізького національного університету. Біологічні науки*. – 2011. – №1. – С. 123-132.
4. Антиоксидантна активність 4-тіопохідних хіноліну у дослідях *in vitro* / Бражко О.А., Корнет М.М., Добродуб І.В. та ін.] // *Вісник Донецького національного університету, сер. А: Природничі науки*. – 2009. – № 2. – С. 294-298.
5. Регеда М.С. Роль порушень перекисного окиснення ліпідів та активності ферментів антиоксидантного захисту в трахеї морських свинок у патогенезі експериментального алергічного альвеоліту та їх корекція тіотріазоліном / М.С. Регеда, М.Л. Байда // *Експериментальна та клінічна фізіологія і біохімія*. – 2013. – №1. – С. 47-51.
6. Лемко І.С. Процеси перекисного окиснення ліпідів та стан активності супероксиддисмутази у хворих на хронічне обструктивне захворювання легень з вторинною імунною недостатністю / [Лемко І.С., Габор М.Л., Решетар Д.В. та ін.] // *Укр. пульмонол. журн*. – 2006. – № 3. – С. 20-21.
7. Вплив N-ацильних похідних S-(2-метилхінолін-4-іл)-L-цистеїну на мембрани еритроцитів щурів при токсичному гепатиті / [Лабенська І.Б., Омелянчик Л.О., Бражко О.А. та ін.] // *Вісник Запорізького національного університету*, 2010. – № 2. – С. 111.
8. Прозоровский В.Б. Табличный экспресс-метод определения средних эффективных мер воздействия на биологические объекты / В.Б. Прозоровский // *Токсикологический вестник*. – 1998. – № 1. – С. 28-32.
9. Методи оцінки антиоксидантних властивостей фізіологічно активних речовин при ініціюванні вільно-радикальних процесів у дослідях *in vitro* / Ю.І. Губський, В.В. Дунаєв, І.Ф. Беленічев // *Метод. реком.* – К. : Державний Фармакологічний центр МОЗ України, 2002. – 26 с.
10. Етика лікаря та права людини: положення про використання тварин у біомедичних дослідях // *Експериментальна та клінічна фізіологія і біохімія*. – 2003. – №2 (22). – С. 108-109.
11. Коган В.С. Проблема анализа эндогенных продуктов перекисного окисления липидов / Коган В.С., Орлов О.Н., Прилипко Л.Л. – М. : Медицина, 1998. – 287 с.
12. Перекисное окисление липидов в норме и патогенезе различных заболеваний: Сб. научн. трудов / Под ред. М.И. Агаджаква.– Ереван, 1998. – 220 с.
13. Чевари С. Роль супероксиддисмутазы в окислительных процессах клетки и методы ее определения в биологическом материале / С. Чевари, И. Чаба, Й. Секей // *Лаб. дело*. – 1988. – № 11. – С. 678-681.

14. Беленічев І.Ф. Дослідження антиоксидантних властивостей в ряду похідних п'яти- та шестичленних азагетероциклів і визначення їх ефективності при ішемії головного мозку [Текст]: автореф. дис... д-ра біол. наук: 14.03.05 «Фармакологія» / Інститут фармакології та токсикології. – К., 2003. – 35 с.
15. Гусев Е.И. Ишемия головного мозга / Е.И. Гусев, В.И. Скворцова. – М. : Медицина, 2001. – 328 с.
16. Лакин Г.Ф. Биометрия / Г.Ф. Лакин. – М. : Высшая школа, 1990. – 352 с.
17. SPSS: искусство обработки информации. Анализ статистических данных и восстановление скрытых закономерностей / Пер. с нем. Ахим Бююль, Петер Цефель. – СПб. : ООО «ДиаСофтЮп». – 2001. – 608 с.

#### REFERENCES

1. Sintez i antiradikalna aktivnist' 6-(8)-funkcionalno zamischenih N-acil-S-(2-metilhinolin-4-il)-L-cisteiniv / [Labenska I.B., Omelyanchik L.O., Brazhko O.A. ta in.] // Ukrainica bioorganica acta. – 2009. – Т. 2. – S. 50-55.
2. Antioksidantna aktivnist' 4-tiopohidnih hinolinu u doslidakh in vitro / [Brazhko O.A., Kornet M.M., Dobrodub I.V. ta in.] // Visnik Doneckogo nacionalnogo universitetu, ser. A: Prirodnichi nauki. – 2009. – № 2. – S. 294-298.
3. Bioregulyatori na osnovi N,S-pohidnih L-cisteinu (oglyad literaturi) / [Brazhko O.A., Ulischenko S.O., Kornet M.M. ta in.] // Visnik Zaporizkogo nacionalnogo universitetu. – 2011. – №1. – S. 123-132.
4. Antioksidantna aktivnist' 4-tiopokhidnikh khinolinu u doslidakh in vitro / [Brazhko O.A., Kornet M.M., Dobrodub I.V. ta in.] // Visnik Donets'kogo natsional'nogo universitetu, ser. A: Prirodnichi nauki. – 2009. – № 2. – S. 294-298.
5. Regeda M.S. Rol porushen perekisnogo okisnennya lipidiv ta aktivnosti fermentiv antioksidantnogo zahistu v trahey morskih svinok u patogenezi eksperimentalnogo alergichnogo alveolitu ta yh korekciya tiotriazolinom / M.S. Regeda, M.L. Bayda // Eksperimentalna ta klinichna fiziologiya i biohimiya. – 2013, №1. – S. 47-51.
6. Lemko I.S. Procesi perekisnogo okislennya lipidiv ta stan aktivnosti superoksiddismutazi u hvorih na hronichne obstruktivne zahvoryuvannya legen z vtornnoyu imunnoyu nedostatnistyu / Lemko I.S., Gabor M.L., Reshetar D.V. ta in. // Ukr. pulmonol. zhurn. – 2006. – № 3. – S. 20-21.
7. Vpliv N-atsil'nikh pokhidnikh S-(2-metilkhinolin-4-il)-L-tsisteinu na membrani eritrotsitiv shchuriv pri toksichnomu gepatiti / [Labens'ka I.B., Omel'yanchik L.O., Brazhko O.A. ta in.] // Visnik Zaporiz'kogo natsional'nogo universitetu, 2010. – № 2. – S. 111.
8. Prozorovskiy V.B. Tablichnyy ekspress-metod opredeleniya srednih effektivnyh mer vozdeystviya na biologicheskie obekty / V.B. Prozorovskiy // Toks. vestnik. – 1998. – № 1. – S. 28-32.
9. Metodi otsinki antioksidantnikh vlastivostey fiziologichno aktivnikh rehovin pri initsiyuvanni vil'no-radikal'nikh protsesiv u doslidakh in vitro / Yu.I. Gubs'kiy, V.V. Dunaev, I.F. Belenichev // Metod. rekom. – K. : Derzhavniy Farmakologichniy tsentr MOZ Ukraini, 2002. – 26 s.
10. Etika likarya ta prava lyudini: polozhennya pro vikoristannya tvarin u biomedichnih doslidakh // Eksperimentalna ta klinichna fiziologiya i biohimiya. – 2003. – №2 (22). – S. 108-109.
11. Kogan V.S. Problema analiza endogennyh produktov perekisnogo okisleniya lipidov / Kogan V.S., Orlov O.N., Prilipko L.L. – М. : Medicina, 1998. – 287 s.
12. Perekisnoe okislenie lipidov v norme i patogeneze razlichnyh zabolevaniy: Sb. nauchn. trudov / Pod red. M.I. Agadzhakova. – Erevan. – 1998. – 220 s.
13. Chevari S. Rol superoksiddismutazy v okislitelnyh processah kletki i metody ee opredeleniya v biologicheskom materiale / Chevari S., Chaba I., Sekey Y. // Lab. delo. – 1988. – № 11. – S. 678-681.
14. Belenichev I.F. Doslidzhennya antioksidantnih vlastivostey v ryadu pohidnih p'yati- ta shestichlennih azageterocikliv i viznachennya ih effektivnosti pri ishemii головного мозку [Текст]: автореф. дис... д-ра биол. наук: 14.03.05 «Фармакологія» / Інститут фармакології та токсикології. – К., 2003. – 35 с.
15. Gusev E.I. Ishemiya golovnogo mozga / E.I. Gusev, V.I. Skvorcova. – М. : Medicina, 2001. – 328 s.
16. Lakin G.F. Biometriya / G.F. Lakin. – М. : Vysshaya shkola, 1990. – 352 s.
17. SPSS: искусство обработки информации. Анализ статистических данных и восстановление скрытых закономерностей / Пер. с нем. Ахим Бююль, Петер Цефель. – СПб. : ООО «ДиаСофтЮп». – 2001. – 608 с.