

## REFERENCES

1. Komahidze M. Je. Selezjonka / M. Je. Komahidze. – M. : Nauka, 1971. – 254 s.
2. Sapin M.R. Immunnaja sistema cheloveka / M. R. Sapin, L. E. Jetingen. –M. : Medicina, 1996. – 304 s.
3. Fedorovskaja N.S. Immunomorfologicheskaja harakteristika selezjonki pri citopenijah immunnogo genezisa / N.S. Fedorovskaja, D. A. D'jakonov. – Kirov: Avers, 2013. – 101 s.
4. Trutjak I.R. Poshkodzhennja selezinki: splenektomija, organozberigal'na operacija chi konservativne likuvannja? / I.R. Trutjak, Ja. M. Lun', R. I. Trutjak // Shpital'na hirurgija. – 2006. – № 1. – С. 23 – 27.
5. Goral's'kij L.P. Imunomorfogenez u kurej, vakcinovanih proti infekcijnogo bronhitu / L.P. Goral's'kij, S.V. Gural's'ka // Visnik ZhNAEU. – 2013. – № 2 (1). – S. 90-93.
6. Gavriljuk-Skiba G.O. Dinamika zmin mikrometricnih ta morfometricnih pokaznikiv selezinki pislja eksperimental'noi termichnoi travmi / G.O. Gavriljuk-Skiba, K.S. Volkov, Z.M. Nebesna // Biomedical and biosocial antropology. – 2013. – № 20. – С. 45 – 48.
7. Voloshin V.M. Budova selezinki (ogljad literaturi) / V. M. Voloshin // Morfologija. – 2014. – Т. 8, № 1. – S. 8-15.
8. Morfofunkcional'nye harakteristiki selezjonki cheloveka / [Zajcev V.B., Fedorovskaja N.S., D'jakonov D.A. i dr.] // Vjatskij medicinskij vestnik. – 2011. – № 3-4. – S. 3-6.
9. Birta G. O. Osnovi roslinnictva i tvarinnictva / G.O. Birta, Ju.G. Burgu – K. : CUL, 2014. – 304 s.
10. Goral's'kij L. P. Osnovi gistologichnoi tehniki i morfofunkcional'ni metodi doslidzhen' u normi ta pri patologii: navch. posibnik / Goral's'kij L. P., Homich V.T., Konons'kij O.I. – Zhitomir: Polissja, 2005. – 288 s.

УДК 669.5 : 61.5 47.8311 : 574.0 : 004

## МОДЕЛЮВАННЯ ПАТОЛОГІЙ, ПОВ'ЯЗАНИХ ІЗ ПОРУШЕННЯМИ МЕТАЛОЛІГАНДНОГО ГОМЕОСТАЗУ, ТА МЕТОДИ ЇХ КОРЕГУВАННЯ

Єщенко Ю.В., Омельянчик Л.О., Бовт В.Д., Завгородній М.П.

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

vd.bovt@gmail.com

У статті доведено існування хелатофільної клітинної системи в організмі людини та тварин, що дозволяє підбирати об'єкт та методологію для моделювання патології. Вплив хронічного стресу призводив до порушення металолігандного гомеостазу. Доведена залежність інтенсивності патологічних процесів, зокрема, судом, від вмісту цинку в клітинах. Проведені дослідження дозволили підібрати об'єкт для моделювання патологічних процесів за силою реакції. Аналіз ефекту протекторної дії на клітини дає можливість встановити ряд залежності за силою дії корегуючих речовин у порядку зменшення їх ефекту: інсулін > ацетат Zn > цистеїн > ДЕТКН. Використання різних речовин дає можливість дозувати вплив факторів, зокрема хелаторів, що впливають на клітини та досліджувати зворотні та незворотні процеси, які пов'язані зі змінами показників металолігандного гомеостазу. Аналіз даних комп'ютерного прогнозу біологічної активності новосинтезованих речовин (похідних сполук хіноліну та цистеїну) демонструє широкий спектр біологічної активності цих речовин, які є перспективними для моделювання і корегування певних патологій як нетоксичні хелатори. Це дозволяє визначити речовини з потрібними якість або речовини максимально широкого спектру дії. Речовинами, які найбільш задовольняють вимогам моделювання, визначені (6-мотоксіхінолін-4-ілтіо)-L цистеїн та (6-етоксіхінолін-4-ілтіо)-L цистеїн.

*Ключові слова: хелатоутворюючі метали, хелатори моделювання патологій, порушення металолігандного гомеостазу, цистеїн, хінолін, комп'ютерний прогноз.*

Єщенко Ю.В., Омельянчик Л.А., Бовт В.Д., Завгородній М.П. МОДЕЛИРОВАНИЕ ЭКОПАТОЛОГИЙ, СВЯЗАННЫХ С НАРУШЕНИЕМ МЕТАЛЛОЛИГАНДНОГО ГОМЕОСТАЗА, И МЕТОДЫ ИХ КОРРЕКТИРОВАНИЯ / Запорожский национальный университет, 69600, Украина, ул. Жуковского, 66

В статье доказано существование хелатофильной клеточной системы в организме человека и животных, что позволяет подбирать объект и методологию для моделирования патологии. Влияние хронического стресса приводило к нарушению металлолигандного гомеостазу. Доказана зависимость

интенсивности патологических процессов, в частности судорог, от содержания цинка в клетках. Проведенные опыты позволили подобрать объект для моделирования патологических процессов по силе реакции. Анализ эффекта протекторного действия на клетки дает возможность установить ряд зависимости по силе действия корректирующие веществ в порядке уменьшения их эффекта инсулин > ацетат Zn > цистеин > ДЕДТКН. Использование различных веществ дает возможность дозировать воздействие факторов, в частности хелаторов, воздействующих на клетки, и исследовать обратные и необратимые процессы, связанные с изменениями показателей металлолигандного гомеостаза. Анализ данных компьютерного прогноза биологической активности новосинтезированных веществ (производных соединений хинолина и цистеина) демонстрирует широкий спектр биологической активности этих веществ, которые являются перспективными для моделирования и корректировки определенных патологий как нетоксичные хелаторы. Это позволяет определить вещества с нужными качествами или максимально широкого спектра действия. Веществами, которые наиболее удовлетворяют требованиям моделирования, определен (6-мотоксихинолин-4-илтио) -L цистеин и (6-етоксихинолин-4-илтио) -L цистеин.

*Ключевые слова:* хелатообразующие металлы, хелаторы, моделирование патологий, нарушения металлолигандного гомеостаза, цистеин, хинолин, компьютерный прогноз.

Eschchenko J.V., Omelyanchik L.A., Bovt V.D., Zavgorodny M.P. MODELATION PATHOLOGICS PROCESS WITH ARE CONNECTED WITH METALLOLIGAND HOMEOSTASIS VIOLATION AND METHODS THEY ADJUSTMENTS / Zaporizhzhya National University, 69600 Ukraine, Zaporizhzhia, Zhukovsky str., 66

With the aid of cytochemical methods the presence of chelatable metals (Zn, Cu, Mg) in the cells of some organs has been shown: submanllary glands, intestine, prostate, hippocampus, blood granulocytes, hypothalamus, pituitary, adrenals. All these cells may be attributed to secretory ones. Comparative investigation of chelatable metals and secretory material have been carried out in these cells by use. A similar localization of these component has been shown in them. Under varions experimental influences changing these cells functional state content chelatable metals and secretory materials in them was changed in the same way. The research material includes the patternyof human blood and animal tissue (amthibians, reptiles, birds, mammalians). We researched cells containing chelatable metals, it has been proved that all of them are linked with the help of metalligand homeostasis and stress reaction and they can be united in chelatocell system.

It has been shown that stress influences on the content of chelatable metals in blood and tissue cells. Acute stress increases Zn and Mg content and decreases Cu content in this environment and under chronic stress it is observed vice versa.

Alteration of natural chelators and unfavorable ecological factors, can create deficit of Zn and Mg that leads to diabetes enteropathy and immunodeficite. It has been demonstrate that with administration of cytotoxic chelators it is possible to modulate some diseases and pathological states which are connected with metaloligand homeostasis violation (immunodeficit, diabetes).

As a result of completed experiments it has been established that prolonged influence in unfavorable ecological factors, especially polluted atmospheric air, can create deficite of chelatable and secretory materials in the cells. Established changed cells can be classified as symptoms of non-specific adaptive syndrome of system.

High efficiency of pharmacevtilal preparations of «Zincteral» and «Cuprenil» for correction of the content of Zn, Mg and Cu under the conditions of chronic stress has been experimentally proved. All the mentioned preparations brought the content of these metals to the normal indices in alls and extracellular space.

The data of the work and conclusions were inculcated in theoretical and practical studies and also revealing of the promorbid states in habitants of varions regions, the workers of industrial undertakings in order to prevent the professional deseases development. Numerical contemporary methods of environment ecological protection the role of electronic monitoring systems in this have been analyzed. Contemporary state of technical ecomonitoring system have been studied with the aim of their perfection and make of new ones for ecological safety.

It is created combinatorial library s-(hinolin-4-siet) substituted cisteini is made preliminary estimate of the general biological potential join. For eack of join are marked the most probable pharmacological effects for their further study and modulation.

*Key words:* helatable metals, chelators, chelatofills system, pathological states wich a connected with metaloligand homeostasis, cysteine, quinoline, computers forecats.

## ВСТУП

Важливою рисою сьогодення є виникнення нових викликів щодо збереження навколишнього середовища та його захисту від небезпек [1-4], адже наше довкілля зазнає постійних змін не тільки внаслідок дії природних факторів, але і внаслідок посилення антропогенного впливу

на нього [1, 4, 6, 7], яке іноді сягає критичних меж внаслідок промислових забруднень [3, 4].

Сучасні традиційні технології не гарантують екологічної безпеки навколишньому середовищу [1, 6, 8], зокрема існуючі системи моніторингу не забезпечують своєчасної, достатньо повної інформації про медико-біологічні аспекти екологічних загроз здоров'ю людини та тварин в антропогенно забрудненому середовищі [1, 3, 4]. Тому для забезпечення стабільного функціонування промисловості України, збереження та відновлення довкілля необхідна розробка нових систем екологічного моніторингу за станом довкілля та засобів своєчасного виявлення екопатологій та методів їх лікування та профілактики. Саме такі покладені в основу цієї праці.

Актуальність дослідження полягає в експериментальному та теоретичному обґрунтуванні, удосконаленні та розробці нових наукових методів дослідження впливу різних стресорів, зокрема, хімічного походження, на організм людини і тварин взагалі, а також впливу на показники, що характеризують стан металолігандного гомеостазу в нормі та при екопатологіях.

Сучасне суспільство характеризується значним поширенням «хвороб цивілізації», патогенетичною основою яких є стрес [1, 2, 9]. При цьому хронічні несприятливі впливи, яких зазнає організм людини в умовах техногенного пресингу, соціальної нестабільності, можуть бути і головними, і додатковими етіологічними чинниками багатьох захворювань [1-4]. Це стосується порушень усіх видів обміну, системи імунітету, репродукції, росту та розвитку людини і тварин [1, 2].

На сучасному етапі розвитку медико-біологічних наук актуальною проблемою є вивчення загальних закономірностей змін метаболізму металів при дії на організм стресорів. Дослідження характеру змін металолігандного гомеостазу при дії стресорів допомагає з'ясувати фізіологічну роль хелатоутворюючих металів та їх участь у клітинних та нейроендокринних механізмах реалізації стрес-реакції та розвитку екопатологій. Але на людині в повному обсязі і комплексно подібне дослідження проводити неможливо, виходячи з цього, виникає потреба у створенні моделі патологічних процесів з використанням комп'ютерного моделювання і експерименту на тваринах у тих випадках, якщо комп'ютерна модель не є результативною або потребує перевірки на практиці.

Метою дослідження було моделювання патологій, що пов'язані з порушеннями металолігандного гомеостазу та аналіз методів їх корегування.

## **МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ**

Для доказу гіпотези існування хелатофільно-клітинної системи проводили порівняльне філогенетичне дослідження вмісту Zn у клітинах крові та підшлункової залози ( $\beta$ -інсулоцити).

У дослідженні були використані різні тварини: 100 щурів, 40 мишей, 50 хом'ячків, 30 кролів, 20 котів, 20 собак, 20 голубів, 20 ящірок, 20 жаб, 10 риб. Тварин утримували в умовах акредитованого віварію Запорізького національного університету з дотриманням загальних принципів біоетики.

У дослідженні також був використаний аутопсійний матеріал із підшлункової залози та простати 10 осіб, у яких патології цих органів не було. Матеріал був отриманий у патолого-анатомічному відділенні № 3 при Запорізькому обласному патолого-анатомічному бюро.

Для оцінки змін у металолігандному гомеостазі, що викликані комбінованим антропогенним навантаженням, були проведені дослідження вмісту хелатоутворюючих металів у крові людей та тканинах і крові тварин. Дослідну групу склали 20 щурів, яких утримували в умовах металургійних підприємств 2 тижні, що визначали як хронічний стрес [1-4]. Десять щурів утримували корегуючі речовини: цинктерал у дозі 5 мг/кг та купреніл – 20 мг/кг. контрольну групу склали 10 щурів, що утримувалися в умовах віварію. У всіх обстежених

тварин проводили забір венозної крові для подальшого визначення вмісту цинку, міді та магнію в сироватці крові та гранулоцитах.

Для моделювання патологій проводилося дослідження на тваринах із уведенням їм біологічно активних речовин, які можуть змінювати стан металолігандного гомеостазу, зокрема цитотоксичні хелатори (8-ТСХ), які викликали судоми, а також нецитотоксичні хелатори (цистеїн, ДЕДТКН, купреніл) [1, 2]; корегуючі речовини (цинктерал, інсулін) [1, 2].

Вміст металів у гранулоцитах крові визначали за допомогою цитохімічних реакцій 8-ТСХ для Zn, магнезону – Mg, дитиоксаміду – Cu [1,2,4]. Вміст Zn у  $\beta$ -інсулоцитах, клітинах Панета та простати визначали за допомогою цитохімічної реакції 8-ТСХ [1,2,4].

Визначення концентрації Zn у сироватці крові проводили колориметричним методом без депротейнізації стандартним набором реактивів «SPINREACT»; Mg та Cu визначали стандартними наборами реактивів «Lachema». Біохімічні аналізи виконували на базі лабораторії багатопрофільної лікарні VitaCenter м. Запоріжжя.

Усі отримані результати були статистично оброблені за допомогою комп'ютерної програми Statistika-6, розрахований коефіцієнт кореляції Пірсона.

При подальшому дослідженні можливості використання в моделюванні патологій, що пов'язанні з порушенням металолігандного гомеостазу, використовували методику комп'ютерного прогнозу біологічної активності новосинтезованих речовин (похідних сполук хіноліну та цистеїну).

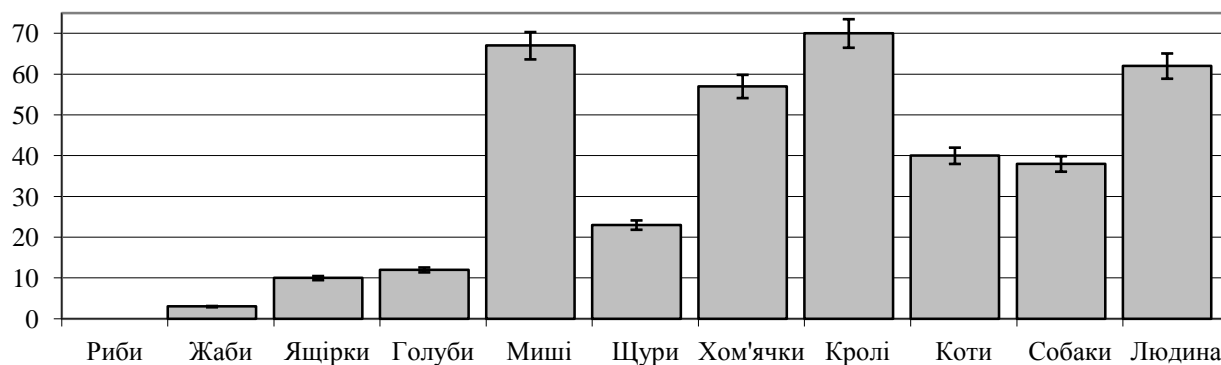
Моделювання проводили за допомогою програмного пакета Chem Office [6-10]. Пакет включає такі спеціалізовані програми: CS Chem Draw, засіб укладання і редагування структурних формул; CS Chem 3D – програму для візуалізації просторової будови сполук моделювання реакцій з органічними сполуками. CS Chem Finder, CS Table Editor – редактори баз даних.

Комп'ютерна система PASS (Prediction of Activity Spectra for Substances) прогнозує біологічну активність за структурною формулою хімічної речовини, з яких понад 1200 видів є біологічно активні. Вони мають основні та побічні ферментологічні ефекти, механізми дії, зокрема, мутагенність, канцерогенність, тератогенність та ембріотоксичність. Робота системи PASS заснована на аналізі залежностей «структура-активність» для речовин з навчальної вибірки, що містять більш ніж 50000 біологічних речовин [6-10]. Біологічна активність описується в цій системі якісними показниками.

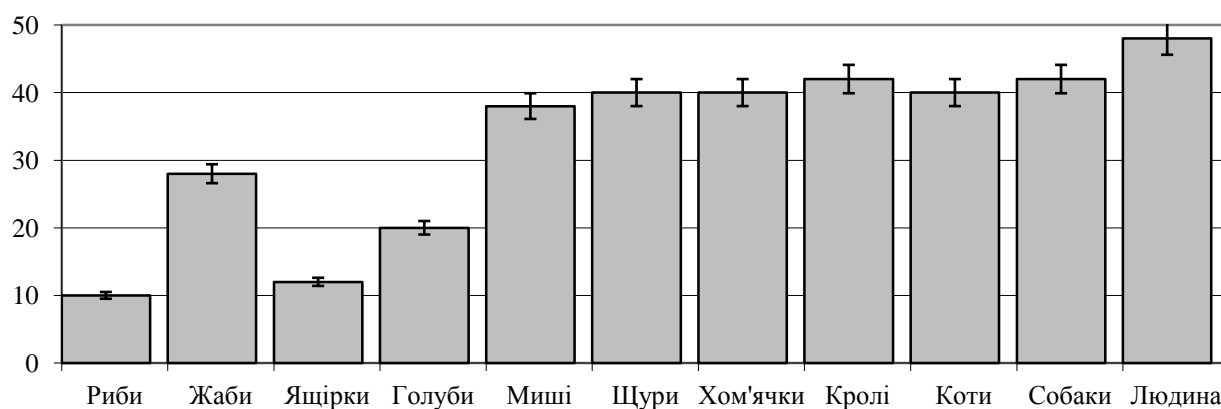
Середня точність прогнозу складає близько 85%, що цілком достатньо для практичного застосування цієї системи з метою прогнозу спектру біологічної реактивності нових речовин. Результати прогнозу представлені у вигляді списку назв імовірних видів активності з розрахунковими оцінками імовірностей наявності (Pd) і відносності кожної активності (Pi), що мають значення від 0 до 1. Оскільки ці імовірності розраховуються незалежно, їхня сума не дорівнює одиниці [6-10].

## РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

За результатами проведеного порівняльного філогетеничного дослідження вмісту Zn клітинах підшлункової залози (рис. 1. А), було встановлено наявність чотирьох груп. До першої групи віднесені тільки риби, у яких цинк у  $\beta$ -інсулоцитах не виявлений. До другої групи – жаби, ящірки, птахи (голуби) та щури, у яких цей показник низький. До третьої групи – коти та собаки, у яких виявлена помірна кількість цинку в досліджуваних клітинах. Четверту групу склали миші, хом'яки, кролі та люди, що містять найбільшу кількість цинку в клітинах підшлункової залози.



А



Б

Рис. 1 Вміст хелатоутворюючого цинку (мг/г) в клітинах хребетних при забарвленні 8-ТСХ: А – вміст цинку в В-інсулоцитах; Б – вміст цинку в гранулоцитах крові.

У гранулоцитах крові вміст цинку підвищувався у філогенетичному ряду від риб до людини (рис. 1, Б). Отримані дані підтверджують існування хелатофільно-клітинної системи, що дозволяє підбирати об'єкт дослідження для моделювання патології, який може бути подібний або відрізнятися за реакцією хелатофільно-клітинної системи від людини.

При подальшому дослідженні вмісту Zn, Cu та Mg в сироватці крові та гранулоцитах (табл. 1) було встановлено, що вплив хронічного антропогенного стресу (умови металургійного виробництва) призводив до зниження вмісту Zn і Mg та підвищення вмісту Cu в клітинах і в плазмі крові. Визначені зміни мали односпрямований характер для Zn і Mg, та протилежно спрямований для Cu, що підтверджувалося позитивними та негативними коефіцієнтами кореляції з середнім та високим ступенем щільності.

Отримані дані свідчать про розвиток дисбалансу біометалів в організмі. Спроба корекції цього дисбалансу призводить до часткової нормалізації досліджуваних показників.

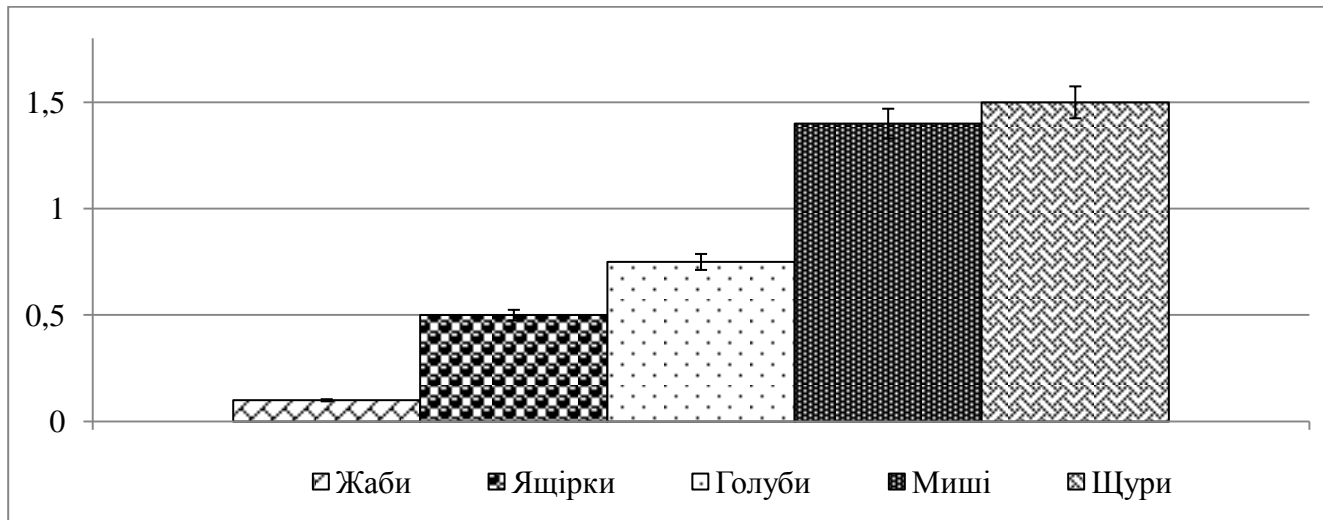
Аналогічні дані отримані в людей [1,2], що дозволяє передбачити зміни в металолігандному гомеостазі, пов'язані з порушенням вмісту металоферментів.

При моделюванні патологічного стану на прикладі судом (рис. 2), що викликані цитотоксичним хелатором (8-ТСХ), було встановлено, що вміст цинку в клітинах гіпокампа підвищувався у філогенетичному ряду від жаб до щурів, аналогічно збільшувався час судомної активності.

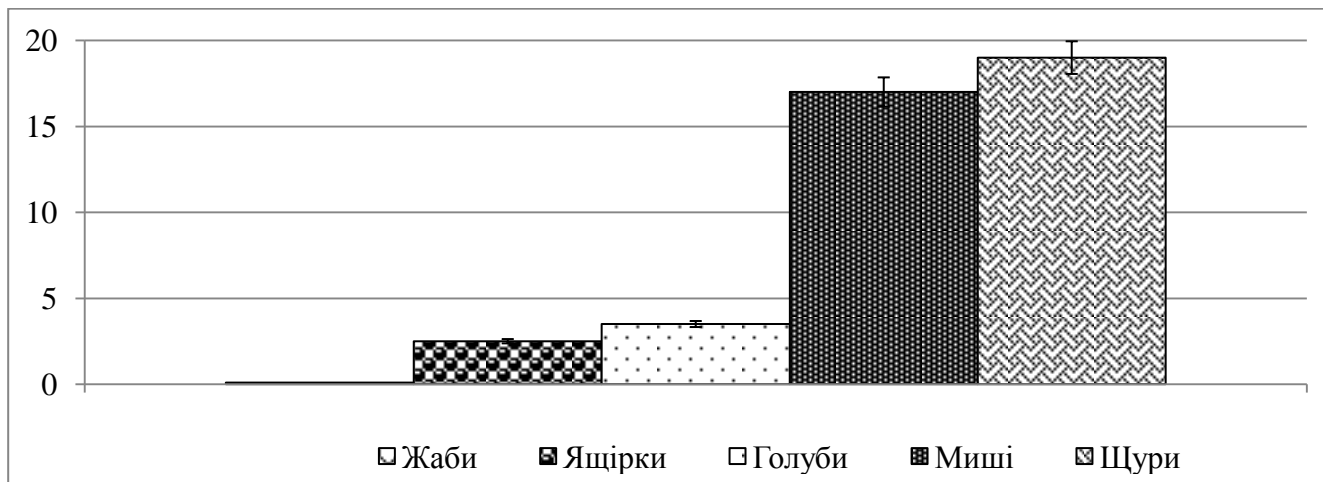
Таблиця 1 – Вміст Zn, Mg та Cu та їх взаємозв'язок (r) у сироватці та гранулоцитах крові щурів при хронічному стресі та його корекції.

Група тварин	Концентрація металів у сироватці крові			Вміст металів у гранулоцитах крові, ум. од.			r1 Zn/Mg	r2 Zn/Cu	r3 Zn/Mg	r4 Zn/Cu
	Zn ммоль/л	Mg мкмоль/л	Cu ммоль/л	Zn	Mg	Cu				
Контроль (n = 10)	12,10 ± 0,79	1,19 ± 0,08	15,51 ± 0,93	0,85 ± 0,03	0,97 ± 0,05	0,76 ± 0,06	0,51	-0,63	0,55	-0,53
Хронічний стрес (n = 10)	4,11 ± 0,39*	0,42 ± 0,05***	27,67 ± 1,77 ***	0,51 ± 0,07***	1,21 ± 0,05***	1,21 ± 0,05***	0,55	-0,40	0,50	-0,52
Хронічний стрес + цинктерал та купреніл (n = 10)	10,92 ± 0,36***	0,92 ± 0,05***	17,62 ± 0,88***	0,78 ± 0,88	0,82 ± 0,06***	0,82 ± 0,06 ***	0,52	-0,66	0,56	-0,53

Примітка: \*p&lt;0,05; \*\*\* p&lt;0,001.



А



Б

Рис. 2 Ефект дії цитотоксичного хелатору на організм тварин: А – Вміст цинку (ум.од) у гіпокампі тварин; Б – Тривалість судом (хв.).

Отримані дані ілюструють залежність інтенсивності патологічного процесу, зокрема судом, від вмісту цинку в клітинах. Проведене дослідження показує, що дія цитотоксичних хелаторів викликає пошкодження клітин хелатофільної клітинної системи, які подібні до змін, що відбуваються при «хворобах адаптації» [1-4]. Це дозволяє створювати їхні моделі для вивчення змін показників металолігандного гомеостазу.

Проведені досліди дозволили підібрати об'єкт для моделювання патологічних процесів за силою реакції.

Моделювання патологічних процесів потребує застосування корегуючих речовин. У таблиці 2 наводяться дані порівняльного аналізу методів корекції метало дефіциту (Zn), що розвився після введення цитотоксичного хелатору.

Таблиця 2 – Вміст хелатоутворюючого Zn в клітинах щурів (ум. од.) при сполученій дії 8-ТСХ і речовин, що можуть корегувати вміст металу (n = 10).

Група тварин	Вміст Zn у клітинах, ум. од.		
	В-інсулоцити	Простата	Гіпокамп
Контроль	2,0 ± 0,25	1,2 ± 0,21	1,9 ± 0,14
8-ТСХ	0,8 ± 0,07***	0,3 ± 0,04***	0,8 ±
Цистеїн + 8-ТСХ	1,5 ± 0,14*	0,7 ± 0,05*	1,5 ± 0,11*
ДЕДТКН + 8-ТСХ	1,7 ± 0,09	1,01 ± 0,06	1,6 ± 0,12
Zn-ацетат + 8-ТСХ	1,3 ± 0,11***	0,65 ± 0,04***	1,2 ± 0,12***
Інсулін + 8-ТСХ	1,01 ± 0,02***	0,53 ± 0,04***	1,34 ± 0,12***

Примітка : \*p<0,05; \*\*\* p<0,001.

При введенні 8-ТСХ вміст хелатоутворюючого Zn знижувався на 60% (p<0,001) у β-інсулоцитах; на 75% (p<0,001) – у простаті; на 58% (p<0,001) у гіпокампі порівняно з контролем.

При введенні цистеїну до 8-ТСХ отримані такі дані: вміст Zn знижувався на 25% (p<0,05) у β-інсулоцитах; на 42,9% (p<0,05) у простаті і на 21% (p<0,05) у гіпокампі відносно контролю. Відносно ж показників, що характеризують стан після введення 8-ТСХ, вміст Zn у всіх клітинах підвищувався.

При введенні 8-ТСХ у клітинах були виявлені дистрофічні зміни, а при попередньому введенні корегуючих речовин подібних змін не виявлено.

При введенні оцтовокислого цинку після введення 8-ТСХ, вміст цинку знижувався на 35% (p<0,001) – у β-інсулоцитах; на 50% (p<0,001) – у простаті; на 50 % (p<0,001) – у гіпокампі відносно контролю, але ці показники були вищими, ніж такі, що були при введенні 8-ТСХ.

При введенні інсуліну після застосування 8-ТСХ, вміст Zn був знижений у β-інсулоцитах – на 45% (p<0,001), у простаті – на 33% (p<0,001), у гіпокампі – на 32% (p<0,001) відносно контролю, але відносно рівня показників після введення 8-ТСХ, вміст Zn в усіх випадках був підвищений.

Після введення Zn та інсуліну після застосування 8-ТСХ у морфології досліджуваних клітин були виявлені зміни у вигляді відповідних проявів дистрофії, однак вони були менш вираженими, ніж після введення цитотоксичного хелатору.

Аналіз ефекту протекторної дії на клітини дає можливість встановити ряд залежності сили дії корегуючих речовин у порядку зменшення їх ефекту:

інсулін > ацетат Zn > цистеїн > ДЕДТКН.

Отже, використання різних речовин дає можливість дозувати вплив факторів, зокрема хелаторів, що впливають на клітини, та досліджувати зворотні та незворотні процеси, пов'язані зі змінами показників металолігандного гомеостазу.

Тривалий час різноманітні хелатори, зокрема похідні хіноліну, привертають увагу дослідників як високоактивні сполуки, на основі яких створена велика кількість ефективних препаратів широкого спектру дії. Одними із відомих засобів цього ряду похідних є хінозол, нотроксолін, ентеросептол [1, 6-10]. Не менш цікавою уявляється і структура цистеїну, яка є еталоном для створення радіопротекторів. Особливий інтерес представляють похідні цистеаміну, зокрема таурин, який проявляє радіопротекторні, антиоксидантні, мембраностабілізуючі властивості. Він також є гальмівним нейромодулятором, має гепатопротекторні, кардіопротекторні, антиаритмічні та нормотензивні властивості [1, 6, 10].

Значний інтерес представляє можливість поєднання цитотоксичних та нецитотоксичних хелаторів в одну речовину, що може привести до посилення активності цих комбінованих сполук або до появи нових властивостей.

Віртуальний скринінг біологічної активності здійснюється на основі структурної формули хімічної сполуки, і тому може бути виконаний на стадії планування синтезу [5-10]. Після цього ці речовини можуть бути використані для моделювання будь-яких фізіологічних процесів, а також корегування деяких патологічних станів, особливо пов'язаних із порушеннями металолігандного гомеостазу [1, 5, 16].

Для практичного застосування можуть бути синтезовані тільки відповідні речовини з теоретично можливих похідних, які найбільш відповідають вимогам моделювання біологічних процесів. Прогноз може допомагати визначити, які тести є найбільш перспективними для дослідження біологічної активності відповідної сполуки. Ці речовини можуть мати меншу кількість побічних ефектів та менше завдають шкоди оточуючому середовищу при промисловому виробництві, а також менше коштують.

Результати попередньої оцінки загального біологічного потенціалу сполук похідних хіноліну та цистеїну наведені в таблиці 3.

Таблиця 3 – Попередня оцінка загального біологічного потенціалу сполук.

№	Формула хімічної сполуки	Прогноз біологічної активності		
		Pi	Pd	Вид біологічної дії
1.	(хінолін-4-ілтіо)-L цистеїн	0,940	0,007	Антибактеріальна
		0,921	0,007	Антисеборейна
		0,670	0,012	Антиоксидантна
		0,658	0,098	Противіткова
		0,567	0,021	Радіопротекторна
		0,538	0,136	Нейропротекторна
		0,407	0,014	Вазодиліаторна
2.	(6-флуорахінолін-4-ілтіо)-L цистеїн	0,931	0,008	Антибактеріальна
		0,629	0,018	Антиоксидантна
		0,608	0,055	Противіткова
		0,509	0,034	Радіопротекторна
		0,437	0,037	Антимутагенна
		0,306	0,024	Вазодиліаторна
		0,380	0,024	Анальгетична
0,561	0,220	Антишемічна		



## Продовження таблиці 3

3.	(6-хлорхінолін-4-ілтіо)-L цистеїн	0,931	0,008	Антибактеріальна
		0,920	0,007	Антисеборейна
		0,681	0,011	Антиоксидантна
		0,638	0,011	Протигрибкова
		0,572	0,103	Нейропротекторна
		0,492	0,22	Антимутагенна
		0,500	0,037	Радіопротекторна
		0,510	0,104	Антивірусна
		0,496	0,095	Антипротозойна
		0,367	0,019	Вазодиліаторна
		0,386	0,091	Анальгетична
4.	(6-бромхінолін-4-ілтіо)-L цистеїн	0,034	0,008	Антибактеріальна
		0,896	0,015	Антисеборейна
		0,582	0,026	Антиоксидантна
		0,608	0,055	Протигрибкова
		0,569	0,127	Протектор слизової оболонки
		0,532	0,128	Антигіпоксична
		0,441	0,055	Радіопротекторна
		0,416	0,047	Антимутагенна
		0,339	0,101	Антигрипова
		0,403	0,134	Антигельмінтна
		5.	(6-мотоксіхінолін-4-ілтіо)-L цистеїн	0,926
0,679	0,078			Антиоксидантна
0,612	0,101			Протигрибкова
0,917	0,157			Антисеборейна
0,557	0,016			Радіопротекторна
0,553	0,035			Антигенопластична
0,617	0,026			Протишемічна
0,545	0,008			Нейропротекторна
0,594	0,055			Антиапоптогенна
6.	(6-етоксіхінолін-4-ілтіо)-L цистеїн	0,931	0,008	Антибактеріальна
		0,896	0,015	Антисеборейна
		0,662	0,013	Антиоксидантна
		0,612	0,101	Протигрибкова
		0,426	0,060	Радіопротекторна
		0,553	0,035	Антигенопластична
		0,617	0,026	Протишемічна
		0,545	0,08	Нейропротекторна
		0,443	0,072	Антимутагенна
		0,376	0,023	Вазодиліаторна
		0,367	0,053	Анальгетична
		0,376	0,011	Спазмолітична
		0,540	0,008	Кардіопротекторна
		0,505	0,008	Протектор слизової оболонки

Примітка: Pd та Pi інтерпретуються як оцінки міри приналежності сполук до класів активних та неактивних сполук.

Аналіз даних комп'ютерного прогнозу демонструє досить широкий спектр біологічної активності досліджуваних речовин, які є перспективними для моделювання і корегування певних патологій як нетоксичні хелатори. Усі ці речовини мають схожий спектр біологічної активності, але внаслідок відмінності у структурі ми можемо визначити речовини з потрібними якостями або речовини максимально широкого спектру дії. Тому як експериментальні можна використовувати речовини № 5 та № 6. Також необхідно зазначити, що комп'ютерний прогноз не показав високої токсичності, терато-, канцеро-, мутагенотоксичності та ембріотоксичності досліджених хімічних сполук.

Перспективами подальшого дослідження є застосування розроблених принципів моделювання для дослідження певних патологій.

### ВИСНОВКИ

1. За філогенетичним дослідженням було доведено існування хелатофільної клітинної системи в організмі людини та тварин, що дозволяє підбирати об'єкт для моделювання патології.
2. Вплив хронічного антропогенного стресу (умови металургійного виробництва) призводив до зниження вмісту Zn і Mg та підвищення вмісту Cu в клітинах, і в плазмі крові. Спроба корекції (цинктерал 5 мг/кг та купреніл 20 мг/кг) дисбалансу металів призводив до часткової нормалізації досліджуваних показників, що дозволяє передбачити зміни в металолігандному гомеостазі, які пов'язані з порушенням вмісту металоферментів.
3. За результатами дослідження встановлено, що існує залежність інтенсивності патологічного процесу, зокрема судом, від вмісту цинку в клітинах. Дія цитотоксичних хелаторів викликає пошкодження клітин хелатофільної клітинної системи, що дозволяє створювати моделі патологічних процесів для вивчення змін показників металолігандного гомеостазу. Проведені досліди дозволили підібрати об'єкт для моделювання патологічних процесів за силою реакції.
4. Аналіз ефекту протекторної дії на клітини дає можливість встановити ряд залежності сили дії корегуючих речовин у порядку зменшення їх ефекту: інсулін > ацетат Zn > цистеїн > ДЕДТКН. Використання різних речовин дає можливість дозувати вплив факторів, зокрема хелаторів, що впливають на клітини, досліджувати зворотні та незворотні процеси, пов'язані зі змінами показників металолігандного гомеостазу.
5. Аналіз даних комп'ютерного прогнозу біологічної активності новосинтезованих речовин (похідних сполук хіноліну та цистеїну) демонструє широкий спектр біологічної активності цих речовин, які є перспективними для моделювання і корегування певних патологій. Це дозволяє визначити речовини з потрібними якостями або максимально широкого спектру дії. Речовинами, які найбільш задовольняють вимогам моделювання, визначені (6-мотоксихінолін-4-ілтїо)-L цистеїн та (6-етоксихінолін-4-ілтїо)-L цистеїн.

### ЛІТЕРАТУРА

1. Адаптація та металолігандний гомеостаз: монографія / Омельянчик Л.О., Єщенко Ю.В., Кучковський О.М., Бовт В.Д. – Запоріжжя : ЗНУ, 2013. – 351 с.
2. Єщенко Ю.В. Особливості вмісту та розподілу металів при стресі у тварин різного віку / Ю.В. Єщенко, О.М. Кучковський, В.Д. Бовт // Біологічний вісник МДПУ. – 2013. – № 3. – С. 171-182.
3. Bovt V.D. Zinc content in blood granulocytes of persons exposed to hydrogen sulphide and toxic metals / V.D. Bovt, J.V. Eshchenko // Експериментальна та клінічна фізіологія і біохімія. – 2012. – № 1. – С. 102-106.
4. The role of chelatable metals in cells of gastrointestinal tract in formation of stress reaction

- and disease / Eshchenko J.V., Kuchkovsky O.M., Eshchenko V.A., Bovt V.D. // *Advanced in pharmacology and pathology of the digestive tract.* – 2012. – P. 68.
5. Consolidated list of Products and/or Sale have been Banned, Withdrawn, Severely Restricted or not Approved by Governments : Pharmaceuticals (Russian language). – M. : United Nations Publications, 2005. – 540 p.
  6. Стефанов О.В. Доклінічні дослідження лікарських засобів: (метод. рекомендації) / О.В. Стефанов. – К., 2001. – 528 с.
  7. Discriminating between drugs and nondrugs by Prediction of Activity spectra for substrates (PASS) / [Anzali S., Barnichel G., Cezanne B. et al.] // *J. Med. Chem.* – 2001. – Vol. 15, № 4. – P. 2432-2437.
  8. Анализ зависимости биологической активности от химической структуры в ряду тио- и гидразинопроводные пиридин, хинолина, акридина / [Мартыновский А.А., Омелянчик Л.А., Панасенко А.И. и др.] // *Результаты и перспективы научных исследований по биотехнологии и фармации.* – Л., 1989. – С. 226.
  9. Біорегулятори на основі N,S-похідних L-цистеїну (огляд літератури) / [Брашко О.А., Уліщенко Є.О., Корнет М.М. та ін.] // *Вісник Запорізького національного університету. Біологічні науки.* – 2011. – № 1. – С. 123-132.
  10. Пошук біологічно активних сполук на основі S-гетерилзаміщених L-цистеїну та його аналогів / Омелянчик Л.О., Петруша Ю.Ю., Завгородній М.П., Генчева В.І. // XXII Укр. конф. з органічної хімії: тези доповідей (Ужгород, 20-25 вересня, 2010 р.). – Ужгород, 2010. – С. 365.

#### REFERENCES

1. Adaptacija ta metaloligandnij gomeostaz: monografija / Omel'janchik L.O., Yeshhenko Ju.V., Kuchkovskij O.M., Bovt V.D. – Zaporizhzhja: ZNU, 2013. – 351 s.
2. Yeshhenko Ju.V. Osoblivosti vmistu ta rozpodilu metaliv pri stressi u tvarin riznogo viku / Ju.V. Yeshhenko, O.M. Kuchkovskij, V.D. Bovt // *Biologichnij visnik MDPU.* – 2013. – № 3. – S. 171-182.
3. Bovt V.D. Zinc content in blood granulocytes of persons exposed to hydrogen sulphide and toxic metals / V.D. Bovt, J.V. Eshchenko // *Eksperimental'na ta klinichna fiziologija i biohimija.* – 2012. – № 1. – S. 102-106.
4. The role of chelatable metals in cells of gastrointestinal tract in formation of stress reaction and disease / Eshchenko J.V., Kuchkovsky O.M., Eshchenko V.A., Bovt V.D. // *Advanced in pharmacology and pathology of the digestive tract.* – 2012. – P. 68.
5. Consolidated list of Products and/or Sale have been Banned, Withdrawn, Severely Restricted or not Approved by Governments: Pharmaceuticals (Russian language). – M. : United Nations Publications, 2005. – 540 p.
6. Stefanov O.V. Doklinichni doslidzhennja likars'kih zasobiv (metod. rekomendacii) / O.V. Stefanov. – K., 2001. – 528 s.
7. Discriminating between drugs and nondrugs by Prediction of Activity spectra for substrates (PASS) / [Anzali S., Barnichel G., Cezanne B. et al.] // *J. Med. Chem.* – 2001. – Vol. 15, № 4. – P. 2432-2437.
8. Analiz zavisimosti biologicheskoy aktivnosti ot himicheskoy struktury v rjadu tio- i gidrazinoprovodnye piridiny, hinolina, akridina / [Martynovskij A.A., Omel'janchik L.A., Panasenko A.I. i dr.] // *Rezultaty i perspektivy nauchnyh issledovanij po biotehnologii i farmacii.* – L., 1989. – S. 226.
9. Bioreguljatori na osnovi N,S-pohidnih L-cisteinu (ogljad literaturi) / [Brazhko O.A., Ulishhenko Ye.O., Kornet M.M. ta in.] // *Visnik Zaporiz'kono nacional'nogo universitetu. Biologichni nauki.* – 2011. – № 1. – S. 123-132.
10. Poshuk biologichno aktivnih spoluk na osnovi S-geterilzamishhenih L-cisteinu ta jogo analogiv / Omel'janchik L.O., Petrusha Ju.Ju., Zavgorodnij M.P., Gencheva V.I. // XXII Ukr. conf. z organichnoi himii: тези доповідей (Uzhgorod, 20-25 veresnja, 2010 r.). – Uzhgorod, 2010. – S. 365.