

УДК 615.272.4.014.475 : 547.857'292]-047.23

С. В. Левіч<sup>1</sup>, Н. І. Красовська<sup>2</sup>, К. В. Александрова<sup>1</sup>, Д. М. Сінченко<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Запорізький державний медичний університет

<sup>2</sup> КП «Примула»

## ВИВЧЕННЯ АНТИОКСИДАНТНИХ ВЛАСТИВОСТЕЙ ПОХІДНИХ 3-R-2,6-ДІОКСОПУРИН-7-ІЛЕТАНОВИХ КИСЛОТ

Представлені результати експериментального *in vitro* дослідження антиоксидантної активності похідних 3-R-2,6-діоксопурин-7-ілетанових кислот по інгібуванню NO<sup>•</sup>-радикалу. В якості еталону порівняння був використаний N-ацетилцистеїн.

**Ключові слова:** похідні пурину; антиоксидантні властивості; NO<sup>•</sup>-радикал

### ВСТУП

Метаболічний синдром (МС) характеризується сукупністю порушень системної, в тому числі і гормональної регуляції ліпідного, вуглеводного, білкового та інших видів обміну речовин під дією зовнішніх та внутрішніх факторів [4]. Серед осіб з МС ризик розвитку ішемічної хвороби серця та ішемічного інсульту в три рази вище, при цьому також збільшується смертність від даних захворювань.

Накопичення продуктів ліпідного та вуглеводного обміну запускають реакції детоксикації, в тому числі і вільнорадикальні процеси, які в нормі направлені на підтримку гомеостазу, але при високій інтенсивності можуть призвести до розвитку оксидативного стресу, що є одним із патогенетичних ланок багатьох захворювань [5-7].

У світлі сучасних уявлень визначну роль у розвитку каскаду реакцій вільнорадикального окиснення (ВРО) відіграє ініціальний етап, на якому утворюються первинні радикали: супероксидний аніон-радикал та молекула-радикал оксиду азоту (NO, нітроген (II) оксид), якому відведена значна роль у механізмах регуляції органних функцій і у розвитку ішемічного uszkodження [6].

Непрямі ефекти нітроген (II) оксиду проявляються як реакції, що є обумовленими його більш хімічно активними формами (нітрозоній катіон (NO<sup>+</sup>), нітроксил аніон (NO<sup>-</sup>) та пероксинітрит аніон-радикал (ONOO<sup>-</sup>)), внаслідок дії яких розвивається нітрозуючий стрес. Це, в свою чергу, призводить до специфіч-

ної чи поліорганної недостатності на фоні метаболічного синдрому [2].

Пошук біологічно активних речовин, які можуть впливати на рівень нітроген оксиду, є однією з необхідних задач сучасної фармацевтичної хімії, біохімії та фармакології.

Метою даної роботи було вивчення антиоксидантних властивостей *in vitro* по інгібуванню NO<sup>•</sup>-радикалу нових похідних пурину, які містять різноманітні замісники в положенні 3, 7 та 8.

### МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

В якості об'єктів дослідження у нашій роботі були використані естери різноманітних 3-R-2,6-діоксопурин-7-ілетанових кислот [1].

Дослідження антиоксидантної активності проводили *in vitro* по інгібуванню NO<sup>•</sup>-радикалу [3].

Фотоіндукція натрію нітропрусида супроводжується накопиченням NO<sup>•</sup>-радикалу, про що судять за швидкістю окиснення аскорбату, вимірюючи оптичну щільність проби при  $\lambda = 265$  нм. Екстемпорально готують 0,08 % розчин аскорбінової кислоти та 0,6 % розчину натрію нітропрусида.

До 0,01 мл розчину натрію нітропрусида додають 0,01 мл розчину аскорбінової кислоти, 0,1 мл речовин, що досліджуються, в концентраціях  $10^{-3}$ - $10^{-7}$  моль/л та 3 мл дистильованої води. Після перемішування реакцію запускають імерсією від джерела світла 300 Вт з  $\lambda = 425$  нм протягом 30 хв (можна в кюветі 10 мм). АОА оцінюють по збереженню концентрації аскорбінової кислоти, яку визначають при  $\lambda = 265$  нм. В якості еталону порівняння використовували N-ацетилцистеїн (N-АЦЦ).

Таблиця

**АНТИОКСИДАНТНА АКТИВНІСТЬ ДОСЛІДЖУВАНИХ РЕЧОВИН *IN VITRO* (n = 5)  
ЗА ІНГІБУВАННЯМ МОНООКСИДУ АЗОТУ NO<sup>•</sup> (M ± m)**

	10 <sup>-3</sup> моль/л		10 <sup>-5</sup> моль/л		10 <sup>-7</sup> моль/л	
	E, M ± m	%	E, M ± m	%	E, M ± m	%
АЛК-1	3,294 ± 0,065 <sup>2</sup>	210,17	1,361 ± 0,093 <sup>1</sup>	28,15	1,207 ± 0,068	13,65
АЛК-2	3,226 ± 0,086 <sup>2</sup>	203,77	1,361 ± 0,115 <sup>1</sup>	28,15	1,241 ± 0,071 <sup>1</sup>	16,85
АЛК-3	2,215 ± 0,074 <sup>2</sup>	108,57	1,331 ± 0,089 <sup>1</sup>	25,33	1,136 ± 0,034	6,97
АЛК-4	3,435 ± 0,064 <sup>2</sup>	223,45	1,377 ± 0,053 <sup>2</sup>	29,66	1,248 ± 0,081 <sup>1</sup>	17,51
АЛК-5	2,848 ± 0,066 <sup>2</sup>	168,17	1,328 ± 0,07 <sup>2</sup>	25,05	1,141 ± 0,043	7,44
АЛК-6	3,304 ± 0,05 <sup>2</sup>	211,11	1,33 ± 0,076 <sup>2</sup>	25,23	1,235 ± 0,073 <sup>1</sup>	16,29
АЛК-7	2,528 ± 0,078 <sup>2</sup>	138,04	1,309 ± 0,084 <sup>1</sup>	23,26	1,209 ± 0,091	13,84
АЛК-8	3,649 ± 0,024 <sup>2</sup>	243,60	1,404 ± 0,113 <sup>1</sup>	32,20	1,145 ± 0,042	7,81
АЛК-9	2,885 ± 0,052 <sup>2</sup>	171,66	1,338 ± 0,077 <sup>2</sup>	25,99	1,426 ± 0,268	34,27
АЛК-10	2,347 ± 0,057 <sup>2</sup>	120,99	1,247 ± 0,076 <sup>1</sup>	17,42	1,194 ± 0,089	12,43
АЛК-11	3,147 ± 0,07 <sup>2</sup>	196,33	1,256 ± 0,047 <sup>2</sup>	18,27	1,18 ± 0,067	11,11
АЛК-12	1,882 ± 0,07 <sup>2</sup>	77,21	1,246 ± 0,03 <sup>2</sup>	17,33	1,233 ± 0,071 <sup>1</sup>	16,10
АЛК-13	1,922 ± 0,085 <sup>2</sup>	80,98	1,355 ± 0,096 <sup>1</sup>	27,59	1,124 ± 0,035	5,84
АЛК-14	2,633 ± 0,054 <sup>2</sup>	147,93	1,259 ± 0,077 <sup>1</sup>	18,55	1,217 ± 0,083	14,59
АЛК-15	2,222 ± 0,054 <sup>2</sup>	109,23	1,272 ± 0,091 <sup>1</sup>	19,77	1,162 ± 0,062	9,42
АЛК-16	1,860 ± 0,08 <sup>2</sup>	75,14	1,200 ± 0,05 <sup>1</sup>	12,99	1,151 ± 0,056	8,38
Контроль	1,062 ± 0,025					
АЛК-17	1,807 ± 0,104	44,44	1,349 ± 0,074	7,83	1,386 ± 0,089	10,79
Контроль	1,251 ± 0,02					
Н-АЦЦ	1,209 ± 0,001	2,46	1,398 ± 0,002	18,47	1,316 ± 0,001	11,53

Примітки:

1) <sup>1</sup> - p < 0,05 по відношенню до контролю;2) <sup>2</sup> - p < 0,01 - по відношенню до контролю.**РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ**

Серед досліджуваних естерів АЛК-1-АЛК-17 зафіксоване значення АОА в межах 44,44-243,60 % (таблиця), причому найактивнішим виявився естер 2,6-діоксопурин-7-ілетанової кислоти АЛК-8, який на 241,1 % активніше за Н-АЦЦ. При цьому спостерігається наступна залежність «будова – дія»: при подовженні вуглецевого радикалу в положенні 7 естерового замісника активність підвищується, а при його розгалуженні – навпаки знижується. Введення атома галогену в положення 8 сприяє підвищенню активності сполуки АЛК-8 на 33,43 % в порівнянні зі сполукою АЛК-1, а також сполуки АЛК-6 на 7,34 % в порівнянні з естером АЛК-2. Однак ця тенденція не зберігається для речовини АЛК-17, де введення атома галогену (Брому) в молекулу даної сполуки призводить до різкого падіння антиоксидантної активності на 179,01 % в порівнянні з естером АЛК-4. Введення різноманітних нітрогеновмісних замісників у положення 8 ксантинової молекули призводить до падіння активності. Так, у концентрації 10<sup>-5</sup> моль/л активність зазначених сполук падає в 5-7 разів, але більшість речовин перевищує ефект еталону порівняння, проте в концентрації 10<sup>-7</sup> моль/л майже 40 % речовин поступаються ацетилцистеїну.

**ВИСНОВКИ**

1. Аналіз одержаних результатів показав, що майже всі похідні 2,6-діоксопурин-7-ілетанових кислот АЛК-1-АЛК-17 проявляють антиоксидантну активність по інгібуванню NO<sup>•</sup>-радикала.
2. Найактивнішою сполукою виявився естер АЛК-8, який на 241,1 % активніше за еталон порівняння – Н-ацетилцистеїн.
3. Встановлені закономірності взаємозв'язку «будова – активність» можуть бути використані для подальшого пошуку сполук за вираженими антиоксидантними властивостями в ряду похідних 3-Р-2,6-діоксопурин-7-ілетанових кислот.

**ПЕРЕЛІК ВИКОРИСТАНИХ****ДЖЕРЕЛ ІНФОРМАЦІЇ**

1. Александрова К. В. Синтез та фізико-хімічні властивості естерів ксантиніл-7-оцтової кислоти / К. В. Александрова, Д. М. Юрченко, М. І. Романенко, О. О. Мартинюк // Запорізький мед. журн. – 2010. – Т. 13, № 1. – С. 7-10.
2. Беленичев И. Ф. Рациональная нейропротекция / [И. Ф. Беленичев, В. И. Черный, Ю. М. Колесник и др.]. – Донецк: ИД Заславский, 2009. – 261 с.

3. Ванін А. Ф. Динитрозольні комплекси заліза і S-нітросульфідів – дві можливі форми стабілізації і транспорту оксиду азоту в біосистемах / А. Ф. Ванін // Біохімія. – 1998. – Т. 63, вип. 7. – С. 924-938.
4. Метаболічний синдром / Під ред. чл.-кор. РАМН Г. Е. Ройтберга. – М.: МЕД – М54 прес-інформ, 2007. – 224 с.
5. Cutler R. G. Critical reviews of oxidative stress and aging: advances in basic science, diagnostics and intervention / R. G. Cutler. – Singapore: World Scientific, 2003. – 1578 p.
6. Favier A. Analysis of free radicals in biological systems / [A. Favier, J. Cadet, B. Kalyanaraman et al.]. – Switzerland, Birkhäuser, 2012. – 312 p.
7. Wood L. G. Increased plasma fatty acid concentrations after respiratory exacerbations are associated with elevated oxidative stress in cystic fibrosis patients / [L. G. Wood, D. A. Fitzgerald, P. G. Gibson et al.] // Am. J. Clin. Nutr. – 2002. – 75 (4). – P. 668-675.

**УДК 615.272.4.014.475 : 547.857'292]-047.23****С. В. Левич, Н. І. Красовська, Е. В. Александрова, Д. Н. Синченко****ИЗУЧЕНИЕ АНТИОКСИДАНТНЫХ СВОЙСТВ ПРОИЗВОДНЫХ 3-R-2,6-ДИОКСОПУРИН-7-ИЛЭТАНОВЫХ КИСЛОТ**

Представлены результаты экспериментального *in vitro* исследования антиоксидантной активности производных 3-R-2,6-диоксопури-7-илэтановых кислот по ингибированию NO<sup>•</sup>-радикала. В качестве эталона сравнения был использован N-ацетилцистеин.

**Ключевые слова:** производные пурина; антиоксидантные свойства; NO<sup>•</sup>-радикал

**UDC 615.272.4.014.475 : 547.857'292]-047.23****S. V. Levich, N. I. Krasovs'ka, K. V. Aleksandrova, D. M. Sinchenko****STUDY OF ANTIOXIDANT PROPERTIES OF DERIVATIVES OF 3-R-2,6-DIOXOPURIN-7-YLETHANIC ACIDS**

In article are represented the results of experimental *in vitro* research of antioxidant activity of derivatives of 3-R-2,6-dioxopurin-7-ylethanic acid by inhibition of NO<sup>•</sup>-radical. As reference drug was used N-acetyl cysteine.

**Key words:** purine derivatives; antioxidant properties; NO<sup>•</sup>-radical

Адреса для листування:  
69035, м. Запоріжжя, пр. Маяковського, 26.  
E-mail: rshlevas@gmail.com,  
Запорізький державний медичний університет

Надійшла до редакції 11.08.2015 р.