

<https://doi.org/10.15407/dopovidi2019.09.088>

УДК 615.1.318:616.-001.031:612.592

**И.С. Чекман¹, И.Ф. Беленичев², А.О. Сыровая³,
Н.А. Горчакова⁴, Н.В. Бухтиярова²,
В.П. Рыженко², О.Л. Левашова³, Н.Н. Чаленко³**

¹ ЧВУЗ Киевский медицинский университет

² Запорожский государственный медицинский университет

³ Харьковский национальный медицинский университет

⁴ Национальный медицинский университет им. А.А. Богомольца, Киев

E-mail: gorchakovan@ukr.net

Аспекты создания нейропротективных, противовоспалительных лекарственных средств

Представлено членом-корреспондентом НАН Украины И.С. Чекманом

Показаны химические, физиологические, фармакологические, математические аспекты создания нейропротективных, противовоспалительных лекарственных средств. Выявлена целесообразность создания соединений с нейропротективными свойствами в ряду 1,2,4-триазола, с противовоспалительными эффектами — в ряду коксибов. При синтезе новых соединений применяют компонентные программы, проводят квантово-химические исследования, виртуальный скрининг, выявляют антиоксидантные свойства.

Ключевые слова: *нейропротективные, противовоспалительные, антиоксидантные свойства, компьютерные программы, виртуальный скрининг, квантово-химические исследования.*

Сосудистые заболевания головного мозга — одна из главных причин заболеваемости, смертности и инвалидизации населения стран Евросоюза, США и Японии. Ежегодно в мире переносят инсульт около 6 млн человек. Увеличение распространенности инсульта наблюдается у лиц работоспособного возраста — до 60 лет. Согласно международным эпидемиологическим исследованиям, в мире от инсульта ежегодно умирает 4,7 млн человек. В большинстве промышленно развитых стран инсульт занимает 2–3 место в структуре общей смертности населения, уступая лишь кардиоваскулярной патологии. Ранняя 30-дневная летальность после инсульта составляет в среднем 30–40 %, а в течение года умирает около 50 % больных. Инсульт является основной причиной инвалидизации населения. Лишь около 20 % выживших больных могут вернуться к прежней работе. По данным ВОЗ, средняя стоимость прямых и непрямых расходов на одного больного составляет около 80 тыс. долл. США в год. Таким образом, сосудистые заболевания головного мозга являются чрезвычайно важной проблемой современной медицины.

© И.С. Чекман, И.Ф. Беленичев, А.О. Сыровая, Н.А. Горчакова, Н.В. Бухтиярова, В.П. Рыженко, О.Л. Левашова, Н.Н. Чаленко, 2019

Многочисленные экспериментальные и клинические исследования позволили к середине 90-х гг. прошлого столетия сформировать подходы к рациональной нейропротекции. Выделяют первичную нейропротекцию, направленную на прерывание самых ранних процессов ишемического (глутамат-кальциевого) каскада, разворачивающихся в пределах “терапевтического окна” и лежащих в основе быстрого некротического повреждения ткани мозга. К первичным нейропротекторам, эффективность которых доказана клинически, относят блокаторы потенциалзависимых кальциевых каналов (нимодипин, цереброкраст, исрадипин), блокаторы натриевых каналов, предотвращающие пресинаптическое высвобождение глутамата (лубелузол, фенитоин), а также антагонисты фенциклидинового и глутаминового сайтов NMDA-рецепторов (дизоцилпин, церестат, селфотел, магния сульфат) [1]. Естественным активатором тормозных нейротрансмиттерных систем является глицин, который наряду с нейротрансмиттерным действием, оказывает метаболитотропное, антиоксидантное и противоишемическое действие.

Вторичная нейропротекция входит в комплекс неотложной терапии ишемического инсульта, ее действие направлено на предотвращение отсроченных механизмов повреждения нейрона (оксидативный стресс, экспрессия провоспалительных цитокинов, развитие воспалительной реакции, индукция апоптоза, дискоординация метаболических циклов, уменьшение трофической дисфункции и т. д.). К средствам вторичной нейропротекции относят антиоксиданты (эмоксипин, мексидол, тиотриазолин), ноотропы (пирацетам, семакс, неоглютил, ноопент, фенотропил), метаболитотропные препараты (милдронат) и т. д. [2].

Однако современный арсенал нейропротективной терапии не удовлетворяет всем требованиям клиницистов. Так, средства первичной нейропротекции, особенно антагонисты глутаматных рецепторов имеют побочные эффекты, что не дает возможности для их применения в клинике, самостоятельная эффективность других средств мало доказана. Все это обуславливает необходимость создания новых высокоэффективных и малотоксичных препаратов нейропротективного действия. Для разработки новых нейропротективных средств особое значение имеют фундаментальные исследования в области нейрохимии, цитоиммунологии, молекулярной биологии, физической и теоретической химии, генетики.

Так, открытие эндогенных лигандов вторичных передатчиков пресинаптических рецепторов, нейромодуляторов, разработка методов исследования функции ионных каналов и связывания веществ с рецепторами, расшифровка генома человека, успехи генной инженерии дают наиболее перспективное направление конструирования нейропротективных средств. Конструирование новой группы нейропротективных средств проходит две основные стадии. Первая стадия предполагает открытие нового фармакологически активного класса химических соединений. На второй стадии происходит оптимизация структуры с точки зрения большей активности, биодоступности, уменьшения побочных эффектов.

Наиболее трудной и дорогостоящей задачей является открытие новых химических групп биологически активных соединений. Ведущие фармацевтические компании США расходуют около 15 млрд долл. в год на разработку и производство лекарственных средств, причем 7–9 млрд долл. из этой суммы выделяются на открытие новых химических групп, обладающих специфической фармакологической активностью. Отобранная фармакологически активная структура затем оптимизируется с помощью компьютерных программ, в частности QSAR (Quantitative Structure-Activity Relationship) [3].

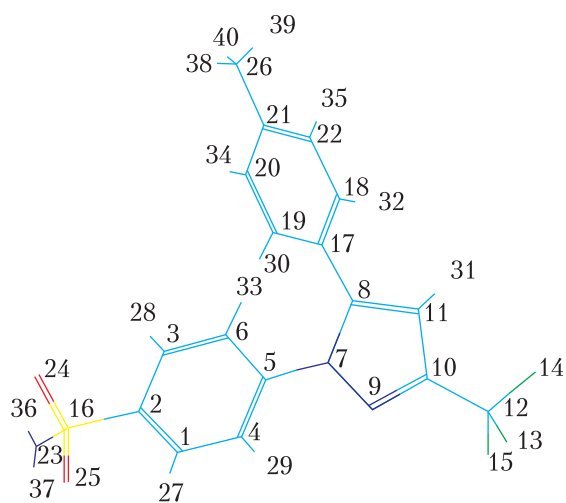


Рис. 1. Нумерация атомов в молекуле целекоксиба, принятая при расчетах квантово-химических параметров

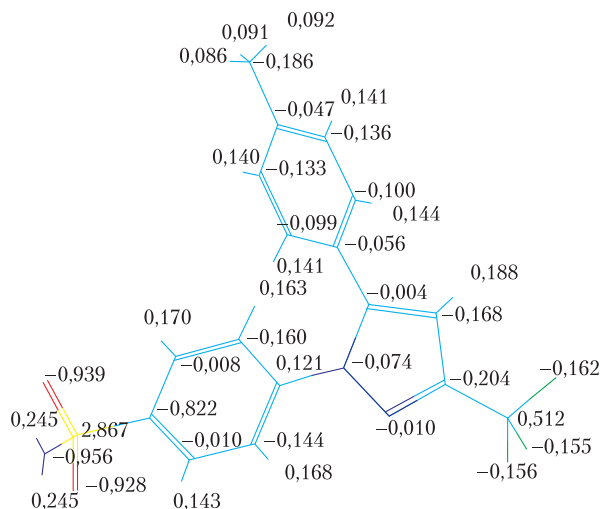


Рис. 2. Заряды на атомах (приведены числовые значения) в молекуле целекоксиба

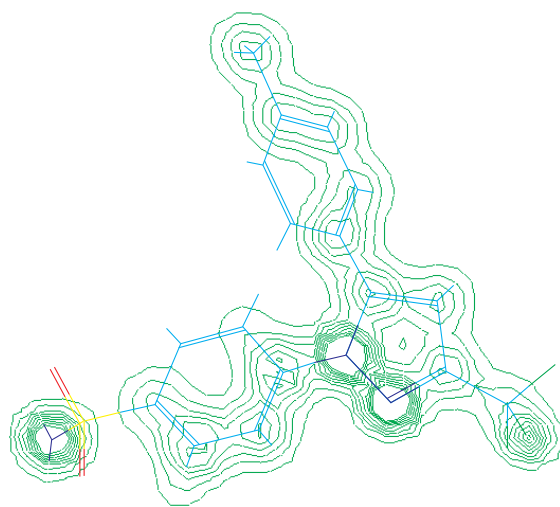


Рис. 3. Распределение электронной плотности внешних валентных электронов в молекуле целекоксиба

Ранее нами были изучены квантово-химические свойства следующих молекул нестероидных противовоспалительных средств (НПВС): ацетилсалициловой кислоты, мефенамовой кислоты, нимесулида, 2,4-дихлорбензойной кислоты, индометацина, парацетамола, ибупрофена, диклофенака, мелоксикама, пироксикама; а также антигипертензивного препарата — блокатора кальциевых каналов нифедипина; ингибитора ангиотензинпревращающего фермента периндоприла; β -адреноблокатора небиволола; тиазидоподобного диуретика индапамида; гепатопротектора растительного происхождения силимарина; метаболического препарата адеметионина; препарата полиненасыщенных жирных кислот — омега-3; противосудорожного препарата карбамазепина [1–3].

Квантово-химические и фармакологические свойства одного из коксибов — молекулы целекоксиба исследовались методом молекулярной механики ММ+ и полуэмпирическим методом РМЗ [4].

Все расчеты проводились с использованием алгоритма Полака — Рибера (Polak — Ribiere conjugate gradient algorithm).

Модель молекулы целекоксиба рассчитана на основании геометрической оптимизации, нумерация атомов в молекуле, принятая при расчете квантово-химических параметров, показана на рис. 1.

На рис. 2 приведены рассчитанные заряды на каждом атоме молекулы цецекоксиба. Наибольшая электронная плотность локализована на атомах кислорода ($-0,939$; $-0,928$ ат. ед.), атоме азота ($-0,956$ ат. ед.), а также на атомах фтора ($-0,162$; $-0,156$; $-0,155$ ат. ед. соответственно). Избыток электронной плотности имеют атомы углерода C_2 , C_4 , C_6 , C_{10} , C_{11} , C_{20} , C_{22} : $-0,822$, $-0,144$, $-0,160$, $-0,204$, $-0,168$, $-0,133$ и $-0,136$ соответственно. Наибольший дефицит электронной плотности наблюдается на атомах углерода, непосредственно связанных с атомами азота и фтора (C_5 , C_{12}) ($0,121$; $0,512$ ат. ед.). Положительный заряд также имеют атомы водорода (от $0,086$ до $0,245$ ат. ед.).

Общий дипольный момент соответствует сумме дипольных моментов отдельных химических связей и направлен от центра отрицательных зарядов к центру положительных зарядов. Он характеризует асимметрию распределения заряда в электронейтральной системе. Дипольный момент количественно определяет статическую поляризацию частицы. Его значение является мерой, определяющей активность химического взаимодействия.

Общий дипольный момент молекулы цецекоксиба составляет $3,49402$. Расстояния по осям составляют: $X = 4,75565$ Д, $Y = -0,74837$ Д, $Z = 3,92918$ Д.

На рис. 3 показано распределение электронной плотности только внешних валентных электронов в молекуле цецекоксиба. Наибольшая электронная плотность наблюдается около атомов кислорода, азота, фтора, а также на атомах углерода C_1 , C_4 , C_5 , C_{17} , C_{21} и C_{22} . Атомы серы ($+2,867$) и C_{12} ($+0,512$) являются потенциальными электрофилами и могут вступать в реакцию с нуклеофильными реагентами. Атомы водорода, непосредственно связанные с азотом, способны образовывать водородные связи с электронейтральными атомами других молекул (например, с кислородом или азотом аминокислот в месте связывания с рецепторами).

Реакционная способность молекулы характеризуется значениями и локализацией высшей занятой молекулярной орбитали (ВЗМО) и низшей свободной молекулярной орбитали (НСМО) (теория Н. Fukui) [5, 6]. Численные значения энергии граничных орбиталей цецекоксиба приведены в табл. 1.

ВЗМО характеризует взаимодействие молекулы с электроноакцепторами, а НСМО — с электронодонорами. Согласно теореме Купменса, значения энергии граничных орбиталей соответствуют значениям энергии ионизации молекулы IA (энергия ВЗМО) или ее

Таблица 1. Энергетические свойства молекулы цецекоксиба

Показатель	Значение
Общая энергия, ккал/моль	$-121728,496$
Энергия связывания, ккал/моль	$-4314,682876$
Электронная энергия, ккал/моль	$-795110,525$
Энергия межъядерного взаимодействия, ккал/моль	$673382,029$
Теплота образования, ккал/моль	$-98,93687561$
Энергия гидратации, ккал/моль	$-8,45$
Поляризуемость, Å	$32,80$
ВЗМО, эВ	$-9,658233$
НСМО, эВ	$-1,220417$
Абсолютная жесткость (η), эВ	$4,218908$

средства к электрону АА (энергия НСМО). Половина разницы этих значений соответствует значению абсолютной жесткости молекулы ($\eta = 1/2 E_{\text{НСМО}} - E_{\text{ВЗМО}}$).

Граничные орбитали (ВЗМО, НСМО) в молекуле целекоксиба делокализованы. Расчеты уровня энергий электронных орбиталей позволили количественно определить значения энергий ВЗМО и НВМО, составляющие соответственно $-9,658233$ и $-1,220417$ эВ. На основании энергий ВЗМО и НСМО становится возможным определить абсолютную жесткость молекулы целекоксиба: $4,218908$.

Сравнивая абсолютную жесткость других молекул (η , эВ): жесткие реагенты BF_3 – $7,8$ эВ, HCL – $8,0$ эВ и мягкие реагенты CH_3I – $4,7$ эВ, C_6H_6 – $5,2$ эВ, приходим к выводу, что исследуемую молекулу можно отнести к мягким реагентам. Следовательно, особенно активно целекоксиб будет реагировать с мягкими реагентами, включающими цистеиновые остатки в протеинах и глутатионе [7].

При создании лекарственного препарата с использованием стратегии скрининга берутся соединения из всего арсенала органической химии, включающего десятки и сотни тысяч химических групп. В то время как система клеточной нейропротекции и нейродеструкции включает в себя всего несколько десятков химических соединений – аминокислоты, пептиды, нуклеиновые кислоты, нитропроизводные, липиды. На основании этого в начале XXI столетия была предложена концепция создания нейропротекторов на основе химических структур, имитирующих эндогенные лиганды нейрональных рецепторов, а также их аналоги и антагонисты. Конструирование подобных структур производится с помощью эвристических либо компьютерных методов моделирования, позволяющих создавать вещества непептидной природы с сохранением главной фармакологической активности.

Особый интерес в этом плане представляет закодированная в структуре эндогенного лиганда информация о липофильности, возможности преодолевать гистогематологические барьеры, депонировании в органах и тканях, возможности связываться с белками крови, способности противостоять действию разлагающих их ферментов, а также биодоступности. При конструировании нейропротекторов следует учитывать данные о конформационных изменениях белка (рецепторы, ионные каналы), изменения физико-химических свойств белковых структур при окислительной модификации в условиях оксидативного и нитрирующего стресса при нейродеструктивной патологии, в результате чего искажается чувствительность, специфичность и адаптивность рецепторов, селективность, возбудимость ионных каналов, активность регулирующих белков red-oxi системы нейрона. Необходимо также достаточно большое количество изученных структур как синтетических соединений, обладающих нейропротективным действием, так и эндогенных нейропротекторов.

Имитация структурно-химических особенностей молекул эндогенных лигандов рецепторов мишеней, эндогенных нейропротекторов и наиболее изученных лекарственных препаратов с искомой активностью позволяет фармакологу создать комбинаторную библиотеку для выделения той структуры, которая несет информацию об узнавании рецепторов, белков рецепторов, либо определить тот фрагмент молекулы, который бы обеспечивал нейропротективное действие создаваемого соединения [8].

В конструировании молекул с заданными нейропротективными свойствами необходимо использовать структуры эндогенных лигандов, а также агонистов и антагонистов различных сайтов (фенциклидиновый, глутаминовый и глициновый) NMDA-подтипа глута-

миновых рецепторов. Компьютерный прогноз с использованием программы PASS C&T (Prediction of Activity Spectra for Substances: Complex and Training) указывает на то, что эти структуры будут проявлять первичную нейропротективную активность. В этом плане наиболее перспективны соединения, имитирующие структуры лигандов глицинового сайта NMDA-рецепторов. Для подобных структур было показано, что искомая активность наиболее сильно проявляется при наличии в молекуле относительно небольшой по размерам гидрофобной группы для связывания бензольного цикла в распознающем сайте рецептора, донорной группы, образующей ионную связь с карбоксильной группой. Эти положения необходимо учитывать при компьютерном моделировании веществ с прогнозируемой нейропротективной активностью.

Другим направлением создания нейропротекторных средств является поиск соединений, блокирующих кальциевые каналы, особенно L-подтипа, снижающие развитие глутамат-кальциевого каскада в ишемизированном мозге. Несомненный интерес как объект моделирования представляет 1,4-дигидропиридин, а также его производные, имеющие в своей структуре *o*-нитрофенил, *m*- , *o*-дифторметоксифенил. С целью повышения энергии связывания будущего лекарственного средства с различными структурами клеточной мембраны в его молекуле обязательны короткие изоциклические связи C—C в объемных заместителях C(CH₃)— и C(O)OCH₃, нитрогруппа.

В качестве основы для конструирования блокаторов кальциевых каналов, обладающих нейропротективным действием, может служить молекула 8-окси-2-(ди-*n*-пропил-амино)-тетралина, который способен блокировать Ca⁺⁺-токи, вызванные активацией NMDA-рецепторов.

Среди средств вторичной нейропротекции важное место занимают антиоксиданты, энерготропные средства, ноотропы и ингибиторы апоптоза. Подходы к созданию высокоэффективных антиоксидантов довольно подробно описаны в ряде работ. Стоит отметить, что в качестве вторичных нейропротекторов могут использоваться только соединения, которые легко акцептируют активные формы кислорода и сам свободный кислород, а также легко проникающие через гематоэнцефалический барьер.

Анализируя многочисленные исследования в этой области, в том числе и собственные, мы выделили несколько базовых структур для конструирования антиоксидантно-нейропротекторов. Во-первых, это достаточно хорошо известные производные оксипиридина. Во-вторых, это фенил-*N*-трет-бутил-нитрон и его производные — 2-сульфо-фенил-*N*-трет-бутил-нитрон. У этой структуры обнаружены достаточно выраженные нейропротективные свойства, напрямую связанные с ее способностью акцептировать гидроксилрадикал. В-третьих, достаточно интересным объектом для конструирования антиоксидантов с нейропротективным действием является 1,2,4-триазол. Нашими исследованиями показано, что антиоксидантная активность, сочетаемая с нейропротективной и противоишемической, прогнозируется при введении в структуру 1,2,4-триазола тиоалкилкарбоновых, бензилиденных и *N*-алкилгидразиновых заместителей.

Достаточно наглядным результатом работы в этом направлении может служить препарат тиотриазолин. Тиотриазолин, уменьшая гиперпродукцию активных форм кислорода при различных патологических состояниях, способен тормозить окислительную модификацию рецепторов, ионных каналов и ферментов. Тиотриазолин, сохраняя тиосульфидное

равновесие в клетке в условиях оксидативного стресса, оказывает протективное действие в отношении трансмиттеров механизмов red-oxi регуляции клетки. В настоящее время создан комбинированный препарат тиотриазолина с пирарцетамом — “Тиоцетам”, с выраженными ноотропными, церебропротективными и антиоксидантными свойствами.

В качестве базовых структур для конструирования антиоксидантов-нейропротекторов могут использоваться цистеин и мелатонин. Интересным направлением в создании нейропротекторов является поиск соединений ингибиторов индуцибельной NO-синтазы. Здесь в качестве базовой структуры может служить L-аргинин и его нитро- и метил-производные, а также 7-нитроиндол. Однако вопрос о применении регуляторов оксида азота (как донаторов, так и ингибиторов синтеза) остается открытым. Одним из перспективных направлений создания средств нейропротективной терапии является использование в качестве основы для конструирования природных метаболитов, активирующих собственные биоэнергетические процессы и направляющих их по естественному физиологическому руслу. Это γ -бутиробетаин, его структурный аналог — милдронат, которые обладают нейропротективным, энерготропным, адаптогенным, актопротективным и противоишемическим действием.

Исследования последних лет доказали участие генетически детерминированной программы смерти клетки в формировании инфаркта мозга и послужили обоснованием разработки средств антиоксидантной защиты. Известно, что ингибиторы апоптоза усиливают действие первичных нейропротекторов. В качестве базовой структуры для конструирования нейропротекторов с антиапоптотическим механизмом действия может служить циклогексамид.

Рядом исследований показано, что провоспалительный цитокин IL-1 β является основным триггером локальной воспалительной реакции в очаге ишемии. Кроме того, IL-1 β опосредует эксайтотоксичность через глутаматные NMDA рецепторы, способствует синтезу NO-синтазы и активирует поверхностные адгезивные молекулы и свободно-радикальное окисление. Все это определяет создание нейропротекторов на основе соединений, имитирующих структуру эндогенного лиганда IL-1 β -рецепторов и его антагонистов. Здесь в качестве исходной структуры для конструирования может быть предложена молекула протопорфирина.

Основой для создания нейропротективных средств являются также пирролидинсодержащие аминокислоты, как пироглутаминовая и пролин. Так, полученные N-ацилпролинсодержащие дипептиды и пироглутамилсодержащие дипептиды обладают довольно высокой нейропротективной и церебропротективной активностью, в несколько раз превышающей активность пирарцетама. На основе дипептида пролинглицина создан российский препарат “Ноопент”.

Исходя из вышеизложенного, в создании препаратов нейропротективного действия можно выделить такие этапы:

1. Создание базы химических соединений, обладающих нейропротективной, противовоспалительной, антиоксидантной, противоишемической, ноотропной, энерготропной, антиапоптотической активностью, свойствами агонистов и антагонистов глутаминовых рецепторов, IL-1 β -рецепторов, ГАМК-рецепторов, ингибиторов Ca⁺⁺ каналов, “ловушек” активных форм кислорода с использованием компьютерных программ (ISIS Base, Chem Office, ACD Labs).

2. Синтез химических рядов на основе выделенных выше базовых структур основных групп средств первичной и вторичной нейропротекции, противовоспалительной активности с предварительной оптимизацией их с помощью компьютерной программы (QSAR).

3. Виртуальный скрининг с использованием программы PASS C&T и тестирование отобранных соединений *in vitro* по таким свойствам, как снижение стабильных продуктов свободно-радикального окисления, ингибирование стабильных радикалов и активных форм кислорода в модельных системах, выживаемость нейронов на культуре ткани.

4. Изучение отобранных в результате виртуального скрининга и исследований *in vitro* веществ на моделях церебральной ишемии как в острый, так и в восстановительный период по таким показателям, как выживаемость, неврологический и когнитивный дефицит, оксидативный стресс, энергодефицит, сохранность нейронов в наиболее повреждаемых областях мозга, апоптоз, локальное воспаление, дисбаланс цитокинов, а также на общепринятых моделях воспаления [9, 10].

В процессе исследования проведены квантово-механические расчеты дескрипторов ВЗМО и НСМО с помощью программного комплекса WinMoras (v. 7.2). Далее были рассчитаны показатели реактивного индекса (ω) [14]. Проведена оценка антиоксидантной активности (АОА) (табл. 2) [12]. Метод основан на фотоиндукции нитропрусида натрия, сопровождающейся накоплением NO-радикала. Рассчитаны показатели АОА.

Квантово-механические расчеты (табл. 3) показали, что реактивный индекс исследуемых соединений находится в пределах от $-1,9605$ до $-2,9398$ эВ [13]. Показатели ВЗМО и НСМО также находятся на высоком уровне. АОА в большинстве случаев превышает стандарт. Так, показатели АОА исследуемых соединений при концентрации 10^{-3} моль/л нахо-

Таблица 2. Антиоксидантная активность тестовых соединений ($n = 5$) путем ингибции NO[•]-радикала ($M \pm m$)

Соединение	10^{-3} моль/л		10^{-5} моль/л		10^{-7} моль/л	
	$E, M \pm m$	%	$E, M \pm m$	%	$E, M \pm m$	%
1	$1,514 \pm 0,066^{**}$	56,57	$1,115 \pm 0,040^{**}$	15,30	$1,532 \pm 0,057^{**}$	58,43
2	$1,564 \pm 0,054^{**}$	61,73	$1,233 \pm 0,084^*$	27,50	$1,585 \pm 0,081^{**}$	63,91
3	$1,525 \pm 0,055^{**}$	57,70	$1,323 \pm 0,059^{**}$	36,81	$1,357 \pm 0,079^{**}$	40,33
4	$1,54 \pm 0,074^{**}$	59,25	$1,133 \pm 0,089$	17,16	$1,464 \pm 0,08^{**}$	51,39
Контроль			$0,967 \pm 0,054$			
5	$1,603 \pm 0,089^*$	82,16	$1,408 \pm 0,079^*$	60,00	$1,385 \pm 0,051^*$	57,38
6	$1,562 \pm 0,082^*$	77,50	$1,506 \pm 0,091^*$	71,13	$1,356 \pm 0,107^*$	54,09
7	$1,439 \pm 0,077^*$	63,52	$1,376 \pm 0,076^*$	56,36	$1,371 \pm 0,074^*$	55,79
8	$1,532 \pm 0,065^*$	74,09	$1,383 \pm 0,067^*$	57,16	$1,396 \pm 0,083^*$	58,63
Контроль			$0,880 \pm 0,024$			
9	$1,532 \pm 0,055^{**}$	58,43	$1,072 \pm 0,084$	10,86	$1,565 \pm 0,088^{**}$	61,84
10	$1,445 \pm 0,123^{**}$	49,43	$0,987 \pm 0,094$	2,07	$1,544 \pm 0,093^{**}$	59,67
Контроль			$0,967 \pm 0,054$			
11	$1,417 \pm 0,056^*$	61,02	$1,515 \pm 0,074^*$	72,16	$1,369 \pm 0,045^*$	55,57
Контроль			$0,880 \pm 0,024$			
N-ацетилцистеин	$0,901 \pm 0,092$	2,46	$1,042 \pm 0,087$	18,47	$0,981 \pm 0,074$	11,53
Контроль			$0,880 \pm 0,024$			

Примечание: * $p < 0,05$ относительно контроля. ** $p < 0,01$ относительно контроля.

Таблица 3. Квантово-механические расчеты производных ксантинил-7-уксусной кислоты

Соединение	E (НСМО), эВ	E (ВЗМО), эВ	ω , эВ
1	-0,662058	-8,85597	-2,7640
2	-0,621876	-9,09988	-2,7869
3	-0,664048	8,88114	-2,7719
4	-0,617553	-9,10999	-2,7855
5	0,175988	8,35553	-1,9605
6	-0,166582	-8,11534	-2,1572
7	-0,825065	-8,38973	-2,8062
8	-0,683878	-8,14727	-2,6123
9	-0,551883	-8,55349	-2,5903
10	-0,848165	-8,85555	-2,9398
11	-0,738576	-8,81243	-2,8246

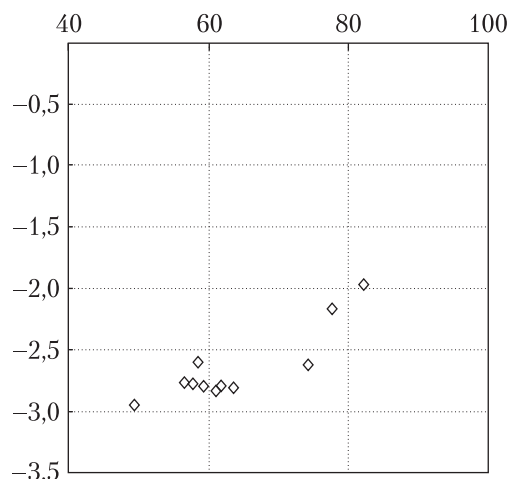


Рис. 4. Зависимость АОА от реактивного индекса

дятся в пределах 49,43–82,16 %. При концентрации 10^{-5} моль/л значения АОА почти всех соединений уменьшились, но превышали стандарт. При снижении концентрации до 10^{-7} моль/л происходило уменьшение антиоксидантных свойств, но все соединения обладали активностью, которая превосходила стандартный показатель.

Таким образом, все исследованные соединения обладают антиоксидантными свойствами *in vitro* на модели фотоиндукции нитропруссид натрия благодаря свойствам скавенджеров NO. При сравнении значений рассчитанных дескрипторов с полученными данными *in vitro* установлена линейная зависимость АОА от значений ВЗМО и НСМО [14, 15]. Согласно результатам исследования, АОА изучаемых соединений находится в прямой зависимости от реактивного индекса (рис. 4). В связи с этим было решено определить вероятную активность соединений, основываясь на линейной интерполяции.

Полученные экспериментальным путем данные об АОА соединений и данные расчетов дескрипторов (ВЗМО и НСМО) позволяют установить прямую зависимость АОА от реактивного индекса. В результате этого возможно проводить предсказание АОА на основании метода линейной интерполяции.

ЦИТИРОВАННАЯ ЛИТЕРАТУРА

- Беленичев И.Ф., Черний В.И., Нагорна Е.А., Павлов С.В., Бухтиярова Н.В. Нейропротекция и нейропластичность. Киев: Логос, 2014. 512 с.
- Aleksandrova K., Belenichev I., Shkoda A., Levich S., Yurchenko D., Buchtiyarova N. Research of antioxidant properties of theophyllinyl-7-acetic acid derivatives. *Oxid. Antioxid. Med. Sci.* 2014. **3**, № 3. P. 187–194.
- Ryzhov O.A., Ryzhenko V.P., Levich S.V., Belenichev I.F. Analysis of influence of quantum chemical descriptors on NO-scavenger properties among xanthine derivatives. *Biological Markers and Guided Therapy.* 2017. **4**, № 1. P. 39–48.
- Чекман И.С., Казакова О.О., Небесна Т.Ю. Квантово-хімічні та топологічні дескриптори в дослідженнях залежності “структура – активність” (огляд літератури та власних досліджень). *Журн. Нац. акад. мед. наук України.* 2008. **14**, № 4. С. 636–650.
- Foye W.O. Foye’s principles of medicinal chemistry 6th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2008. 1377 p.

6. Чекман І.С., Сирова Г.О., Казакова О.О., Горчакова Н.О., Беленічев І.Ф., Загородний М.І., Левашова О.Л., Чаленко Н.М., Поготова Г.А., Довгань Р.С., Нагорна О.О. Квантова хімія: медико-фармацевтичний аспект. Харків: Планета-принт, 2017, 139 с.
7. Chekman I.S., Syrovaya A.O., Levashova O.L. Quantum-chemical aspects of non-steroidal anti-inflammatory drugs. Kyiv, Kharkiv: Planeta-print Ltd., 2018. 96 p.
8. Беленічев І.Ф., Нестерова Н.О., Коваленко С.І., Карпенко О.В. Формування комбінаторної бібліотеки хіназолін-4-іл-гідразонів з антиоксидантною активністю. *Мед. хімія*. 2004. **6**, № 3. С. 14–21.
9. Небесна Т.Ю., Загородний М.І., Ягупова А.С., Горчакова Н.О., Чекман І.С. Вивчення молекулярної структури та квантово-хімічних властивостей ацетил цистеїну. *Укр. наук.-мед. мол. журн.* 2007. **1**, № 2. С. 19–23.
10. Chekman I.S., Belenichev I.F., Demchenko A.V., Bobrova V.I., Kucherenko L.I., Gorchakova N.A., Bukhtiyarova N.V. Nootropics in complex therapy of chronic cerebral ischemia. *Sci. Innov.* 2014. **10**, № 4. P. 56–68.
11. Ishihara M., Wakabayashi H., Motohashi N., Sakagami H. Estimation of relationship between the structure of trihaloacetylazulene derivatives determined by a semiempirical molecular-orbital method (PM5) and their cytotoxicity. *Anticancer Res.* 2010. **30**, № 3. P. 837–842.
12. Deniz M., Borman H., Seyhan T., Haberal M. An effective antioxidant drug on prevention of the necrosis of zone of stasis: N-acetylcysteine. *Burns*. 2013. **39**, № 2. P. 320–325.
13. Ryzhenko V.P., Ryzhov O.A., Belenichev I.F., Levich S.V. Study of dependence of xanthine derivatives NO-scavenger properties from energy descriptors. *Biological Markers and Guided Therapy*. 2018. **15**, № 1. P. 37–42.
14. Рыженко В.П., Рыжов А.А., Левич С.В., Беленічев І.Ф., Александрова Е.В. Целенаправленный поиск веществ в ряду производных 3-арил(аралкил)ксантина, обладающих антирадикальной активностью в отношении супероксид-радикала. *Медицина інформатика та інженерія*. 2016. № 1. С. 109.
15. Belenichev I.F., Aleksandrova K.V., Nosach S.F., Levich S.V., Yurchenko D.M., Abramov A.V., Suprun E.V. New xanthine derivative B-YR-2 as antioxidant modulator of post-stroke damage of sensorimotor cortex neurons in rats. *Elixir Pharmacy*. 2014. **76**. P. 28286–28292.

Поступило в редакцію 17.05.2019

REFERENCES

1. Belenichev, I. F., Cherniy, V. I., Nagorna, E. A., Pavlov, S. V. & Buhtiyarova, N. V. (2014). Neuroprotection and neuroplasticity. Kyiv: Logos (in Russian).
2. Aleksandrova, K., Belenichev, I., Shkoda, A., Levich, S., Yurchenko, D. & Buchtiyarova, N. (2014). Research of antioxidant properties of theophyllinyl-7-acetic acid derivatives. *Oxid. Antioxid. Med. Sci.*, 3, No. 3, pp. 187-194.
3. Ryzhov, O. A., Ryzhenko, V.P., Levich, S. V. & Belenichev, I. F. (2017). Analysis of influence of quantum chemical descriptors on NO-scavenger properties among xanthine derivatives. *Biological Markers and Guided Therapy*, 4 No. 1, pp. 39-48.
4. Chekman, I. S., Kazakova, O. O. & Nebesna, T. Iu. (2008). Quantum-chemical and topological descriptors in studies of dependence “structure-activity” (review of literature and own research). *Zhurn. Nac. akad. med. nauk Ukrainy*, 14, No. 4, pp. 636-650 (in Ukrainian).
5. Foye, W. O. (2008). Foye’s principles of medicinal chemistry. 6th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins.
6. Chekman, I. S., Syrova, H. O., Kazakova, O. O., Horchakova, N. O., Belenichev, I. F., Zahorodnyi, M. I. Levashova, O. L., Chalenko, N. M., Pogotova, G. A., Dovgan, R. S. & Nagorna, O. O. (2017). Quantum chemistry: medical and pharmaceutical aspect. Kharkiv: Planeta-prynt (in Ukrainian).
7. Chekman, I. S., Syrovaya, A. O. & Levashova, O. L. (2018). Quantum-chemical aspects of non-steroidal anti-inflammatory drugs. Kyiv, Kharkiv: Planeta-print.
8. Belenichev, Y. F., Nesterova, N. O., Kovalenko, S. I. & Karpenko, O.V. (2004). Formation of the combinatorial library of quinazolin-4-yl hydrazone with antioxidant activity. *Med. Khimiia*, 6, No. 3, pp. 14-21 (in Ukrainian).
9. Nebesna, T. Iu., Zahorodnyi, M. I., Yahupova, A. S., Horchakova, N. O. & Chekman, I. S. (2007). Study of the molecular structure and the quantum-chemical properties of acetyl cysteine. *Ukr. nauk.-med. mol. zhurn.*, 1, No. 2, pp. 19-23 (in Ukrainian).
10. Chekman, I. S., Belenichev, I. F., Demchenko, A. V., Bobrova, V. I., Kucherenko, L. I., Gorchakova, N. A. & Bukhtiyarova, N. V. (2014). Nootropics in complex therapy of chronic cerebral ischemia. *Sci. Innov.*, 10 No. 4, pp. 56-68.

11. Ishihara, M., Wakabayashi, H., Motohashi, N. & Sakagami, H. (2010). Estimation of relationship between the structure of trihaloacetylazulene derivatives determined by a semiempirical molecular-orbital method (PM5) and their cytotoxicity. *Anticancer Res.*, 30, No. 3, pp. 837-842.
12. Deniz, M., Borman, H., Seyhan, T. & Haberal, M. (2013). An effective antioxidant drug on prevention of the necrosis of zone of stasis: N-acetylcysteine. *Burns*, 39, No. 2, pp. 320-325.
13. Ryzhenko, V. P., Ryzhov, O. A., Belenichev, I. F. & Levich, S. V. (2018). Study of dependence of xanthine derivatives NO-scavenger properties from energy descriptors. *Biological Markers and Guided Therapy*, 15, No. 1, pp. 37-42.
14. Ryizhenko, V. P., Ryizhov, A. A., Levich, S. V., Belenichev, I. F. & Aleksandrova, E. V. (2016). Targeted search of substances among a number of 3-aryl(aralkyl)xanthine derivatives having antiradical activity with regard to superoxide radicals. *Med. Informatika ta Inzheneriya*, 1, pp. 109 (in Russian).
15. Belenichev, I. F., Aleksandrova, K. V., Nosach, S. F., Levich, S. V., Yurchenko, D. M., Abramov, A. V. & Suprun, E. V. (2014). New xanthine derivative B-YR-2 as antioxidant modulator of post-stroke damage of sensorimotor cortex neurons in rats. *Elixir Pharmacy*, 76, pp. 28286-28292.

Received 17.05.2019

И.С. Чекман¹, И.Ф. Беленичев², Г.О. Сырова³, Н.О. Горчакова⁴,
Н.В. Бухтиярова², В.П. Рыженко², О.Л. Левашова³, Н.М. Чаленко³

¹ ПВНЗ Київський медичний університет

² Запорізький державний медичний університет

³ Харківський національний медичний університет

⁴ Національний медичний університет ім. О.О. Богомольця, Київ

E-mail: gorchakovan@ukr.net

АСПЕКТИ СТВОРЕННЯ НЕЙРОПРОТЕКТИВНИХ, ПРОТИЗАПАЛЬНИХ ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ

Показано хімічні, фізіологічні, фармакологічні, математичні аспекти створення нейропротективних, протизапальних лікарських засобів. Визначено доцільність створення сполук з нейропротективними властивостями в ряду 1,2,4-триазолу, з протизапальними ефектами — в ряду коксибів. Для синтезу нових сполук застосовують компонентні програми, проводять квантово-хімічні дослідження, віртуальний скринінг, визначають антиоксидантні властивості.

Ключові слова: нейропротективні, протизапальні, антиоксидантні властивості, комп'ютерні програми, віртуальний скринінг, квантово-хімічні дослідження.

I.S. Chekman¹, I.F. Belenichev², A.O. Syrovaja³, N.A. Gorchakova⁴,
N.V. Buhtijarova², V.P. Ryzhenko², O.L. Levashova³, N.N. Chalenko³

¹ PHEI Kyiv Medical University

² Zaporizhzhya State Medical University

³ Kharkiv National Medical University

⁴ Bogomolets National Medical University, Kyiv

E-mail: gorchakovan@ukr.net

ASPECTS OF THE CREATION OF NEUROPROTECTIVE ANTIINFLAMMATORY DRUGS

The chemical, physiological, and pharmacological aspects of creation of neuroprotective antiinflammatory drugs are considered. It is stated the expediency of the creation of neuroprotective compounds among the 1,2,4-triazol derivatives and antiinflammatory compounds as the coxibes derivatives. During the synthesis of new compounds, computer programs, quantum-chemical investigations, and virtual screening have been used to determine antioxidant properties.

Keywords: neuroprotective, antiinflammatory antioxidant properties, computer programs, virtual screening, quantum-chemical investigations.