

Рис. 1. Взаємозв'язок значень розчинності  $C$  та параметра  $h'$

лено включенням молекул води як Н-донорів/Н-акцепторів у системи Н-зв'язків, що забезпечують стабілізацію комплексів. Відзначимо також, що отримані дані щодо розчинності «онієвих» гексафторосилікатів з гетероциклічними катіонами  $\epsilon$ , з деякими засте-

реженнями, ілюстрацією так званого «правила 5» Ліпінського [5], яке пророкує низьку розчинність і абсорбцію сполук, у структурі яких число Н-донорів  $N_H > 5$ .

Таким чином, синтезований ряд «онієвих» гексафторосилікатів з N-вмісними гетероциклічними катіонами — потенційних кандидатів у антикарієсні та біоцидні препарати, для яких визначені показники розчинності у воді. Як характеристику, що може бути використана для порівняльного аналізу розчинності у вивченому ряді сполук, запропоновано застосовувати параметр  $h'$ , який не містить експериментальних структурних даних і враховує Н-донорні властивості «онієвих» катіонів. Виявлена кореляція «будова катіона — розчинність» — це зручний інструмент для якісної оцінки та прогнозу розчинності в рядах гексафторосилікатів з гетероциклічними катіонами.

#### ЛІТЕРАТУРА

1. Гельмбольдт В. О. Возможности практического применения «ониевых» фторосиликатов / В. О. Гельмбольдт, А. А. Эннан // Экотехнологии и ресурсосбережение. — 2007. — № 5. — С. 33–39.
2. Головенко Н. Я. Физико-химическая фармакология / Н. Я. Головенко. — Одесса : Астропринт, 2004.

3. Delaney J. S. Predicting aqueous solubility from structure / J. S. Delaney // Drug. Discov. Today. — 2005. — Vol. 10. — P. 289–295.

4. Johnson S. R. Recent Progress in the Computational Prediction of Aqueous Solubility and Absorption / S. R. Johnson, W. Zheng // The AAPS Journal. — 2006. — Vol. 8. — P. E27–E40.

5. Experimental and computational approaches to estimate solubility and permeability in drug discovery and development settings / C. A. Lipinski, F. Lombardo, B. W. Dominy, P. J. Feeney // Adv. Drug Del. Rev. — 2001. — Vol. 46. — P. 3–26.

6. Hexafluorosilicates of bis(amino-pyridinium). The relationship between H-bonding system and solubility of salts / V. O. Gelmboldt, M. S. Fonari, Ed. V. Ganin [et al.] // J. Fluorine Chem. — 2009. — Vol. 130, N 4. — P. 428–433.

7. Гельмбольдт В. О. Перспективы создания фармацевтических препаратов на основе соединений кремнефтороводородной кислоты: взаимосвязь строения и растворимости / В. О. Гельмбольдт // Одесский медицинский журнал. — 2010. — № 6. — С. 10–12.

8. Synthesis, crystal structure, IR-spectral data and some properties of 3,5-diamino-1,2,4-triazolium tetrafluoroborate and hexafluorosilicate / E. A. Goreschnik, V. O. Gelmboldt, L. V. Koroeva, Ed. V. Ganin // J. Fluorine Chem. — 2011. — V. 132, N 2. — P. 138–142.

9. Гельмбольдт В. О. Эффекты водородных связей и растворимость «ониевых» гексафторосиликатов / В. О. Гельмбольдт // Журнал неорганической химии. — 2012 (в печати).

УДК 577.13:122.5

Л. М. Карпов<sup>1</sup>, В. Є. Кузьмін<sup>2</sup>, В. Ю. Анісімов<sup>3</sup>

## КАРНОЗИН ЯК ПОТЕНЦІЙНА ОСНОВА ДЛЯ СТВОРЕННЯ НОВИХ ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ

<sup>1</sup>Одеський національний університет імені І. І. Мечникова,

<sup>2</sup>Фізико-хімічний інститут імені О. В. Богатського НАН України, Одеса,

<sup>3</sup>Одеський національний медичний університет

Відкриття й встановлення структури L-карнозину ( $\beta$ -аланіл-L-гістидин) Гулевичем і вивчення його біологічної функції показали, що карнозин і споріднені до нього гістидинвмісні дипептиди — природні гідро-

фільні антиоксиданти, які захищають легкозбудливі тканини людини й тварин від окисного стресу [1]. Зокрема, карнозин здатний нейтралізувати токсичну дію важких металів, значно знижувати надлишко-

вий рівень активних форм кисню, зв'язувати протони і тим самим запобігати окисному стресу або зменшувати його наслідки [2]. Крім того, ці дипептиди можуть бути нейротрансмітерами, модуляторами-



ми ферментативної активності й інгібіторами неферментативного глікозилювання білків [3]. На підставі цих даних карнозин запропоновано для лікування нейродегенеративних розладів [4; 5] і як геропротектор [6; 7].

Дослідження N-ацетилкарнозину, попередника L-карнозину, демонструє, що він є ефективним не тільки у профілактиці катаракти, але й у її лікуванні [8; 9]. Зокрема, було показано, що N-ацетилкарнозин поліпшує зір і зменшує розвиток катаракти, збільшуючи пропускання світла кришталиком [10]. Поясненням одного з механізмів антикатарактальної дії карнозину може служити те, що карнозин при фізіологічній концентрації помітно зменшує швидкість укорочування теломер у епітеліальних клітинах кришталика під дією окисного стресу, індукованого гідроперексидом фосфоліпідів [3].

Крім антиоксидантних властивостей, гістидинвмісні дипептиди мають низку інших особливостей. Зокрема, було встановлено, що біомолекули та молекулярні комплекси, такі як мембрани й білки, можуть бути стабілізовані в присутності гістидинвмісних дипептидів (L-карнозин, карцінін, N-ацетилкарнозин) у межах нормальних фізіологічних концентрацій в різних тканинах і органах. Були встановлені плейотропні функції L-карнозину й карцініну, що діють як інгібітори неферментативного глікозилювання білків (у тому числі молекулярних шаперонів) і підтримують біосинтез білків, що беруть участь у формуванні кінцевих продуктів глікування в шкірі [11]. Також встановлено, що карнозин захищає від окисного стресу  $\alpha$ -кристалін [12]. Ці дані послужили основою для створення косметичних засобів на основі  $\alpha$ -кристаліну та гістидинвмісних дипептидів [13].

На додаток до демонстрації ефектів карнозину цікавим є те, що L-карнозин вступає в реакцію із фруктозо-6-фосфатом і рибозою, що створює потенційну можливість для L-кар-

нозину відігравати роль нетоксичного модулятора діабетичних ускладнень [12].

Карнозин багато років розглядається як потенційний лікарський засіб, але практичне використання його відбувається з великою затримкою. Про потенційну можливість використання карнозину як лікарського засобу свідчать безліч відповідних патентів, в основному, японських авторів. Найбільшим успіхом на комерційному ринку користується японська фірма "Natarai Chemicals" з розробками низки лікарських препаратів на основі синтетичного карнозину в комплексі з іонами цинку ("Polapreznik", "Promac", "Zn-103") [1].

Цікавим новим напрямком у фармакології карнозину є використання його в комбінації з іншими лікарськими засобами. Наприклад, лікарська суміш із карнозину та фосфоліпідів — препарат «Заксилен» застосовується для лікування ран легенів [14]. Біологічно активна добавка «Карнозин-форте» містить L-карнозин з комплексом природних ліпофільних антиоксидантів (кверцетин, ресвератрол) і коензим Q10. Харчова добавка "Creatina Complex", до складу якої входить суміш карнозину, амінокислот, карнітину й вітамінів для створення енергетичного резерву в м'язах, рекомендована для зміцнення імунної системи та запобігання надлишковому нагромадженню молочної кислоти у тканинах.

Останнім часом в Україні вченими Львівського національного медичного університету ім. Данила Галицького було створено нову композиційну суміш похідних  $\gamma$ -кроднолактону, хелатних комплексів Zn-карнозину та суміші карбонових кислот [15] і запропоновано її для лікування інфікованих ран м'яких тканин [16; 17].

Важливим напрямком у пошуку нових лікарських засобів на основі карнозину є синтез його напівсинтетичних похідних. Так, N-ацетилкарнозин ефективний не тільки в профілактиці катаракти, але й у її лікуванні [8; 9; 18]. Два нових

похідних карнозину — (S)-тролокс-L-карнозин і (R)-тролокс-L-карнозин характеризуються більш високою антиоксидантною та мембранопротекторною активністю порівняно з карнозином, що пояснюється їхньою стійкістю до карнознази сироватки крові [19].

Оскільки процеси обміну речовин знаходяться під контролем складного метаболічного механізму, у дії якого важливу роль відіграють вітаміни, зокрема вітаміни групи B [20], тому, на наш погляд, їх сполучення з карнозином приведе до посилення лікувального ефекту останнього.

Ми вирішили здійснити пошук напівсинтетичних похідних гістидинвмісних дипептидів і пантотенової кислоти. Нами запропоновані варіанти нових молекулярних структур, наведені на рис. 1.

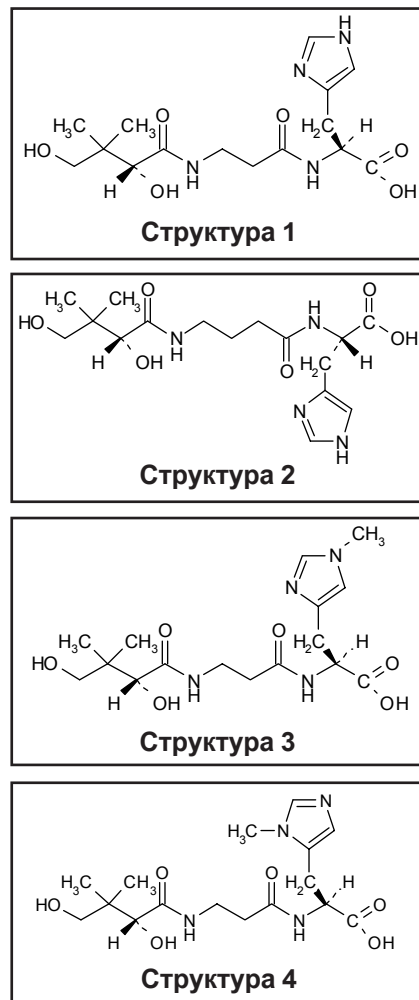


Рис. 1. Молекулярні структури похідних гістидинвмісних дипептидів і пантотенової кислоти



**Характеристики біологічної активності молекулярних структур деяких похідних гістидинвісних дипептидів і пантотенової кислоти**

Характеристика фармакологічної активності	Структура 1		Структура 2		Структура 3		Структура 4	
	P <sub>a</sub>	P <sub>i</sub>	P <sub>a</sub>	P <sub>i</sub>	P <sub>a</sub>	P <sub>i</sub>	P <sub>a</sub>	P <sub>i</sub>
Метаболічна	0,941	0,004	0,932	0,005	0,932	0,005	0,941	0,004
Стимулятор росту	0,723	0,004	0,707	0,004	0,704	0,004	0,694	0,005
Інгібітор мікросомальних амінопептидаз	0,670	0,006	0,637	0,007	0,638	0,007	0,661	0,007
Антиоксична	0,624	0,010	0,639	0,009	0,640	0,009	0,631	0,010
Стимулятор загоєння ран рогівки	0,574	0,028	0,415	0,082	0,441	0,069	0,611	0,022
Вітамінна	0,535	0,006	0,524	0,006	0,524	0,006	0,529	0,006
Ноотропна	0,513	0,035	—	—	—	—	0,511	0,036
Антигіпертензивна	0,492	0,033	0,489	0,034	0,455	0,046	0,480	0,037
Агоніст гістамін H <sub>2</sub> -рецепторів	0,436	0,007	—	—	—	—	0,425	0,007
Нейротрофічний фактор	0,452	0,093	0,459	0,086	0,462	0,084	0,479	0,070

*Примітка.* P<sub>a</sub> — розрахункові оцінки ймовірностей наявності виду активності; P<sub>i</sub> — розрахункові оцінки ймовірностей відсутності виду активності; рисочка означає дуже низьку ймовірність активності.

У подальшому було проведено позаекспериментальний скринінг зазначених біологічно активних сполук (структури 1–4) із застосуванням програми PASS\* [21]. Результати розрахунків ймовірностей прояву різних видів біологічної активності зазначених молекул гістидинвісних дипептидів і пантотенової кислоти наведені у табл. 1. Отримані дані показують, що ці сполуки характеризуються істотною метаболічною активністю, можуть бути стимуляторами росту та загоєння ран рогівки. З великою ймовірністю вони можуть бути інгібіторами мікросомальних амінопептидаз, у тому числі й карнозинази, що дозволяє очікувати від них більш пролонгованої дії порівняно із самим карнозином.

Отже, запропоновані нами молекули є новими біологічно активними сполуками, в основі яких лежать речовини природного походження, що характеризуються низькою токсичністю, високим рівнем біотрансформації, не акумулюються в організмі, при цьому мають широкий спектр фармакологічної активності.

Даним оглядом біологічної та фармакологічної ролі карно-

зину та його похідних ми намагалися в черговий раз звернути увагу вчених на його ще не до кінця розкритий і не повною мірою використаний потенціал як ефективного лікарського засобу.

#### ЛІТЕРАТУРА

1. Болдырев А. А. Карнозин. Биологическое значение и возможности применения в медицине / А. А. Болдырев. — М. : Изд-во МГУ, 1998. — 320 с.
2. Carnosine as a natural antioxidant and geroprotector: from molecular mechanisms to clinical trials / A. A. Boldyrev, S. L. Stvolinsky, T. N. Fedorova [et al.] // Rejuvenation Res. — 2010. — Vol. 13, N 2/3. — P. 156–158.
3. Babizhayev M. A. Telomere-dependent senescent phenotype of lens epithelial cells as a biological marker of aging and cataractogenesis: the role of oxidative stress intensity and specific mechanism of phospholipid hydroperoxide toxicity in lens and aqueous / M. A. Babizhayev, K. S. Vishnyakova, Y. E. Yegorov // Fundam. Clin. Pharmacol. — 2011. — Vol. 25, N 2. — P. 139–162.
4. Hipkiss A. Could carnosine or related structures suppress Alzheimer's disease? / A. Hipkiss // J. Alz. Dis. — 2007. — N 11. — P. 229–240.
5. Preventive effect of L-carnosine on changes in the thermal nociceptive threshold in streptozotocin-induced diabetic mice / J. Kamei, M. Ohsawa, S. Miyata [et al.] // Eur. J. Pharmacol. — 2008. — Vol. 14, N 1/3. — P. 83–86.
6. Boldyrev A. A. Protection of proteins from oxidative stress: a new illusion or a novel strategy? / A. A. Boldyrev // Ann. NY Acad. Sci. — 2005. — Vol. 1057. — P. 193–205.

7. Effect of carnosine on age-induced changes in senescence-accelerated mice / M. O. Yuneva, E. R. Bulygina, S. C. Gallant [et al.] // J. Anti-Aging Med. — 1999. — N 2. — P. 337–342.

8. Babizhayev M. A. N-Acetylcarnosine, a natural histidine-containing dipeptide, as a potent ophthalmic drug in treatment of human cataracts / M. A. Babizhayev, A. I. Deyev, V. N. Yermakova [et al.] // Peptides. — 2001. — Vol. 22. — P. 979–994.

9. Babizhayev M. A. Ophthalmic pharmacology of N-cetylcarnosine lubricant eye drops / M. A. Babizhayev // J. Pharmacol. Toxicol. — 2006. — N 1. — P. 201–233.

10. Babizhayev M. A. State of the art clinical efficacy and safety evaluation of N-acetylcarnosine dipeptide ophthalmic prodrug. Principles for the delivery, self-bioactivation, molecular targets and interaction with a highly evolved histidyl-hydrazide structure in the treatment and therapeutic management of a group of sight-threatening eye diseases / M. A. Babizhayev, A. Kasus-Jacobi // Curr. Clin. Pharmacol. — 2009. — Vol. 4, N 1. — P. 4–37.

11. Babizhayev M. A. A survey and analysis of the role of molecular chaperone proteins and imidazole-containing dipeptide-based compounds as molecular escorts into the skin during stress, injury, water structuring and other types of cutaneous pathophysiology / M. A. Babizhayev, G. M. Nikolayev, J. G. Nikolayeva [et al.] // Int. J. Cosmet. Sci. — 2011. — Vol. 33, N 1. — P. 1–16.

12. Yan H. Carnosine inhibits modifications and decreased molecular chaperone activity of lens alpha-crystallin induced by ribose and fructose 6-phosphate / H. Yan, J. J. Harding // Mol. Vis. — 2006. — Vol. 27, N 12. — P. 205–214.

\* Автори висловлюють щирю вдячність проф. В. В. Поройкову (ІБМХ РАМН, Москва) за надану можливість використовувати програму PASS.



13. Patent 000351 Japan, IPC: A61K 31/4172, A61K 38/04, A61K 38/05, A61K 45/06. Combined Use of Carnosinase Inhibitor with l-carnosines and Composition / M. A. Babizhayev, K. Meguro; applicants and patent holder Innovative vision products, Inc. and Hamari Chemicals, Ltd. – WO/2004/064866; declared 20.01.2003; published 05.08.2004, WIPO.

14. Корнилова З. Х. Восстановительные процессы в легком и их регуляция природными эндогенными соединениями : автореф. дис. на соискание уч. степени доктора мед. наук : спец. 14.00.43 «Пульмонология» / З. Х. Корнилова. – М., 1993. – 46 с.

15. Декларац. патент України № 67966 А, МПК С07D307/06, С07К5/04, А61К31/19, А61К31/34. Композиційна суміш на основі похідних  $\gamma$ -кроднолактону / Р. З. Огоновський, І. М.

Гарабаджі, О. М. Сірий [та ін.]; заявник і патентовласник Львів. нац. мед. ун-т ім. Д. Галицького. – № 2003076948 ; заявл. 23.07.2003 ; опубл. 15.07.2004, Бюл. № 7. – 4 с.

16. Огоновський Р. З. Антимікробна активність композиційної суміші похідних  $\gamma$ -кроднолактону і Zn-карнозину в умовах експериментальної інфікованої дерматомної рани / Р. З. Огоновський // Досягнення біології та медицини. – 2009. – № 1 (13). – С. 26–30.

17. Огоновський Р. З. Інтенсивність перекисного окиснення ліпідів у динаміці розвитку ранового процесу на тлі гострої адреналінової міокардіодистрофії та можливість його корекції композиційною сумішшю похідних  $\gamma$ -кроднолактону та Zn-карнозину / Р. З. Огоновський // Експериментальна та клінічна фізіологія і біохімія. – 2010. – № 3. – С. 29–36.

18. Imidazole-containing peptidomimetic NACA as a potent drug for the medicinal treatment of age-related cataract in humans / M. A. Babizhayev, V. N. Yermakova, A. I. Deyev [et al.] // J. Anti Aging Med. – 2000. – N 3. – P. 43–62.

19. Biological activity of novel synthetic derivatives of carnosine / S. L. Stvolinsky, E. R. Bulygina, T. N. Fedorova [et al.] // Cell. Mol. Neurobiol. – 2010. – Vol. 30, N 3. – P. 395–404.

20. Handbook of vitamins / J. Zempleni, R. B. Rucker, D. B. McCormick, J. W. Suttie. – 4th ed. – N. Y. : CRC Press, 2007. – 594 p.

21. Тестирование компьютерной системы предсказания спектра биологической активности PASS на выборке новых химических соединений / Т. А. Глоріозова, Д. А. Филимонов, В. В. Порошков [и др.] // Хим.-фарм. журнал. – 1998. – Т. 32, № 12. – С. 32–39.

УДК 615.144.616.36-002.099

А. П. Левицький<sup>1</sup>, О. М. Левченко<sup>2</sup>

## ПОРІВНЯЛЬНА ГЕПАТОПРОТЕКТОРНА ДІЯ СИНБІОТИКА «БІФІ-ФОРМ» І МІНЕРАЛЬНОЇ ВОДИ «ВОЗНЕСЕНСЬКА»

<sup>1</sup>Державна установа «Інститут стоматології НАМН України», Одеса,

<sup>2</sup>Комунальна установа «Одеська обласна клінічна лікарня»

### Вступ

У наших попередніх роботах було показано, що після перенесеного гепатиту у щурів зберігаються запальні явища в печінці, які можна усунути за допомогою пребіотика інуліну [1; 2], біофлавоноїда кверцетину [3]. Також було показано, що мінеральні питні води здійснюють лікувально-профілактичну дію на печінку і слизову оболонку кишечника [4].

Відомо, що в патогенезі токсичного гепатиту суттєву роль відіграє кишкова мікрофлора, токсини якої (особливо ліпополісахариди) спричиняють через активацію ретикулоендотеліальної системи ураження гепатоцитів [5; 6]. Саме цим пояснюється позитивна дія при гепатиті препарату пребіотика інуліну.

**Метою** даної роботи стало вивчення впливу на стан печінки щурів після перенесеного токсичного гепатиту препарату синбіотика «Біфі-форм» та мінеральної питної води «Вознесенська».

### Матеріали та методи дослідження

У дослідах було використано 50 білих щурів лінії Вістар (самці, 5 міс., (370±16) г), яких було поділено на 5 однакових груп:

- 1 — контроль (інтактні щури);
- 2 — гепатит (без лікування);
- 3 — гепатит + вода «Вознесенська»;
- 4 — гепатит + синбіотик «Біфі-форм»;
- 5 — гепатит + вода «Вознесенська» + синбіотик «Біфі-форм».

Гепатит викликали за допомогою  $CCl_4$  [1]. Мінеральна вода «Вознесенська» (ДСТУ-878-93) виробництва Вознесенської харчосмакової фабрики (Вознесенськ Миколаївської області) належить до гідрокарбонатно-сульфатно-хлоридно-натрієвих лікувально-столових питних вод, має загальну мінералізацію 1,8–2,5 г/л з високим вмістом сульфатів (до 550 мг/л). Мінеральну воду щури отримували з водопровідною питною водою після розведення у співвідношенні 1 : 2. У середньому тварини отримували таку воду з розрахунку 42 мл/кг маси тіла на добу.

Як синбіотик використовували дієтичну добавку «Біфі-форм комплекс» виробництва фірми «Ферросан», Данія (гігієнічний висновок МОЗУ

