

## Вивчення біологічної дії деяких 4-S-похідних хіноліну

В. І. Генчева, Л. О. Омелянчик, Д. М. Федоряк<sup>1</sup>, О. А. Бражко, М. П. Завгородній

Запорізький національний університет  
Вул. Жуковського, 66, Запоріжжя, 69600, Україна

<sup>1</sup> Інститут біоорганічної хімії та нафтохімії НАН України  
Вул. Мурманська, 1, Київ, 02094, Україна

---

*На моделі гострого токсичного гепатиту досліджено біологічну дію (8-метокси-2-метилхінолін-4-ілтію)-карбонових кислот. Найвираженіший мембраностабілізуючий ефект виявлено у β-(8-метокси-2-метилхінолін-4-ілтію)-молочної кислоти, яка наближає до норми рівень ферментативної активності та білоксинтезувальну функцію печінки. Показано, що досліджені сполуки перспективні як потенційні гепатопротектори.*

---

*Ключові слова: 4-S-похідні хіноліну, мембраностабілізатори, гепатопротектори.*

---

Вступ. За медичною статистикою України, останнім часом спостерігається поширення гепатитів різної етіології серед населення з тенденцією до зростання [1]. Для лікування захворювань печінки застосовують гепатопротекторні лікарські препарати як засоби специфічної терапії [2]. На сьогодні найбільший інтерес становлять гепатозахисні препарати на основі природних сполук рослинного і тваринного походження; поряд з цим активний пошук ведеться і серед різних класів синтетичних органічних сполук [3, 4].

Із використанням азотовмісних гетероциклів створено значну кількість біорегуляторів з цито-, гепато-, церебропротекторними та іншими типами біологічної дії [5]. Дослідження різноманітних S-заміщених меркаптопохідних піридину, хіноліну та акридину, здійснені за останні десять років, показали перспективність пошуку серед них біологічно активних речовин з антирадикальною, антиоксидантною, гепатопротекторною та іншими видами біологічної активності [5–7].

Мета цієї роботи полягала у виявленні по-

тенційних біорегуляторів серед S-заміщених 4-меркаптохіноліну, які є структурними аналогами L-цистеїну, застосовуючи віртуальний скринінг, а також у вивченні їхньої біологічної активності та встановлення залежності біологічної дії від хімічної структури.

**Матеріали і методи.** Об'єктами дослідження були нові хімічні сполуки — (8-метокси-2-метилхінолін-4-ілтію)-карбонові кислоти, синтезовані в лабораторії біотехнології фізіологічно активних речовин Запорізького національного університету за методикою [5] (табл. 1).

Комп'ютерне прогнозування біологічної активності досліджуваних сполук здійснювали за допомогою комп'ютерної програми PASS (Prediction of Activity Spectra for Substances) [8].

Гостру токсичність визначали в дослідах на 40 білих безпородних мишах за методом Прозоровського [9]; ступінь токсичності — за класифікацією Сидорова [10].

Мембраностабілізуючу дію сполук вивчали на 48 білих щурах масою 140–200 г на моделі гострого токсичного гепатиту [11, 12]. Тварин розподіляли на вісім груп по шість у кожній.

Таблиця 1  
S-заміщені 4-меркаптохіноліну

Сполука	Назва сполуки	Структурна формула
I	(8-метокси-2-метилхінолін-4-ілтіо)-оцтова кислота	
II	$\beta$ -(8-метокси-2-метилхінолін-4-ілтіо)-пропіонова кислота	
III	$\alpha$ -(8-метокси-2-метилхінолін-4-ілтіо)-пропанова кислота	
IV	$\beta$ -(8-метокси-2-метилхінолін-4-ілтіо)-ацетиламінопропіонова кислота	
V	$\beta$ -(8-метокси-2-метилхінолін-4-ілтіо)-молочна кислота	

Таблиця 2

Прогноз біологічної активності та гостра токсичність (8-метокси-2-метилхінолін-4-ілтію)-карбонових кислот

Сполука (див. табл. 1) Біологічна дія	$P_a$ (вірогідність наявності)	$P_i$ (вірогідність відсутності)	ЛД <sub>50</sub> , мг/кг
<b>I</b>			
Мембраностабілізувальна	0,551	0,139	900±108
Гепатопротекторна	0,313	0,107	
<b>II</b>			
Мембраностабілізувальна	0,641	0,105	624±83
Гепатопротекторна	0,325	0,093	
<b>III</b>			
Мембраностабілізувальна	0,517	0,154	969±153
Гепатопротекторна	0,367	0,058	
<b>IV</b>			
Мембраностабілізувальна	0,616	0,115	1245±197
Гепатопротекторна	0,390	0,046	
<b>V</b>			
Мембраностабілізувальна	0,667	0,096	969±153
Гепатопротекторна	0,322	0,096	

Першій групі (інтактній) ін'єктували 0,9 %-й водний розчин NaCl. Патологію печінки викликали протягом двох днів підшкірним введенням тваринам (група 2) чотирьоххлористого вуглецю у вигляді 50 %-го олійного розчину з розрахунку 0,8 мг/100 г. Як препарат порівняння внутрішньочеревно вводили структурний аналог досліджуваних речовин — L-ацетилцистеїн (АЦЦ) з розрахунку 20 мг/кг маси тварини (група 3); сполуки I—V вводили внутрішньочеревно щодня протягом 14 діб з розрахунку 1/50 ЛД<sub>50</sub> у вигляді 5 %-го водного розчину (групи 4—8).

Матеріалом для досліджень слугувала сироватка крові щурів. Розвиток патології та дію сполук оцінювали на 2-гу та 14-ту добу загальноприйнятими та уніфікованими біохімічними методами із застосуванням напівавтоматичного аналізатора BTS-330 (Іспанія) [13].

Ефективність мембраностабілізувальної дії оцінювали за нормалізації біохімічних показників (амінотрансфераз — АлТ (КФ 2.6.1.1), АсТ (КФ 2.6.1.2)) функціонального стану печінки.

Статистичну обробку результатів досліджень проводили, застосовуючи критерій Стьюдента [14].

Результати і обговорення. Згідно з даними комп'ютерного прогнозу, (8-метокси-2-метилхінолін-4-ілтію)-карбонові кислоти є перспективним

класом сполук з мембраностабілізувальною та гепатопротекторною дією (табл. 2).

Найвища мембраностабілізувальна активність прогнозується для  $\beta$ -(8-метокси-2-метилхінолін-4-ілтію)-молочної кислоти (сполука V), а також для інших  $\beta$ -заміщених пропанових кислот (сполуки II, IV). При вкороченні карбонового скелету пропанових кислот на метиленову групу мембраностабілізувальна активність імовірно зменшується (сполуки I, III).

Гостра токсичність (ЛД<sub>50</sub>) вивчених сполук знаходиться в межах 624—1245 мг/кг, що дозволяє віднести їх, за класифікацією Сидорова [9], до малотоксичних.

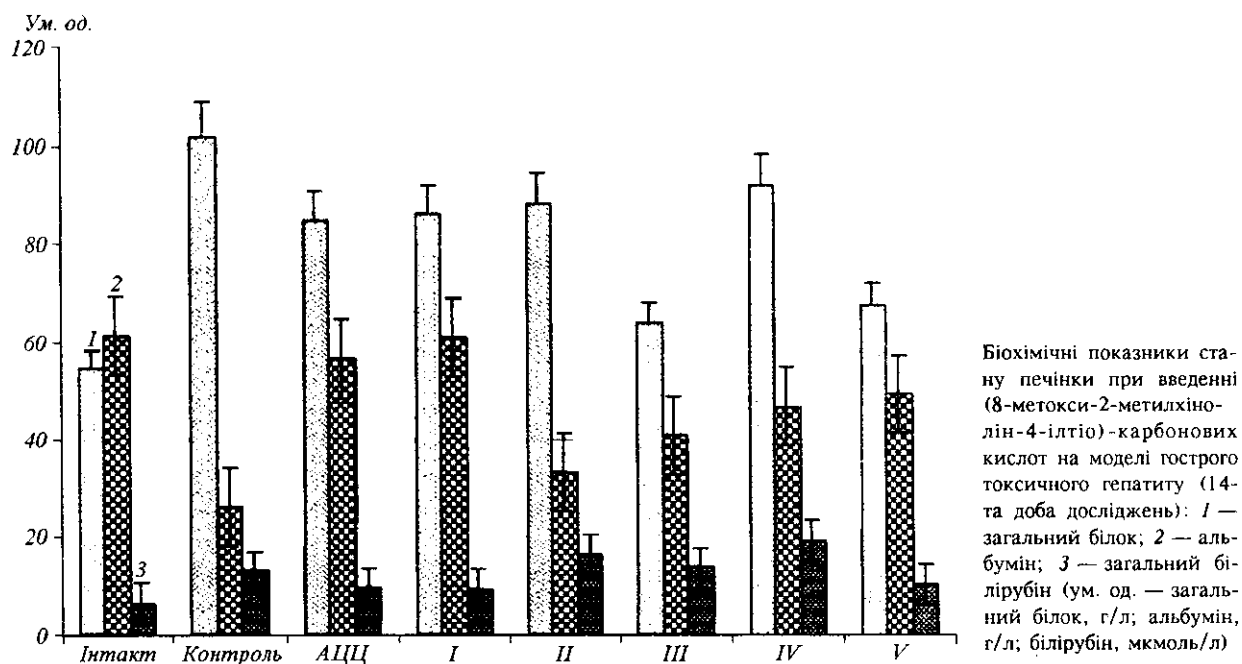
Згідно з результатами досліджень (табл. 3), введення чотирьоххлористого вуглецю тваринам на 2-гу добу характеризується проявом ознак гострої інтоксикації, про що свідчить значне підвищення концентрації ферментів АлТ та АсТ (у 8—9 разів) порівняно з інтактною групою тварин

Найвираженіший мембраностабілізувальний ефект на 2-гу добу досліджень показали  $\beta$ -(8-метокси-2-метилхінолін-4-ілтію)-молочна кислота (сполука V) та  $\alpha$ -(8-метокси-2-метилхінолін-4-ілтію)-пропанова кислота (сполука III). Сполука V зменшує вміст АлТ на 19 %, а АсТ — на 59 % відносно (8-метокси-2-метилхінолін-4-ілтію)-оцто-

Таблиця 3  
Вплив досліджуваних сполук на вміст АлТ та АсТ при токсичному гепатиті (2-га та 14-та доби досліджень)

Сполука (див. табл. 1)	2-га доба		14-та доба	
	АлТ, ммоль·л <sup>-1</sup> ·год <sup>-1</sup>	АсТ, ммоль·л <sup>-1</sup> ·год <sup>-1</sup>	АлТ, ммоль·л <sup>-1</sup> ·год <sup>-1</sup>	АсТ, ммоль·л <sup>-1</sup> ·год <sup>-1</sup>
Інтактна група	60±8,0	55±11,5	56±7,2	66±8,4
Контроль	523±36,4	444±70,0	325±98,9	225±5,1
Ацетилцистеїн	242±45,5	295±88,8	115±9,9*	200±4,9*
I	384±99,2*	344±31,8*	130±15,5*	380±9,6*
II	335±142,1*	414±14,8*	168±12,3*	134±7,2*
III	202±1,4	124±6,4	167±4,9*	158±7,3
IV	310±29,6*	267±9,8	129±8,5	206±10,7
V	297±40,3*	115±1,4*	178±6,5*	25±1,7*

Примітка. \*Різниця статистично вірогідна відносно контрольної групи (p ≤ 0,05).



вої кислоти (сполука I). Вкорочення карбонового скелету на метиленову групу і заміна гідроксигрупи на метил (сполука III) зменшує рівень АлТ на 39 %, а АсТ — 56 % відносно сполуки I.

Одночасно найбільший вплив на білоксинтезувальну функцію печінки, зокрема, рівень загального білка порівняно з контролем відмічено для сполук I, III і V.

Присутність залишків оцтової, пропанової або молочної кислоти в (хінолін-4-ілтію)-карбонових кислотах підвищує вміст загального білка в 1,1—1,2 разу у порівнянні з L-АЦЦ. При цьому спо-

стерігалось зменшення вмісту альбуміну для сполук I, III, V на 56—81 % стосовно L-АЦЦ.

У контрольній групі на 14-ту добу дослідження після введення чотирьоххлористого вуглецю спостерігали розвиток хронічної інтоксикації, яка супроводжувалася ушкодженням гепатоцитів, про що свідчило зростання рівня амінотрансфераз у сироватці крові — АлТ у 5,8 разу, а АсТ у 3,4 разу порівняно з інтактною групою (табл. 3).

Варто відзначити, що найвираженіший мембраностабілізуювальний ефект мали сполуки III та V. При їхньому введенні відбувалася стабілізація мем-

бран гепатоцитів, що засвідчувало суттєве зменшення показників активності амінотрансфераз (табл. 3). Ці сполуки на фоні токсичного гепатиту наближають показники білоксинтезувальної активності до рівня інтактних тварин (рисунок).

**Висновки.** Здійснено віртуальний скринінг S-заміщених 4-меркаптохіноліну з різними залишками карбонових кислот (оцтової, пропіонової, молочної та L-ацетилцистеїну), в результаті якого виявлено їхню перспективність як мембраностабілізаторів і гепатопротекторів. *In vivo* вивчено вплив алкільних залишків (хінолін-4-ілтіо)-карбонових кислот на мембраностабілізуючу дію та білоксинтезувальну функцію печінки на моделі гострого токсичного гепатиту. Встановлено, що найвираженіша мембранозахисна дія властива  $\beta$ -(8-метокси-2-метилхінолін-4-ілтіо)-молочної кислоти, яка малотоксична, наближає до норми рівень ферментативної активності та білоксинтезувальну функцію печінки. Вищенаведене свідчить про перспективність пошуку гепатопротекторів і мембраностабілізаторів серед даного класу органічних сполук.

V. I. Gencheva, L. A. Omelyanchik, D. M. Fedoryak,  
A. A. Brazhko, M. P. Zavgorodny

Study of biological activity of some 4-S-derivatives of quinoline

#### Summary

The biological action of (8-methoxy-2-methylquinoline-4-ylthio)-carboxylic acids was studied on the model of acute toxic hepatitis. The most expressed membrane stabilizing effect was observed for  $\beta$ -(8-methoxy-2-methylquinoline-4-ylthio) lactic acid which normalizes the level of enzymic activity and protein synthetic function of a liver. The investigated compounds are shown as perspective potential hepatoprotectors.

**Keywords:** 4-S-derivatives of quinoline, membrane stabilizers, hepatoprotectors.

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

Изучение биологического действия некоторых 4-S-производных хинолина

#### Резюме

На модели острого токсического гепатита исследовано биологическое действие (8-метокси-2-метилхинолин-4-илтио)-карбоновых кислот. Наиболее выраженный мембраностабилизирующий эффект выявлен у  $\beta$ -(8-метокси-2-метилхинолин-4-илтио)-молочной кислоты, которая приближает к норме уровень ферментативной активности и белоксинтезирующую функцию печени. Показано, что исследованные соединения перспективны как потенциальные гепатопротекторы.

**Ключевые слова:** 4-S-производные хинолина, мембраностабилизаторы, гепатопротекторы.

#### ПЕРЕЛІК ЛІТЕРАТУРИ

1. Медицинская статистика Украины: Стат.-аналит. справочник.—К., 2000.—120 с.
2. Харченко Н. В. Порівняльна характеристика сучасних гепатопротекторів // Вісн. фармакології та фармації.—2001.—№ 3—4.—С. 18—26.
3. Пат. 28789 Україна, МКИ<sup>4</sup> С 07 Д 215/04, А 61 К 31/435. 2-Метил-6-метоксихінолін-4-тіоацетат натрію, що проявляє протиішемичну та антиоксидантну активність / Л. О. Омелянчик, О. А. Бражко, І. Ф. Беленічев, М. П. Завгородній // Бюл. № 8.—6 с.
4. Пат. 38185 Україна, МКИ<sup>4</sup> С 07 Д 215/02. 3-(2-тіохінолін)-пропанова кислота, що виявляє антиоксидантну активність / Л. О. Омелянчик, О. А. Бражко, І. Ф. Беленічев // Бюл. № 9.—3 с.
5. Бражко О. А. Біологічно активні похідні хіноліну та акридину з азото- та сірковмісними функціональними групами: Дис. ... д-ра біол. наук.—К., 2005.—456 с.
6. Girdeş M. M., Hanna M. A., Hassan H. M., Moawad E. B. Synthesis of some new 3-substituted-4-hydroxy-1-methyl-quinolin-2-one derivatives as potential antibacterial and antifungal agents // Collect. Crechost. Chem. Commun.—1998.—53.—Р. 3179—3183
7. Пат. 71883 Україна, МКИ4 С 07 Д 215/02 Натрієва сіль  $\beta$ -(6-етокси-2-метилхінолін-4-ілтіо)- $\alpha$ -оксипропіонової кислоти, що має антиоксидантну та гепатопротекторну активність / Л. О. Омелянчик, О. А. Бражко, І. Ф. Беленічев, М. П. Завгородній // Бюл. № 12.—8 с.
8. Поройков В. В. Компьютерное предсказание биологической активности веществ: пределы возможного // Химия в России.—1999.—№ 2.—С. 8—12.
9. Прозоровский В. Б. Табличный экспресс-метод определения средних эффективных мер воздействия на биологические объекты // Токсикол. вестн.—1998.—№ 1.—С. 28—32.
10. Сидоров К. К. О классификации токсичности ядов при парентеральных способах введения // Токсикология новых промышленных химических веществ.—М., 1973.—Вып. 13.—С. 47—51.
11. Волошина Е. С., Бондаренко Л. Б., Коваленко В. Н. Влияние альфатокоферолацетата и его производного на перекисное окисление липидов и содержание некоторых компонентов мембран эндоплазматического ретикулума клеток печени при экспериментальном токсическом гепатите // Современ. пробл. токсикологии.—1999.—№ 2.—С. 42—44.
12. Дроговоз С. М., Губський Ю. И., Скакун М. П., Коваленко В. М., Ведмідь Л. В. Експериментальне вивчення жовчогінної та гепатопротекторної активності нових лікарських засобів (метод. рекомендації) / За ред. О. В. Стефанова.—К., 2001.—С. 334—351.
13. Лабораторные методы исследования в клинике: Справочник / Под ред. В. В. Меньшикова.—М.: Медицина, 1987.—360 с.
14. Лакін Г. Ф. Биометрия.—М.: Высшая школа, 1990.—352 с.

УДК 547.831.1:616.36  
Надійшло до редакції 28.02.06