

**МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ І НАУКИ УКРАЇНИ
ЗАПОРІЗЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ УНІВЕРСИТЕТ**

БІОЛОГІЧНИЙ ФАКУЛЬТЕТ

Кафедра хімії

**Кваліфікаційна робота / проект
магістра**

на тему СТВОРЕННЯ БІОРЕГУЛЯТОРІВ НА ОСНОВІ
(8-МЕТОКСИХІНОЛІН-4-ІЛТІО)КАРБОНОВИХ КИСЛОТ

Виконала: студентка 2 курсу, групи 8.1028-з

спеціальності 102 Хімія

освітньої програми 102 Хімія

Шевченко А.В.

Керівник доцент, доцент, к.б.н. Генчева В.І.

Рецензент доцент, доцент, к.х.н. Лашко Н.П.

Запоріжжя
2020

ЗАПОРІЗЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ УНІВЕРСИТЕТ

Біологічний факультет
Кафедра хімії
Рівень вищої освіти магістр
Спеціальність 102 Хімія
Освітня програма Хімія

ЗАТВЕРДЖУЮ

Завідувач кафедри хімії,
д.б.н., проф.

_____ О. А. Бражко

«26» квітня 2019 року

ЗАВДАННЯ НА КВАЛІФІКАЦІЙНУ РОБОТУ СТУДЕНТЦІ

Шевченко Анастасії Віталіївні

-
1. Тема роботи Створення біорегуляторів на основі (8-метоксихінолін-4-ілтію) карбонових кислот
-
- керівник роботи Генчева Вікторія Іванівна, к.б.н., доцент
-
- затверджена наказом ЗНУ від « 24 » травня 2019 р. № 772-с
-
2. Строк подання студентом роботи 10 січня 2020 року
-
3. Вихідні дані до роботи огляд наукової літератури, щодо особливостей синтезу похідних 4-меркаптохінолінів як потенційних БАР; біологічної активності похідних хіноліну.
-
4. Зміст розрахунково-пояснювальної записки (перелік питань, які потрібно розробити): провести віртуальний скринінг щодо прояву біологічної активності сполук; провести якісний аналіз на наявність сульфур у та розшифрувати спектри; визначити гостру токсичність, цитотоксичність та антирадикальну активність.
-
5. Перелік графічного матеріалу (з точним зазначенням обов'язкових креслень): 4 таблиць, 13 рисунків

6. Консультанти розділів роботи

Розділ	Консультант	Підпис, дата	
		завдання видав	завдання прийняв
4	Карпенко Ю.В., к.х.н., викладач		

7. Дата видачі завдання 15.10.2019 р.

КАЛЕНДАРНИЙ ПЛАН

№ з/п	Назва етапів кваліфікаційної роботи	Строк виконання етапів роботи	Примітки
1.	Огляд літературних джерел. Написання відповідного розділу роботи.	жовтень – грудень 2018	Виконано
2.	Вивчення, засвоєння методик дослідження. Написання відповідного розділу роботи.	січень – лютий 2019	Виконано
3.	Засвоєння правил техніки безпеки під час виконання експериментальної частини. Написання відповідного розділу роботи.	березень 2019	Виконано
4.	Проведення експериментальних досліджень. Оформлення результатів експерименту (таблиці, рисунки); написання відповідного розділу роботи.	березень – травень, вересень 2019	Виконано
5.	Оформлення кваліфікаційної роботи. Передзахист роботи.	жовтень – грудень 2019	Виконано
6.	Рецензування кваліфікаційної роботи	грудень 2019	Виконано
7.	Захист кваліфікаційної роботи	січень 2020	Виконано

Студентка

А.В. Шевченко

Керівник роботи

В.І. Генчева

Нормоконтроль пройдено

Нормоконтролер

Ю.В. Карпенко

РЕФЕРАТ

В роботі 65 сторінок, 4 таблиці, 13 рисунків, було використано 66 літературних джерел, із них 25 іноземною мовою.

Об'єкт дослідження – (8-метоксихінолін-4-ілтію)карбонові кислоти та їх калієві солі.

Предмет дослідження – фізико-хімічні та біологічні властивості (8-метоксихінолін-4-ілтію)карбонових кислот та їх калієвих солей.

Методи дослідження та апаратура – теоретичний, розрахунковий, експериментальний; спектральний; спектрофотометричний; аналітичні терези, спектрофотометр СФ-46, скляні кювети 10 мм, комп'ютер (ChemDraw Ultra 12.0, ChemDraw Professional 15.1, Chem3D 15.1, ACDlabs 10); комп'ютерні програми SPSS.

Метою роботи є пошук біорегуляторів серед (8-метоксихінолін-4-ілтію)карбонових кислот.

Проведено віртуальний скринінг біологічної активності похідних хіноліну. Прояв активності залежить від особливості будови структур. Розшифровано експериментальні ^1H ЯМР-спектри та підтверджена структура синтезованих похідних хіноліну.

Визначено гостру токсичність (8-метокси-2-метил(феніл)хінолін-4-ілтію)карбонових кислот та їх калієвих солей, які є малотоксичними або нетоксичними (ЛД₅₀ від 898 ± 71 мг/кг до 1131 ± 136 мг/кг).

Виявлена рістстимулююча активність (8-метокси-2-метил(феніл)хінолін-4-ілтію)карбонових кислот та їх калієвих солей; деякі сполуки істотно збільшують довжину гіпокотилля та довжину зони бічних кореней; довжину головного кореня та кількість бічних кореней. Встановлена антирадикальна активність на моделі *in vitro*.

ПОХІДНІ ХІНОЛІНУ, КОМП'ЮТЕРНИЙ ПРОГНОЗ, QSAR, РІСТСТИМУЛЮЮЧА АКТИВНІСТЬ, АНТИРАДИКАЛЬНА АКТИВНІСТЬ

ABSTRACT

65 pages, 4 tables, 13 figures are in this paper. 66 references, including 25 foreign language were used.

The object of study is (8-methoxyquinolin-4-ylthio) carboxylic acids and their potassium salts.

Subject of study – physical and chemical and biological properties (8-methoxyquinolin-4-ylthio) carboxylic acids and their potassium salts.

Research methods and equipment – theoretical, calculated, experimental; spectral; spectrophotometric; analytical balance, SF-46 spectrophotometer, 10 mm glass cuvettes, computer (ChemDraw Ultra 12.0, ChemDraw Professional 15.1, Chem3D 15.1, ACDlabs 10); SPSS computer programs.

The aim of the work is to search for bioregulators among (8-methoxyquinoline-4-ylthio) carboxylic acids.

A virtual screening of the biological activity of quinoline derivatives was carried out. The manifestation of activity depends on the structural features of the structures. The experimental ¹H NMR spectra were decoded and the structure of the synthesized quinoline derivatives was confirmed.

Acute toxicity of (8-methoxy-2-methyl (phenyl) quinoline-4-ylthio) carboxylic acids and their potassium salts, which are low-toxic or non-toxic (LD₅₀ from 898 ± 71 mg / kg to 1131 ± 136 mg / kg).

Growth-stimulating activity (8-methoxy-2-methyl (phenyl) quinoline-4-ylthio) carboxylic acids and their potassium salts; some compounds significantly increase the length of the hypocotyl and the length of the lateral root zone; length of main root and number of lateral roots. Anti-radical activity was established in vitro.

QUINOLINE DERIVATIVES, COMPUTER FORECAST, QSAR, GROWTH-STIMULATING ACTIVITY, ANTIRADICAL ACTIVITY

ЗМІСТ

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ, СИМВОЛІВ, ОДИНИЦЬ, СКОРОЧЕНЬ І ТЕРМІНІВ.....	8
ВСТУП.....	9
1 ОГЛЯД НАУКОВОЇ ЛІТЕРАТУРИ.....	12
1.1 Особливості синтезу похідних 4-меркаптохінолінів як потенційних біологічно активних речовин.....	12
1.2 Біологічна активність синтетичних аналогів хіноліну та меркаптопохідних хіноліну.....	17
2 МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ.....	24
2.1 Об'єкти дослідження.....	24
2.2 Особливості комп'ютерного прогнозування біологічної активності.	25
2.3 Якісний аналіз на вміст Сульфуру.....	26
2.4 ПМР-спектроскопія та розшифрування ¹ H ЯМР-спектрів.....	27
2.5 Дослідження гострої токсичності.....	29
2.6 Дослідження цитотоксичності.....	30
2.7 Дослідження антирадикальної активності на моделі аутоокиснення адреналіну.....	30
2.8 Статистична обробка даних.....	32
3 ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНА ЧАСТИНА.....	34
3.1 Результати комп'ютерного прогнозування біологічної активності та QSAR-аналізу гострої токсичності (8-метоксихінолін-4-ілтіо)карбонових кислот.....	34
3.2 Результати якісного аналізу; розшифрування теоретичних та експериментальних ¹ H ЯМР-спектрів синтезованих сполук.....	38
3.3 Результати визначення гострої токсичності.....	42
3.4 Результати визначення цитотоксичності (рістстимулюючої активності).....	44

3.5 Результати визначення антирадикальної активності.....	48
4 ОХОРОНА ПРАЦІ ТА БЕЗПЕКА В НАДЗВИЧАЙНИХ СИТУАЦІЯХ..	51
ВИСНОВКИ.....	56
ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ.....	57
ПЕРЕЛІК ПОСИЛАНЬ.....	58

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ, СИМВОЛІВ,
ОДИНИЦЬ, СКОРОЧЕНЬ І ТЕРМІНІВ

GUSAR – General Unrestricted Structure-Activity Relationships

PASS – Prediction of Activity Spectra for Substances

QSAR – Quantitative Structure – Activity Relationship

АРА – антирадикальна активність

АЦЦ – ацетилцистеїн

БАР – біологічно активні речовини

ВРОЛ – вільнорадикальне окиснення ліпідів

ВСТУП

В даний час перспективним напрямком біоорганічної хімії є розробка нових біорегуляторів із селективним, швидкодіючим механізмом дії, широкою фармакологічною дією та мінімальними побічними ефектами, а саме: біологічно активних сполук, що мають в своїй основі азагетероцикл – хінолін.

Створення біоактивних молекул ведеться на основі природних й синтетичних сполук.

З результатів досліджень науковців як українських, так і закордонних, відомо, що похідні хіноліну, які мають різні замісники в структурі гетероциклу, проявляють такі види біологічної активності, як: анальгетичну, антидепресивну, антиоксидантну, діуретичну, ноотропну, протимікробну, протипаразитарну, протизапальну, протипухлинну, радіозахисну, цитостатичну, фунгіцидну та ін. види активності [1-9].

Для пошуку нових біоактивних сполук є необхідність проведення прогнозування можливих видів прояву біологічної активності та прогноз токсичності речовин за допомогою програм QSAR (Quantitative Structure – Activity Relationships), GUSAR (General Unrestricted Structure-Activity Relationships) *in silico* [10], що дає можливість відбору найбільш перспективних сполук з великим проявом біологічної активності.

Узагальнюючи сказане, проведення синтезу, вивчення біологічних властивостей 4-тіопохідних хіноліну визначають актуальність кваліфікаційної роботи.

Метою роботи є пошук біорегуляторів серед (8-метоксихінолін-4-ілтіо)карбонових кислот.

Для вирішення поставленої мети необхідно виконати такі завдання:

- 1) провести віртуальний скринінг щодо прояву біологічної активності (8-метоксихінолін-4-ілтіо)карбонових кислот;
- 2) провести якісний аналіз на наявність Сульфуру в представленому ряді

сполук та розшифрувати теоретичні та експериментальні ^1H ЯМР-спектри (8-метоксихінолін-4-ілтіо)карбонових кислот;

3) визначити гостру токсичність (8-метоксихінолін-4-ілтіо)карбонових кислот та їх калієвих солей;

4) визначити цитотоксичність (рiстстимулюючу активність) сполук даного ряду сполук;

5) визначити антирадикальну активність (8-метоксихінолін-4-ілтіо)карбонових кислот та їх калієвих солей.

Об'єкт дослідження – (8-метоксихінолін-4-ілтіо)карбонові кислоти та їх калієві солі.

Предмет дослідження: фізико-хімічні та біологічні властивості (8-метоксихінолін-4-ілтіо)карбонових кислот та їх калієвих солей, а саме: пошук високоефективних і малотоксичних сполук з рiстстимулюючою дією, антирадикальною активністю в даному ряду.

Методи дослідження та апаратура – теоретичний, розрахунковий, експериментальний; спектральний; спектрофотометричний; аналітичні терези, спектрофотометр СФ-46, скляні кювети 10 мм, комп'ютер (ChemDraw Ultra 12.0, ChemDraw Professional 15.1, Chem3D 15.1, ACDlabs 10); комп'ютерні програми SPSS.

Віртуальний скринінг біологічної активності похідних хіноліну показав необхідність пошуку біорегуляторів з антисеборейною та противаріазковою активністю та інгібіторів великої кількості ферментів: глюконат-2-дегідрогенази, 2-гідроксихінолін-8-монооксигенази, аспульвінон диметилалілтрансферази. Прояв активності залежить від особливості будови структур.

Розшифровано експериментальні ^1H ЯМР-спектри та підтверджена структура синтезованих похідних хіноліну.

Визначено гостру токсичність (8-метокси-2-метил(феніл)хінолін-4-ілтіо)карбонових кислот та їх калієвих солей, які є малотоксичними або нетоксичними (ЛД₅₀ від 898±71 мг/кг до 1131±136 мг/кг). Гостра токсичність

залежить від природи карбонового ланцюга у 4-му положенні хінолінового циклу, наявності метильної та фенільної групи у 2-му положенні.

Виявлена рістстимулююча активність (8-метокси-2-метил(феніл)хінолін-4-ілтіо)карбонових кислот та їх калієвих солей при різних концентраціях; деякі сполуки істотно збільшують довжину гіпокотила та довжину зони бічних коренів; довжину головного кореня та кількість бічних коренів.

Встановлено, що (8-метокси-2-метил(феніл)хінолін-4-ілтіо)карбонові кислоти та їх калієві солі виявляють виражену антирадикальну активність на моделі *in vitro* в залежності від особливостей будови речовин; калієва сіль (8-метокси-2-метилхінолін-4-ілтіо)ацетатної кислоти перевищує препарат порівняння – ацетилцистеїн на 15% при концентрації 25 мкмоль/л та на 32% при концентрації 5 мкмоль/л.

За матеріалами досліджень опубліковано статтю:

– Шевченко А.В., Генчева В.І. Гостра токсичність та віртуальний скринінг біологічної активності (8-метоксихінолін-4-ілтіо)карбонових кислот та їх калієвих солей. *Міжнародний мультидисциплінарний науковий журнал Л'огоΣ. Мистецтво наукової думки.* 2020. №9. С. 48-52.

1 ОГЛЯД НАУКОВОЇ ЛІТЕРАТУРИ

1.1 Особливості синтезу похідних 4-меркаптохінолінів як потенційних біологічно активних речовин

У наукових роботах [11-15] представлено особливості синтезу потенційних біологічно активних речовин, в основі яких є похідні хіноліну та наведено результати прояву їх біологічної активності.

Синтез натрієвої солі (2-метил-6-метоксихінолін-4-ілтіо)оцтової кислоти («Хінотіну») наведено на рис. 1.1 [11, 12].

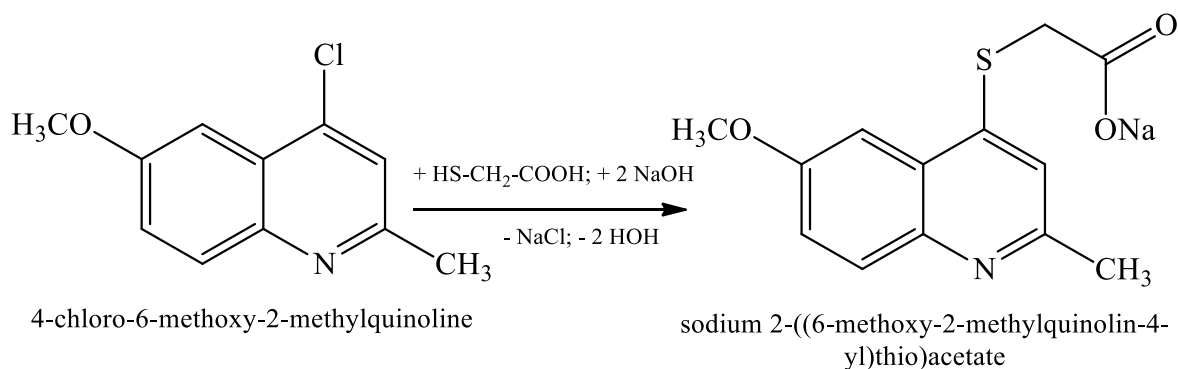


Рисунок 1.1 – Схема синтезу натрієвої солі (2-метил-6-метоксихінолін-4-ілтіо)оцтової кислоти («Хінотіну»)

«Хінотин» знижує рівень показників при гострому порушенні головного кровообігу; володіє антиоксидантним захистом та захищає мембрани клітин головного мозку; за своєю дією перевищує пірацетам, дибунол за значною кількістю біохімічних показників.

На рис. 1.2 показано схему синтезу препарату «М» [12].

Була вивчена антиоксидантна та гепатопротекторна дія препарату «М» (спостерігали відновлювальну функцію детоксикації печінки, препарат «М» перевищував дію силібору).

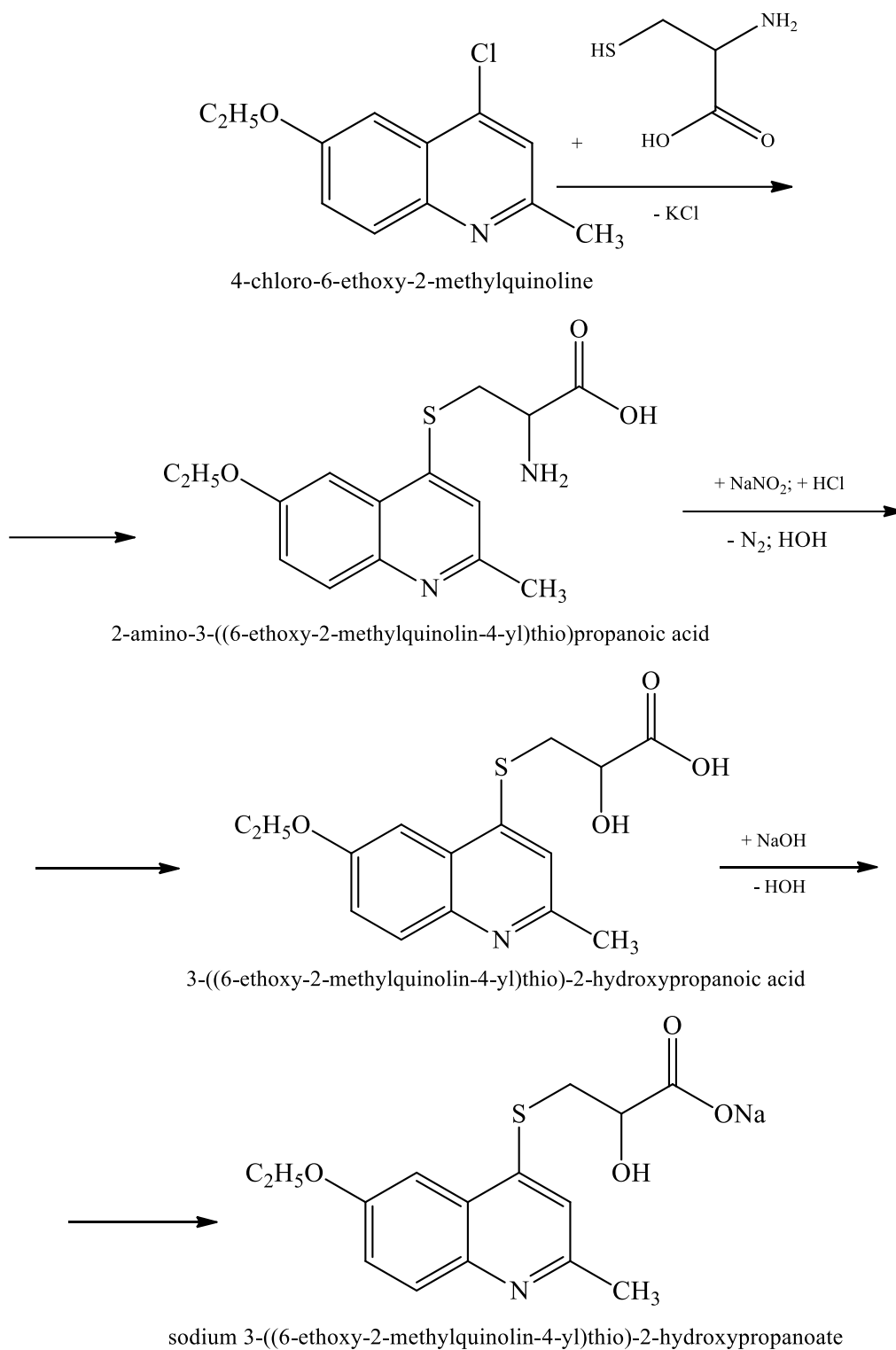


Рисунок 1.2 – Синтез натрієвої солі β -(6-етокси-2-метилхінолін4-ілтіо)-2-гідроксипропанової кислоти (препарату «М»)

У роботі [13] представлено синтез динатрієвої солі N-сукциноїл-S-(6-етокси-2-метилхінолін-4-іл)-L-цистеїну (рис. 1.3). Вихід сполуки складав 93%.

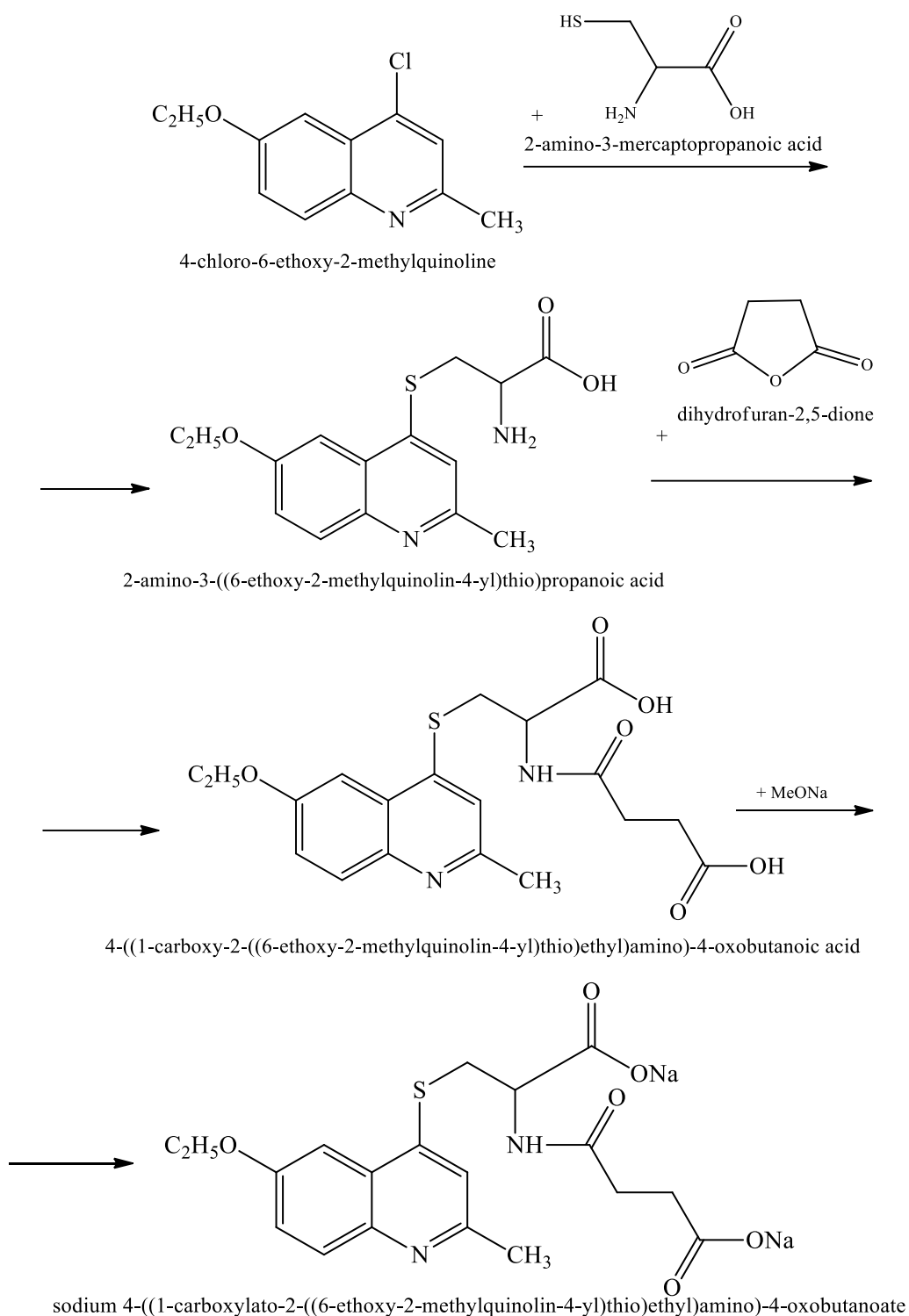


Рисунок 1.3 – Схема синтезу динатрієвої солі N-сукциноіл-S-(6-етокси-2-метилхінолін-4-іл)-L-цистеїну

Були проведені поглиблені біологічні дослідження специфічної дії сполуки. В результаті рівень ферментів цитолізу досягав норми; мембрани клітин стабілізувалися; знижувалася інтенсивність процесів вільнорадикального окиснення ліпідів. Динатрієва сіль N-сукциноіл-

S-(6-етокси-2-метилхінолін-4-іл)-L-цистеїну за своєю захисною дією, перевищувала ефективність дії тіотриазоліну; запропоновано, що динатрієва сіль N-сукциноїл-S-(6-етокси-2-метилхінолін-4-іл)-L-цистеїну може бути використана як перспективний гепатопротектор.

Синтез перспективного анальгетичного агенту представлено на рис. 1.4 [14].

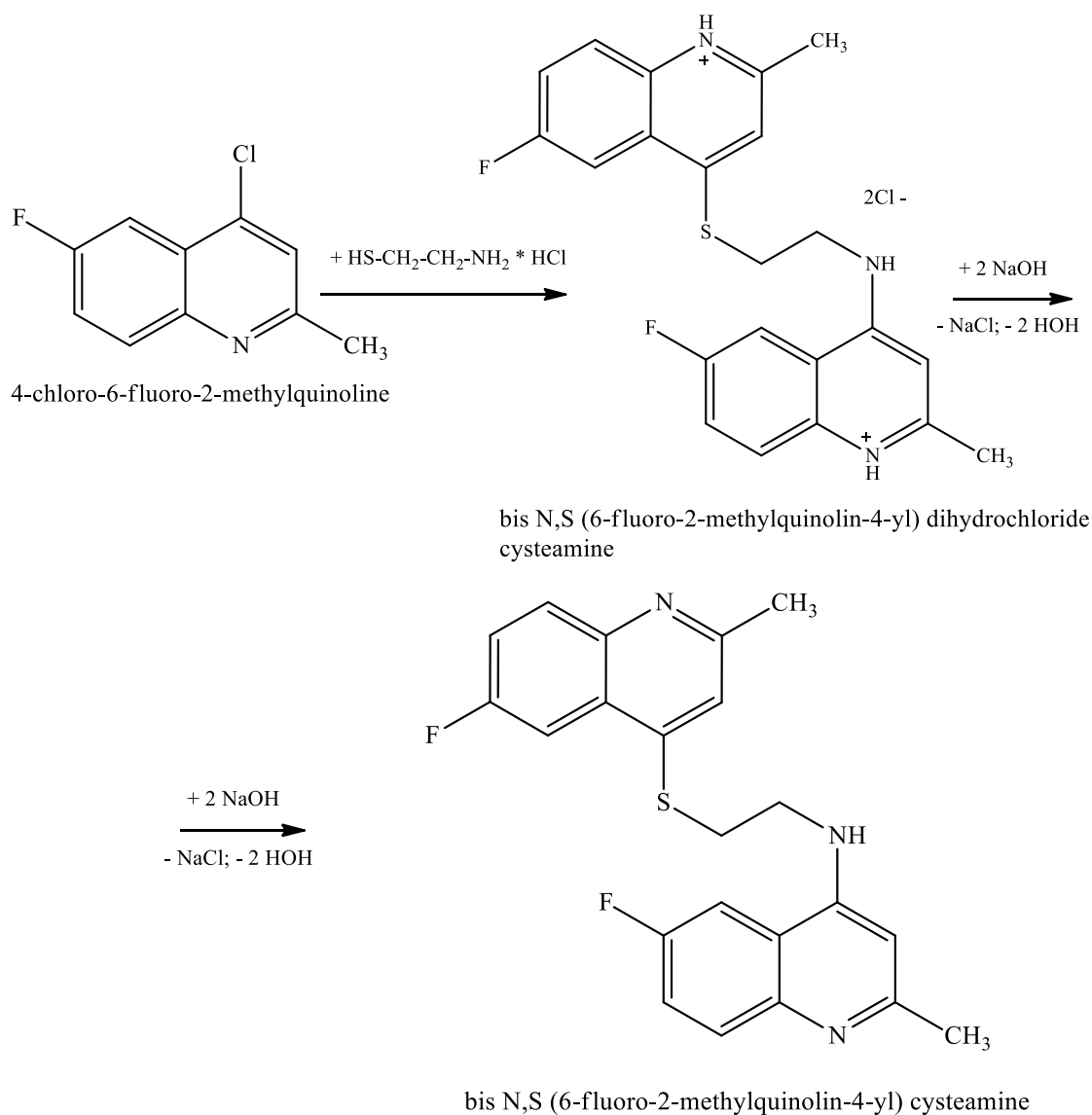


Рисунок 1.4 – Схема синтезу біс N,S-(6-флуоро-2-метилхінолін-4-іл)цистеаміну

Вихід сполуки складав 89%. Структуру підтверджено хромато-мас-спектральним аналізом.

У результаті досліджень було встановлено, що анальгетична активність цієї сполуки перевищує препарат порівняння (анальгін) на 20-30%.

У роботі [15] наведено механізм синтезу та описана детальна методика субстанції динатрієвої солі 2-(2-метил-5,8-диметоксихінолін-4-ілтіо)сукцинатної кислоти (рис. 1.5).

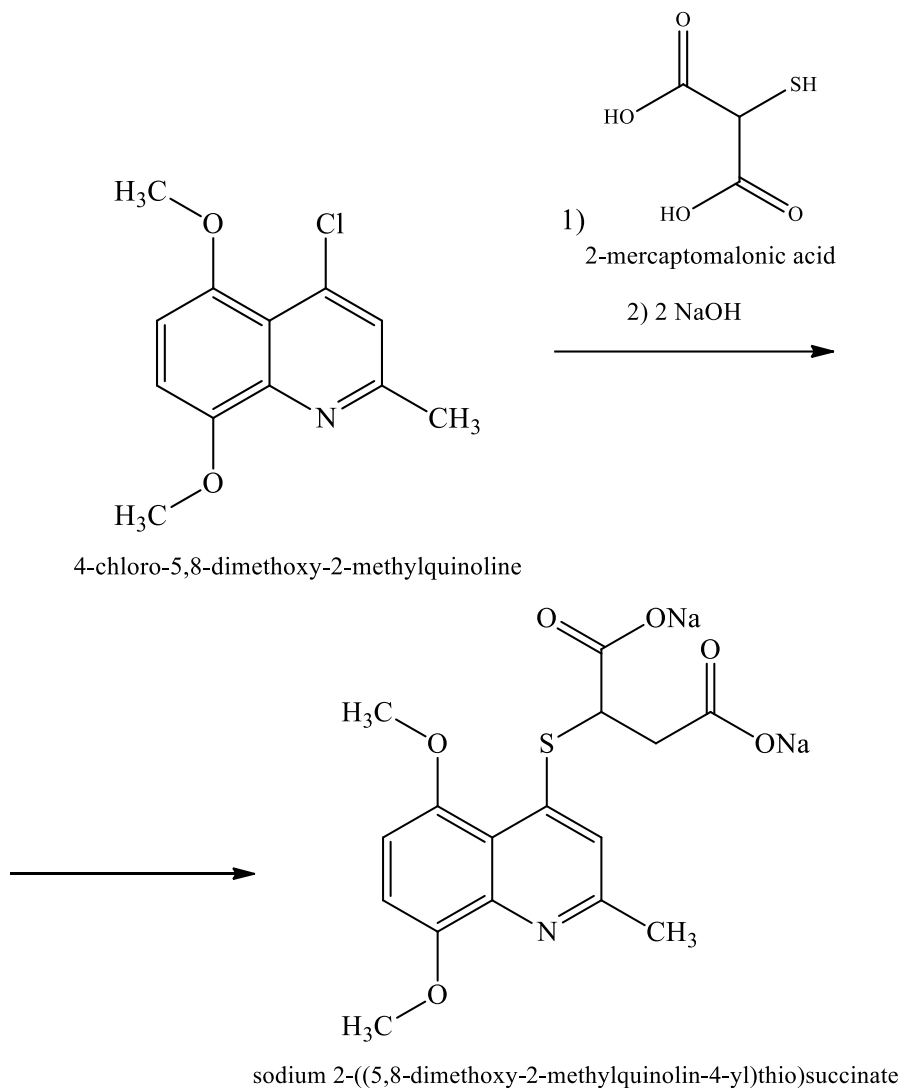


Рисунок 1.5 – Схема синтезу динатрієвої солі 2-(2-метил-5,8-диметоксихінолін-4-ілтіо)сукцинатної кислоти

Вихід сполуки складав 75%. Знайдено та вираховувано кількість Карбону, Гідрогену, Нітрогену, Сульфуру. Перевірено чистоту сполуки. Структуру підтверджено ЯМР-спектроскопією.

Встановили, що LD₅₀ субстанції (динатрієвої солі 2-(2-метил-5,8-диметоксихінолін-4-ілтіо)сукцинатної кислоти) становить

більше 5000 мг/кг, яку віднесли до VI класу токсичності (відносно нешкідлива) та перевірена її нейропротекторна дія у гострому періоді ішемії в порівнянні з препаратом порівняння – емоксипіном [15]. Введення цієї субстанції лабораторним тваринам з порушенням кровообігу мозку призводило до зниження кількості змінених апоптично і деструктивних клітин у корі головного мозку на 4-у добу експерименту; сполука виявила антиапоптичну дію та достовірно перевершувала емоксипін.

1.2 Біологічна активність синтетичних аналогів хіноліну та меркаптопохідних хіноліну

На сьогоднішній день, відомо, що гетероциклічна система хіноліну лежить в основі багатьох лікарських засобів природнього та синтетичного характеру, які мають антибактеріальну, фунгістатичну дію та інші різноманітні види біологічної активності [16].

За останні роки, багато науковців описали досить велику кількість лікарських засобів в ряду похідних 8-гідроксихіноліну, які використовуються в медичній практиці як протимікробні засоби (хінозол, нітроксолін (5-НОК) і ентросептол). В цих препаратах замісники – хлор, бром, йод – в положеннях 5 і 7 хінолінового ядра (ентросептол, хлорхінальдол). Дані речовини володіють антибактеріальною, протипаразитарною та протигрибковою активністю й застосовуються в якості хіміотерапевтичних і антисептичних речовин.

Хінозол (сульфат 8-оксихіноліну) (рис. 1.6) володіє антисептичними та сперматоцидними властивостями; має досить невелику токсичність; використовується для дезінфекції рук, промивання ран, виразок, спринцювань [16].

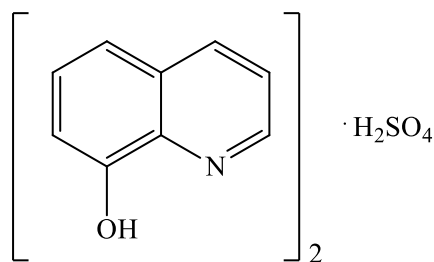


Рисунок 1.6 – Структура хінозолу

Хлорхінальдол (5,7-дихлор-2-метил-8-оксихінолін) (рис. 1.7) – препарат, що володіє антибактеріальними, антипротозойними, протигрибковими властивостями. До препарату активні грампозитивні та грамнегативні бактерії: стафілококи, стрептококи, *Escherichia coli*, *Enterobacter spp.*, холерний вібріон; грибки родів *Candida spp*, *Aspergillus spp.*, *Penicillium spp*; трихомонади, лямблії. Даний препарат має широке застосування при дизентерії, сальмонельозі, харчовій токсикоінфекції, дисбактеріозі, кишковій інфекції, які викликані стафілококами, протеєм та ін. ентеробактеріями [16].

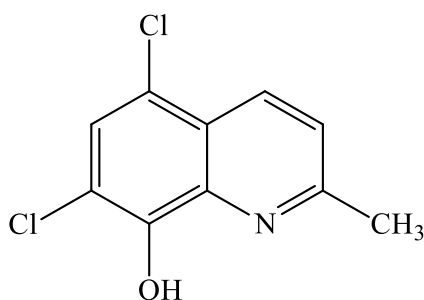


Рисунок 1.7 – Структура хлорхінальдолу

Нітроксолін (5-нітро-8-оксихінолін) (рис. 1.8) інгібує синтез ДНК бактерії, здатний утворювати комплекс з металопрвідними ферментами клітини мікробу (бактеріостатичний, бактерицидний, фунгіцидний ефекти). Його застосовують при інфекціях сечовивідних шляхів (при лікуванні пієлонефриту, циститу, уретриту, простатиту); для профілактики інфекцій після операцій на нирках і сечових шляхів [16, 17].

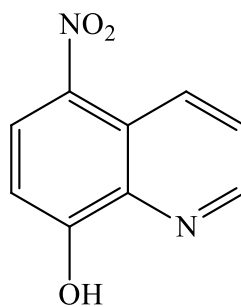


Рисунок 1.8 – Структура нітроксоліну

На сьогоднішній день синтетичні антибактеріальні препарати в сучасній хіміотерапії представлені сульфаніламидами, нітрофуранами, хінолінами, фторхінолонами, похідними хіноксаліну. З перерахованих антибактеріальних засобів найбільш ефективним є фторхінолони [18-20].

У 1999 р. R. Quintiliani була запропонована класифікація хінолонів:

1) перше покоління (налідиксова, оксолінова, піпемідова кислоти; 2) друге покоління (лемефлоксацин; норфлоксацин; офлоксацин; пефлоксацин; ципрофлоксацин); 3) третє покоління (левофлоксацин; спарфлоксацин); 4) четверте покоління (моксифлоксацин).

Активними сполуками є фторхінолони, що мають у 7-му положенні хінолінового циклу не заміщений або заміщений піперазинів цикл, в 6-му положенні – атом Флуору.

Для клінічного застосування фторхінолони другого покоління дозволені з початку 80-х років ХХ ст., які діють відносно грампозитивних аеробних бактерій (*Staphylococcus spp.*), штамів грамнегативних (*E. coli*, *Salmonella spp.*, *Enterobacter spp.*, *Klebsiella spp.*, *Proteus spp.* та ін.). Їх застосовують для лікування інфекції, що викликана сальмонелами, шигелами, *Pseudomonas.*; при простатитах.

Фторхінолони третього та четвертого покоління введені в практику з середини 90-х років ХХ ст.; які більш активні до грампозитивних бактерій (пневмококів), внутрішньоклітинних патогенів; фторхінолони четвертого покоління – до анаеробів. Розроблені очні і вушні краплі для місцевого

застосування (лікарські форми ципрофлоксацину, офлоксацину, ломефлоксацину, норфлоксацину) [18-20].

Пефлоксацин – 1-етил-6-фтор-1,4-дигідро-7-(4-метил-1-піперазиніл)-4-оксо-3-хінолінкарбонова кислота – монофторхінолон. Механізм бактерицидної дії якого зумовлений процесом інгібування ДНК-гірази, з одночасним порушенням реплікації А-субодиниці ДНК та РНК; блокуванням синтезу білків бактерій.

Норфлоксацин (1-етил-6-фтор-1,4-дигідро-4-оксо-7-(1-піперазиніл)-3-хінолінкарбонова кислота) – протимікробний синтетичний засіб. Виявляє бактерицидну дію.

Офлоксацин (9-фтор-2,3-дигідро-3-метил-10-(4-метил-піперазиніл)-7-оксо-7Н-піридо-1,2,3-де-1,4-бензоксазин-6-карбонова кислота) – синтетичний антибіотик другого покоління. Порушує синтез ДНК в клітині бактерій. Застосовують його при інфекціях ЛОР-органів, бронхолегеневої системи, шкіри, м'яких тканин, кісток, суглобів, сечостатевої системи, сепсисі [18-20].

Ципрофлоксацин (1-циклопропіл-6-фтор-1,4-дигідро-4-оксо-(1-піперазиніл)-3-хінолінкарбонова кислота) – найбільш ефективний фторхінолон; синтетичний антибіотик з групи фторхінолонів другого покоління. Порушує синтез ДНК в клітинах бактерій. До цього препарату чутливі лістерії, легіонелли, нейсерії, мікоплазми, пептококи, пептострептококи, сальмонели, стафілококи, шигели, стрептококи, туберкульозна паличка та ін. мікобактерії, хламідії [16, 18-20].

Моксифлоксацин – пригнічує ДНК-гіразу та топоізомеразу IV, які необхідні для реплікації, транскрипції та репарації ДНК бактерій.

За останні два десятиріччя у публікаціях з'явилась дуже велика кількість наукових праць (Омельянчик Л.О. [21, 22], Бражко О.А. [23-25], Завгороднього М.П. [26], Корнет М.М. [27-29], Лабенської І.Б. [30-32], Бражко О.О. [3, 15]) про біологічну активність похідних хіноліну. Меркаптопохідні хіноліну проявляють антиоксидантну, гепатопротекторну, протиішемічну,

анальгетичну, нейропротекторну та інші види біологічної активності, тобто на основі цих похідних відбувається пошук біорегуляторів [3, 15, 21-34].

За рахунок захисту ферментів антиоксидантного комплексу, меркаптопохідні хіноліну впливають на різні етапи процесу вільнорадикального окиснення ліпідів (ВРОЛ). Модифікація структури сульфуровмісних похідних дає можливість посилення деяких видів біологічної активності [23].

Низку досліджень [1, 3, 4] було проведено на предмет вивчення антиоксидантної дії тіохінолінів на моделях *in vitro* та *in vivo*.

У дослідах *in vitro* виявлена ефективна дія тіопохідних хіноліну, методом імпульсної вольтамперометрії, на активні інтермедіати відновлення кисню. Введення метокси- груп до хінолінового циклу сприяє наявності антирадикальної активності за рахунок зниження рівня гідроксильних радикалів у системі, і антиокислювальної активності при взаємодії з гідроген пероксидом [1, 15, 22].

2-Меркаптохіноліни та S-карбоксі- та карбонілалкілпохідні проявляють слабку антимікробну дію: відбувається утворення комплексів з іонами металів та накопиченням їх у токсичних концентраціях. При введенні в 6-е положення азагетероциклу метоксигрупи фунгістатична дія зникає [23].

Дослідження 4-S-похідних хіноліну, а саме: антимікробної дії показало, що більшість сполук має стійкий ступінь активності щодо грампозитивних або грамнегативних мікроорганізмів (*St. aureus*, *E. coli*, *B. subtilis*). Найбільш виражену антимікробну дію мають 2-метил-4-меркаптохінолін, (2-метилхінолін-4-ілтіо)оцтова кислота та її гідрохлорид. Так, 4-тіопохідні хінальдину нормалізують вуглеводно-енергетичний обмін та за деякими показниками є ідентичними або перевищують препарати базової терапії – пірацетам і дибунол [23].

Для тіопохідних хіноліну – іліденгідразидів хінолін-2-тіокарбонових кислот властива антидіуретична, анальгетична, діуретична, нейролептична види активності [22, 23].

Крім того, для (6-метокси-2-метилхінолін-4-ілтіо)оцтової кислоти характерна виражена протимікробна та протигрибкова дія. Деякі сполуки мають виражену діуретичну активність, а інші – антидіуретичну активність.

Висока антиоксидантна активність (хінолін-4)-тіо- α -(β)-карбонових кислот та їх похідних пов'язана з відновними властивостями тіольної групи та комплексоутворюючими властивостями карбоксильної групи [1, 3, 4, 12, 15, 23].

Отже, похідні хіноліну можуть проявляти: анальгетичну, антирадикальну, антиоксидантну, антигіпоксичну, мембраностабілізуючу, протиішемічну активність; знижують активність вільнорадикальних процесів; поліпшують трофіку ішемізованих тканин головного мозку; нормалізують енергетичні процеси; відновлюють ферментну систему антиоксидантного захисту активності [1-6, 11, 14, 15].

Крім робіт українських науковців наукової школи, що функціонує в Запорізькому національному університеті, відомі данні закордонних вчених, щодо біологічної активності похідних хіноліну, які проявляють антитуберкульозну, антибактеріальну, антималярійну, протимікробну, протигрибкову, антипротизойну активність; проявляють себе, як радіопротектори, протипухлинні ліки та ін. [35-42].

Автори роботи [35] доказали, що хінолінові сполуки грають важливу роль в розробці протипухлинних ліків на різних лініях ракових клітин та інгібують ангиогенез, порушують клітину міграцію.

У роботі [40] представлена розробка синтезу нових стероїдних хінолінів, які показали помірну або гарну антипроліферативну активність проти декількох клітин раку легень людини. Обрано сполуку-лідера 2f, яка продемонструвала кращу активність по відношенню до трьох клітин раку легень, та може бути використана для розробки протипухлинного засобу.

Серед нових ω -аміноацил і алкіл похідних 7-хлорхінолін-4-аміну виявлена антипротозойна активність проти чутливого штаму *NF54*, а також проти мультирезистентної *K1strain* малярійного плазмодію і проти трипаносоми *brucei rhodesiense*. У порівнянні з

хлорохіноліном, активність нових сполук була знижена значно менше в резистентному штамі [7].

У роботі [41] показана розробка 2-, 4-, 6- і / або 7-замішених похідних хіноліну та передбачена їх інгібуюча активність на основі дослідження QSAR; була показана відсутність токсичності та застосування їх в якості протипухлинних агентів.

Науковцями у роботі [8] було знайдено ряд легкодоступних похідних хіноліну, які можуть проявляти сильну антибактеріальну активність проти особового складу мультирезистентних грампозитивних бактеріальних штамів, особливо *Clostridium difficile*. Також ці молекули ефективні на моделі *in vivo* проти *C. difficile*.

Серед серії синтезованих нових похідних хіноліну була виявлена їх потенційна протипухлинна дія [9]. Результати синтезу показали, що 7-(4-фторбензилокси)-N-(2-(диметиламіно)-етил)-хінолін-4-амін є найбільш сильним антипроліферативним агентом проти людських пухлинних клітинних ліній.

У роботі [42] наведено результати досліджень щодо пошуку перспективних лікарських кандидатів проти ботулічних нейротоксинів, в сонові яких лежить 8-гідроксихінолін.

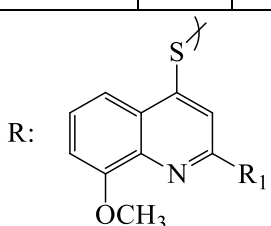
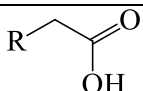
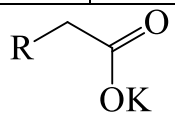
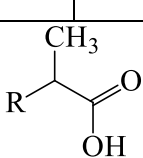
Отже, особливий інтерес привертають до себе S-карбоксіалкілтіопохідні хіноліну на предмет пошуку біологічно активних речовин з різним видами біологічної активності.

2 МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

2.1 Об'єкти та матеріали дослідження

Структури об'єктів дослідження наведені у табл. 2.1.

Таблиця 2.1 – Особливості будови та назви (8-метоксихінолін-4-ілтіо)карбонових кислот та їх калієвих солей

№ з/п	Структура сполуки та її назва	№ з/п	Структура сполуки та її назва
1	2	3	4
 <p>де: R₁ = CH₃ (для сполук 1-5), R₁ = C₆H₅ (для сполук 6-10)</p>			
			
1	2-((8-метокси-2-метилхінолін-4-іл)тіо)етанова кислота	6	2-((8-метокси-2-фенілхінолін-4-іл)тіо)етанова кислота
			
2	калієва сіль 2-((8-метокси-2-метилхінолін-4-іл)тіо)етанової кислоти	7	калієва сіль 2-((8-метокси-2-фенілхінолін-4-іл)тіо)етанової кислоти
			
3	2-((8-метокси-2-метилхінолін-4-іл)тіо)пропанова кислота	8	2-((8-метокси-2-фенілхінолін-4-іл)тіо)пропанова кислота

Продовження таблиці 2.1

1	2	3	4
			
4	3-((8-метокси-2-метилхінолін-4-іл)тіо)пропанова кислота	9	3-((8-метокси-2-фенілхінолін-4-іл)тіо)пропанова кислота
			
5	калієва сіль 3-((8-метокси-2-метилхінолін-4-іл)тіо)пропанової кислоти	10	калієва сіль 3-((8-метокси-2-фенілхінолін-4-іл)тіо)пропанової кислоти

2.2 Особливості комп'ютерного прогнозування біологічної активності

Для дослідження біологічної активності великої кількості вперше синтезованих хімічних сполук необхідне попереднє проведення комп'ютерного прогнозу можливих проявів біологічної дії сполук.

PASS-online програма надає можливість на ранніх етапах досліджень виділити з можливих сполук претендентів ті, які можуть проявляти бажані види біологічної активності та не викликати негативні побічні ефекти [43-48].

Фармакологічні ефекти і біохімічні механізми дії, з певними видами специфічної токсичності формують спектр біологічної активності речовини, що залежить тільки від її структури [43-48].

Молекулярна маса сполуки знаходиться в інтервалі від 50 а.е.м. до 1250 а.е.м.

Біологічна активність залежить від характеристик речовини, а саме: структури молекули, фізико-хімічних властивостей, біологічного об'єкту та способу дії.

Комп'ютерна система PASS ґрунтується на аналізі взаємозв'язків «структура – активність» в навчальній виборці, що містить інформацію про структуру та біологічну активність більш 300.000 органічних сполук [43-48].

У програмі PASS online біологічна активність представлена вірогідністю наявності активності – P_a та вірогідністю відсутності активності – P_i . Хімічна будова речовини може бути описана у вигляді дескрипторів.

У списку прогнозованих видів активності містяться фармакологічні ефекти та механізми дії, для них є розрахункові значення ймовірності $P_a > P_i$. Користувач може вибрати або $P_a > 0.3$, або $P_a > 0.7$, що буде представлено у вигляді списку видів біологічної активності.

Чим більше величина P_a і чим менше величина P_i , тим більше можливість виявити активність в біологічному експерименті. Відсоток адекватності прояву біологічної активності може складати 90% [43-48].

PASS Online забезпечує прогноз понад чотирьох тис. видів біологічної активності з середньою точністю 95%.

Прогнозування спектра біологічної активності сполук проведено за допомогою веб-ресурса *PASS online* [48].

Прогнозування токсичності сполук можливе за допомогою програми Quantitative Structure – Activity Relationships (QSAR), General Unrestricted Structure-Activity Relationships (GUSAR) in silico [49-51].

2.3 Якісний аналіз на вміст Сульфуру

У лужному середовищі під час нагрівання сульфуровмісної сполуки з натрій гідроксидом утворюється натрій сульфід, який при

взаємодії з плюмбум (II) ацетатом утворює чорний осад – плюмбум сульфід (рис. 2.1) [52].

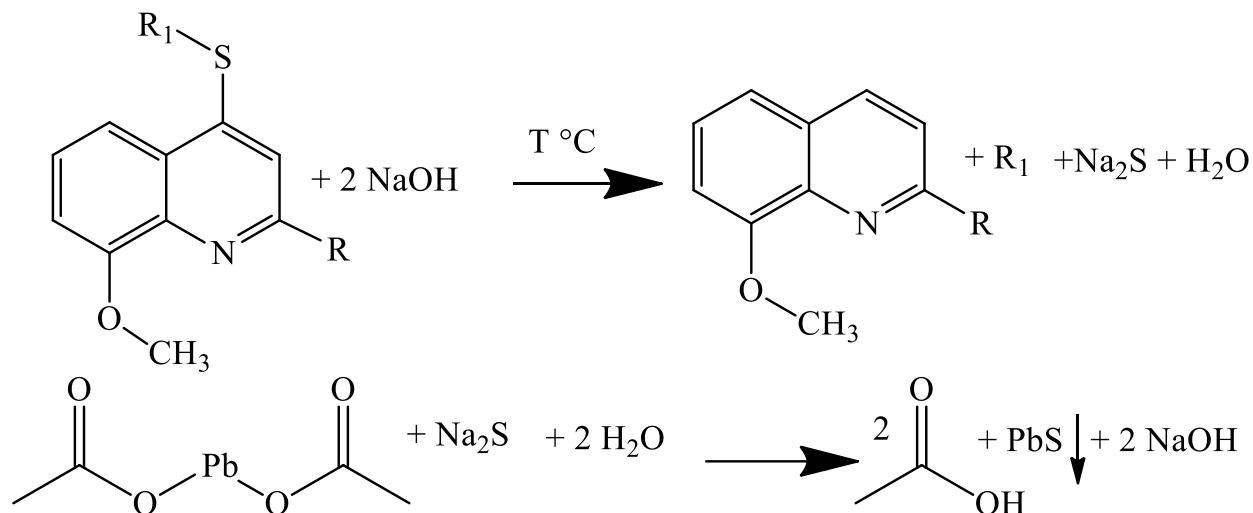


Рисунок 2.1 – Можливий механізм реакції Фоля, на наявність Сульфуру в структурі (8-метоксихінолін-4-ілтіо)карбонових кислот та їх похідних (R , R_1 – структура радикалів наведена у табл. 2.1)

2.4 ПМР-спектроскопія та розшифрування 1H ЯМР-спектрів

Найбільшого поширення в дослідженні органічних речовин має спектроскопія протонного магнітного резонансу (ПМР, 1H ЯМР) і ЯМР на ядрах ізотопу ^{13}C (ЯМР ^{13}C).

Основними характеристиками спектрів ЯМР є: хімічний зсув; мультиплетність; константа спінової взаємодії (КССВ); площа сигналу резонансу. Особливо варто виділити спектроскопію ЯМР на ядрах 1H -спектроскопію протонного магнітного резонансу. Через свої характеристики (спін, природний вміст, гіромагнітне відношення) ядро 1H є стандартом в спектроскопії ЯМР як з визначення чутливості, так і з калібрування приладів [53, 54].

Звичайний діапазон хімічних зсувів у протонному спектрі становить від 0 до 12 мільйонних часток (м.ч.).

В якості стандарту, тобто точки відліку шкали хімічних зсувів, в ЯМР прийнятий сигнал протонів тетраметилсилану (ТМС). Якщо немає індивідуальної речовини, то можна використовувати навіть невелику порцію силіконової олії. Її сигнал розташовується на 0,07 м.д.

Залежно від типу функціональної групи, до якої належать атоми ^1H , їх сигнали проявляються в різних областях спектру. Чим сильніше ядро екрановано від зовнішнього магнітного поля, тим у більш сильному полі (при меншому значенні величини хімічного зсуву) розташовується сигнал від нього. Ступінь екранування ядра в свою чергу залежить від електронної щільності на ядрі та від електронних ефектів сусідніх атомів і груп.

Якщо розглянути шкалу ПМР в цілому, то: в сильному полі (0,5-1 м.ч.) розташовуються сигнали метильних груп аліфатичних ланцюгів; далі (1-2 м.ч.) розташовуються метиленові групи аліфатиків; в області 2,1-2,3 метильні групи, приєднані до sp^2 -гібридизованих атомів Карбону; в районі 2,5-3 м.ч. проявляються сигнали алкінів. Так само там можна очікувати метильні і метиленові групи, приєднані до атому Нітрогену; область 3,5-5,0 м.ч. займають метильні і метиленові групи, приєднані до атому Оксигену; в області 4,5-8 м.ч. розташовуються сигнали протонів при подвійному зв'язку; при цьому варто виділити окремо піддіапазон 6,5-8 м.д., характерний для ароматичних сполук; в районі 9-10 м.ч. зазвичай розташовуються сигнали альдегідних протонів.

Важливою характеристикою магнітної системи, що визначає вид спектра, є константи спін-спінової взаємодії між ядрами ^1H в протонних спектрах змінюється в межах від 0 і до 25 Гц і залежить від багатьох параметрів: електронних ефектів замісників; торсіонного кута Н-С-С-Н; взаємовіддаленості взаємодіючих ядер.

На основі даних про КССВ можна отримати інформацію не тільки про мультиплетність сигналів, але й встановити геометрію і конформацію молекул [53, 54].

2.5 Дослідження гострої токсичності

Дослідження та оцінка гострої токсичності (8-метоксихінолін-4-ілтіо)карбонових кислот та їх похідних проводили на інтактних дорослих двостатевих мишах вагою 16-20 г ($n = 2$ на одну речовину). Тварини обох статей утримувались на стандартному раціоні харчування.

Сполуки розчиняли у фізіологічному розчині або стабілізували твіном-80 у вигляді 3-5%-ої водної суспензії.

(8-метоксихінолін-4-ілтіо)карбонові кислоти та їх похідні вводили внутрішньочеревно. Кількість фізіологічного розчину або твін-80 у контрольній групі тварин мала становити у тій же кількості, що і в основній групі. Спостереження проводилось впродовж 14 днів після одноразового введення речовин.

Протягом цього часу спостерігали та фіксували наступні зміни: поведінка тварин; стан їх шкіри та слизових оболонок; нервовою збудливістю; кількістю живих і загиблих тварин.

Визначення середньої летальної дози LD_{50} проводили за методом Прозоровського [55, 56].

Досліди із використанням експериментальних тварин проводились із дотриманням усіх правил та настанов визначених у розділах та положеннях Закону України «Про захист тварин від жорстокого поводження» (із змінами, внесеними згідно із Законами №1759-VI (1759-17) від 15.12.2009, ВВР, 2010, №9, ст. 76, № 5456-VI (5456-17) від 16.10.2012, ВВР, 2013, №46, ст. 640,

№5456-VI від 16.10.2012, №5459-VI (5459-17) від 16.10.2012, ВВР, 2013, №48, ст. 682, № 406-VII (406-18) від 04.07.2013, ВВР, 2014, №20-21, ст. 712, №1193-VII (1193-18) від 09.04.2014, ВВР, 2014, №23, ст. 873), які стосуються використання тварин в наукових цілях.

2.6 Дослідження цитотоксичності

Цитотоксичність сполук вивчали у кореновому тесті на паростках огірків сорту «Конкурент» (р. *Cucumis* sp.) [57, 58].

Розчини сполук, використовували, в концентрації 1, 5, 20, 100, 500 мкг/мл; додавали по 10 мл розчину у чашки Петрі, в яких було по 20 насінин огірків

Використовували по три повторюваності для кожної концентрації та контрольного експерименту (дистильована вода).

Чашки з насінням витримували при 30 °С у темряві впродовж 72 год., після чого вимірювали довжину гіпокотіля, довжину головного кореня, довжину зони росту бічних коренів та кількість бічних коренів. Цитотоксичність сполук оцінювали за зменшенням зазначених параметрів в експерименті в порівнянні з контролем – дистильованою водою [57, 58].

2.7 Дослідження антирадикальної активності на моделі аутоокиснення адреналіну

Дослідження антирадикальної активності синтезованих сполук проводились на моделі аутоокиснення адреналіну (рис. 2.2) [59].

Використовували 0,1%-ий розчин адреналіну, 0,2 М бікарбонатний буфер рН = 10,65. Розчини готували на бідистильованій воді.

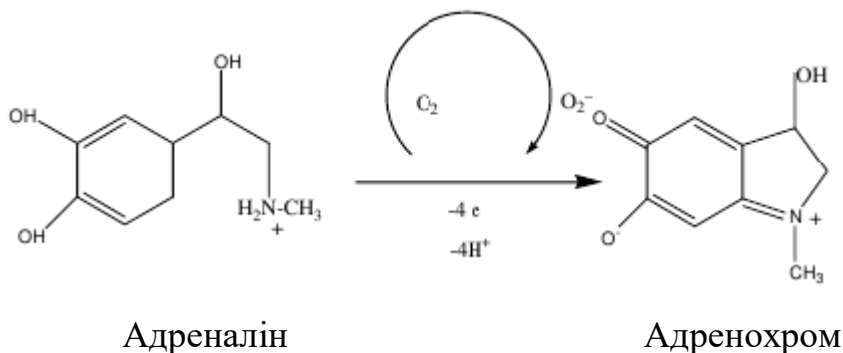


Рисунок 2.2 – Реакція аутоокислення адреналіну в адренохром

За допомогою спектрофотометра (СФ-46) реєстрували величину оптичної щільності розчині.

Контрольні (бікарбонатний буфер + 0,1%-ий розчин адреналіну) та досліджені проби (бікарбонатний буфер + 0,1%-ий розчин адреналіну + розчин речовини) мали ставитись в однакових умовах та в один і той же день.

В розчині концентрація речовини складала 25, 5 мкмоль/л. Додавали 0,1 мл 0,1%-ого розчину адреналіну до 2 мл бікарбонатного буфера (рН = 10,65). Отриману суміш швидко перемішували, поміщали в спектрофотометр СФ-46 та вимірювали величину оптичної щільності при $\lambda = 347$ нм через кожні 15 с упродовж 3-5 хв. [59]. Як еталон порівняння використовували L-ацетилцистеїн (рис. 2.3).

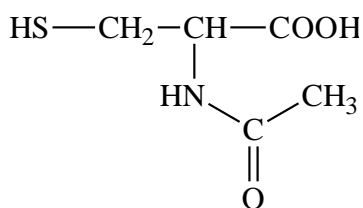


Рисунок 2.3 – Структура L-ацетилцистеїну

За процентом інгібування робили висновок щодо величини антирадикальної активності (8-метоксихінолін-4-ілтіо)карбонових кислот та їх похідних.

Процент інгібування обчислювали за формулою 2.1:

$$\% = 1 - \frac{\Delta D_{\text{дослід}}}{\Delta D_{\text{контроль}}} \cdot 100\% \quad (2.1)$$

де: $\Delta D_{\text{д}}$ і $\Delta D_{\text{к}}$ – різниця оптичної щільності швидкості реакції аутоокиснення адреналіну в присутності (дослід) та у відсутності сполуки (контроль), відповідно

2.8 Статистична обробка даних

Статистичну обробку отриманих результатів біологічних дослідів проводили шляхом визначення середньо арифметичного (M) та похибки середньо квадратичного відхилення досліджених величин. Як критерій істотності відмінності показників, що вимірювались, використовували критерій Ст'юдента (t). Відмінності оцінювали, як статистично достовірні, в випадках, коли ймовірність випадковості в відмінності між показниками не перевищувало 0,05.

При проведенні статистичної обробки використовували формули і позначки згідно і пакет комп'ютерних програм «Biostat», SPSS і MS Excell [60, 61].

Основним показником, що характеризує сукупність за величиною ознаки, яка вивчається, є середня арифметична (X). Прямий спосіб її обчислення полягає в складанні усіх варіант ($X_1 + X_2 + \dots + X_N$) з наступним діленням суми на число варіант сукупності (N) (формула 2.2):

$$\bar{x} = \frac{\sum x_i}{n} \quad (2.2)$$

де $\sum x_i$ – сума варіант, N – число варіант у виборці

Далі підраховували відхилення кожного з отриманих результатів від середньої арифметичної $x_i - \bar{x}$, $(x_i - \bar{x})^2$, після чого розраховували середнє квадратичне відхилення за формулою 2.3:

$$S = \sqrt{\frac{\sum (x_s - \bar{x})^2}{n-1}} \quad (2.3)$$

Потім знаходили величину середньої помилки ($S\bar{x}$), яка прямо пропорційна середньому квадратичному відхиленню та обернено пропорційна числу проведених досліджень за формулою 2.4:

$$S\bar{x} = \frac{S}{\sqrt{n-1}} \quad (2.4)$$

Для оцінки відмінностей між двома вибірками використовували непараметричний статистичний U-критерій Манна-Уїтні, який дозволяє виявити різниці в значенні параметру між малими вибірками за формулою 2.5:

$$U = n_1 \times n_2 + \frac{n_x \times (n_x + 1)}{2} - T_x, \quad (2.5)$$

де: n_1 – кількість одиниць у першій вибірці;

n_2 – кількість одиниць у другій вибірці;

T_x – більша з двох рангових сум, відповідна до вибірки з n_x одиниць

3 ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНА ЧАСТИНА

3.1 Результати комп'ютерного прогнозування біологічної активності та QSAR-аналізу гострої токсичності (8-метоксихінолін-4-ілтіо)карбонових кислот

Нами проведено віртуальний скринінг прояву біологічних активностей для (8-метоксихінолін-4-ілтіо)карбонових кислот.

Результати віртуального скринінгу для (8-метокси-2-метил(феніл)хінолін-4-ілтіо)карбонових кислот (сполука 1 – 2-((8-метокси-2-метилхінолін-4-іл)тіо) етанова кислота; сполука 3 – 2-((8-метокси-2-метилхінолін-4-іл)тіо) пропанова кислота; сполука 4 – 3-((8-метокси-2-метилхінолін-4-іл)тіо) пропанова кислота; сполука 6 – 2-((8-метокси-2-фенілхінолін-4-іл)тіо) етанова кислота; сполука 8 – 2-((8-метокси-2-фенілхінолін-4-іл)тіо) пропанова кислота; сполука 9 – 3-((8-метокси-2-фенілхінолін-4-іл)тіо) пропанова кислота) наведено на рис. 3.1.

Досліджені сполуки 1, 3, 4, 6, 8, 9 можуть виступати в ролі інгібітору акцептору глюконат-2-дегідрогенази; антисеборейну активність можуть проявляти сполука 1, 6; сполуки 4 та 9 виступають також як слизисто-мембранний протектор.

Сполука 4 може проявити противиразкову активність. Сполука 6 може проявити себе як інгібітор 2-гідроксихінолін-8-монооксигенази та інгібітор аспульвінон диметилалілтрансферази (рис. 3.1; вірогідність прояву цих видів активності складає $P_a > 0,7$).

Прояв тої чи іншої активності або дії залежить від особливості будови структур.

Дані комп'ютерного прогнозу свідчать, про перспективність пошуку серед наведених похідних хіноліну біорегуляторів, які можуть проявляти достатню кількість видів активності.

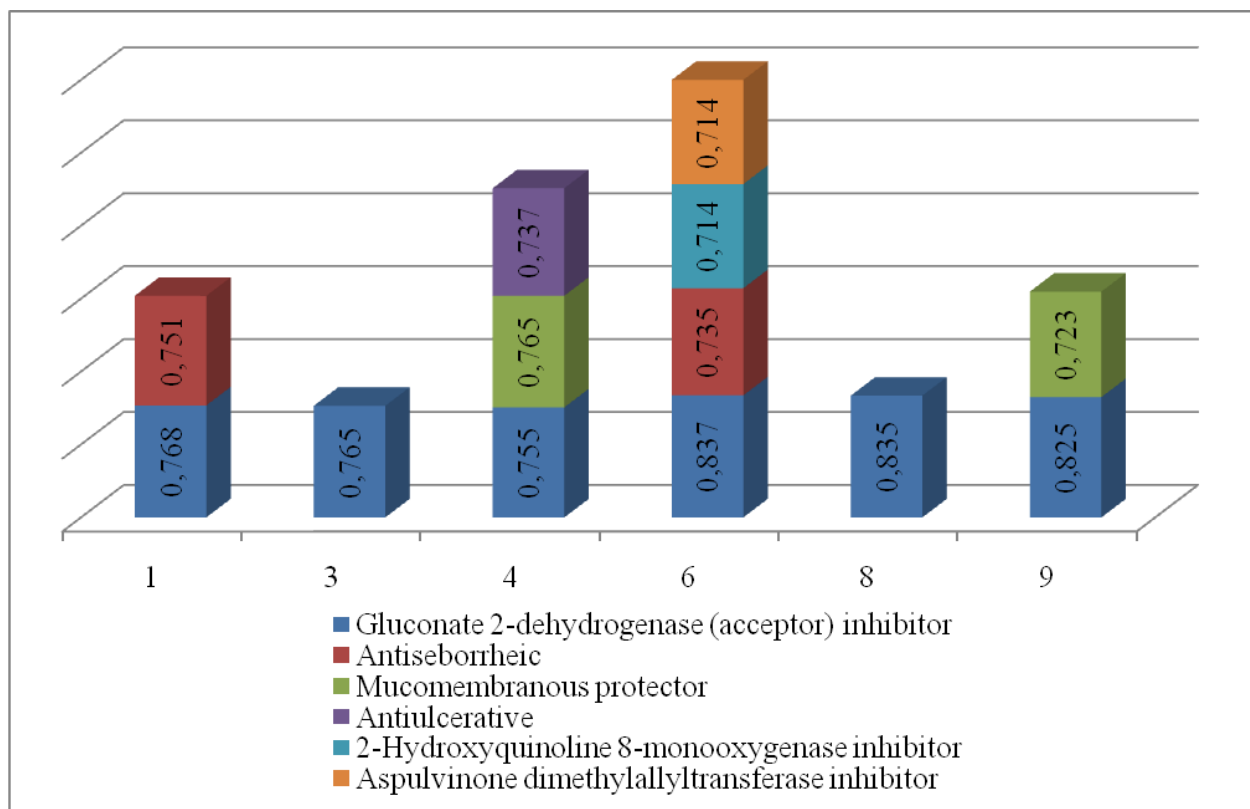


Рисунок 3.1 – Прогнозована біологічна активність (8-метокси-2-метил(феніл)хінолін-4-ілтію)карбонових кислот ($P_a > 0,7$)

Підбір потенційно перспективних речовин на ранніх стадіях дослідження та можливість протестувати сполуки на прояв тієї чи іншої властивості може здійснюватися на основі закономірностей «структура – активність – токсичність».

Платформою раціонального дизайну молекул спрямованої біологічної дії є моделі QSAR, що можуть спрямувати дослідження за новими напрямками та є необхідним у вирішенні проблеми прогнозування активності та токсичності хімічних сполук.

Використовуючи безкоштовну доступну веб-сторінку (<http://www.way2drug.com/gusar/acutoxpredict.html>), ми провели моделювання гострої токсичності (8-метокси-2-метил(феніл)хінолін-4-ілтію)карбонових кислот та їх похідних для щурів (QSAR-аналіз), за рахунок програмного забезпечення GUSAR (табл. 3.1).

Таблиця 3.1 – Гостра токсичність сполук (для щурів), що прогнозується за допомогою GUSAR

№ спо- луки	IP ¹ LD ₅₀ (мг / кг)	IV ² LD ₅₀ (мг / кг)	Oral ³ LD ₅₀ (мг / кг)	SC ⁴ LD ₅₀ (мг / кг)
1	2	3	4	5
1	336,700 in AD ⁵	303,300 in AD	1122,000 in AD	1269,000 in AD
	Class 4 ⁶ in AD	Class 5 ⁶ in AD	Class 4 in AD	Class 5 in AD
2	382,300 in AD	245,900 in AD	1628,000 out of AD ⁷	1670,000 in AD
	Class 4 in AD	Class 4 in AD	Class 4 out of AD	Class 5 in AD
3	266,500 in AD	322,200 in AD	1048,000 out of AD	1346,000 in AD
	Class 4 in AD	Class 5 in AD	Class 4 out of AD	Class 5 in AD
4	306,400 in AD	360,300 in AD	793,400 in AD	704,800 in AD
	Class 4 in AD	Class 5 in AD	Class 4 in AD	Class 4 in AD
5	337,300 in AD	287,400 in AD	1123,000 in AD	1557,000 in AD
	Class 4 in AD	Class 4 in AD	Class 4 in AD	Class 5 in AD
6	505,400 in AD	252,400 in AD	1592,000 in AD	1763,000 in AD
	Class 5 in AD	Class 4 in AD	Class 4 in AD	Class 5 in AD
7	505,100 in AD	158,100 in AD	2167,000 in AD	1590,000 out of AD
	Class 5 in AD	Class 4 in AD	Class 5 in AD	Class 5 out of AD
8	544,400 in AD	209,000 in AD	1431,000 in AD	1950,000 in AD
	Class 5 in AD	Class 4 in AD	Class 4 in AD	Class 5 in AD
9	371,600 in AD	379,200 in AD	1369,000 in AD	1185,000 in AD
	Class 4 in AD	Class 5 in AD	Class 4 in AD	Class 5 in AD
10	588,400 in AD	259,700 in AD	1908,000 in AD	2064,000 in AD
	Class 5 in AD	Class 4 in AD	Class 4 in AD	Class 5 in AD

Примітки: 1. IP (Intraperitoneal route of administration) – внутрішньочеревний шлях введення; 2. IV (Intravenous route of administration) – внутрішньовенний шлях введення; 3. Oral (Oral route of administration) – пероральний шлях введення; 4. SC (Subcutaneous route of administration) – підшкірний шлях введення; 5. in AD – сполука потрапляє в область застосування моделей; 6. Class 4, 5 – класифікація гострої токсичності гризунів; 7. out of AD – сполука не потрапляє в область застосування моделей

Діапазон показників внутрішньочеревного шляху введення сполук щурам (IP – Intraperitoneal route of administration) потрапляє в область застосування моделей та залежить від особливостей будови речовин (табл. 3.1).

Наприклад, для 2-((8-метокси-2-метилхінолін-4-іл)тіо) етанової кислоти (сполука 1) показник IP LD₅₀ дорівнює 336,700 мг/кг та для 2-((8-метокси-2-фенілхінолін-4-іл)тіо) етанової кислоти (сполука 6) – 505,400 мг/кг (табл. 3.1), тобто спостерігається збільшення показника IP LD₅₀.

Для 2-((8-метокси-2-метилхінолін-4-іл)тіо)пропанової кислоти (сполука 3): IP LD₅₀ 266,500 мг/кг, тобто в порівнянні зі сполукою 1 бачимо значне зниження показника; але в порівнянні зі сполукою 8 (2-((8-метокси-2-фенілхінолін-4-іл)тіо)пропанова кислота) – збільшення показника IP LD₅₀ – 544,400 мг/кг (табл. 3.1).

Значення IP LD₅₀ сполуки 4 ((3-((8-метокси-2-метилхінолін-4-іл)тіо)пропанова кислота) в порівнянні зі сполукою 1 також потрапляє в область застосування моделей, але має менший показник IP LD₅₀ 306,400 мг/кг, порівнюючи з 336,700 мг/кг, але яке залежить від особливостей будови сполук.

Діапазон значень LD₅₀ (мг/кг) внутрішньочеревного, перорального, підшкірного шляху введення для об'єктів дослідження лежить в області застосування моделей, виключенням є пероральний шлях введення (Oral LD₅₀) для сполуки 2, сполуки 3; підшкірний шлях введення (SC LD₅₀) для сполуки 7.

GUSAR аналіз показав, що сполуки малотоксичні (клас 4) та практично нетоксичні (клас 5) (табл. 3.1).

3.2 Результати якісного аналізу; розшифрування теоретичних та експериментальних ^1H ЯМР-спектрів синтезованих сполук

Для всіх сполук провели якісну реакцію: на Сульфур; в результаті утворився осад чорного кольору – плюмбум сульфід.

Реакції позитивні (механізм реакції наведено в розділі 2, підрозділі 2.3).

Структури (8-метокси-2-метил(феніл)хінолін-4-ілтію)карбонових кислот підтверджені ^1H ЯМР-спектрами.

За допомогою програмного забезпечення ChemDraw Ultra 12.0 теоретично побудовано ЯМР ^1H -спектр для (8-метокси-2-метил(феніл)хінолін-4-ілтію)карбонових кислот (рис. 3.2-3.7).

Виявлено сигнал хінолінового ядра (7,06-7,66 м.ч.), 2- CH_3 (2,51 м.ч.), 2- C_6H_5 (7,49-8,33 м.ч.), 8- OCH_3 (4,07 м.ч.), 4- SCH_2 (3,19-4,13 м.ч.), -OH (12,17-12,84 м.ч.).

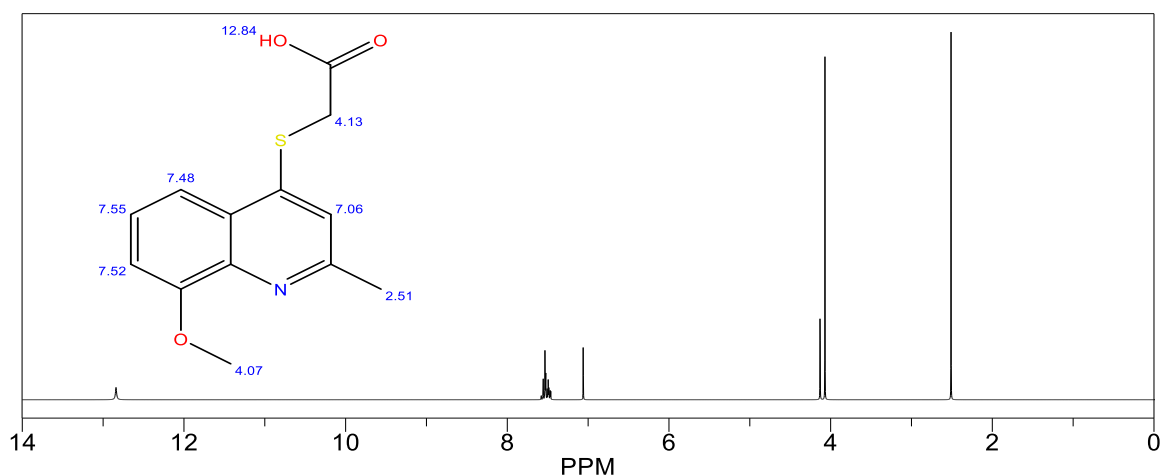


Рисунок 3.2 – Теоретичний ^1H ЯМР-спектр 2-((8-метокси-2-метилхінолін-4-ілтію) етанової кислоти (сполука 1)

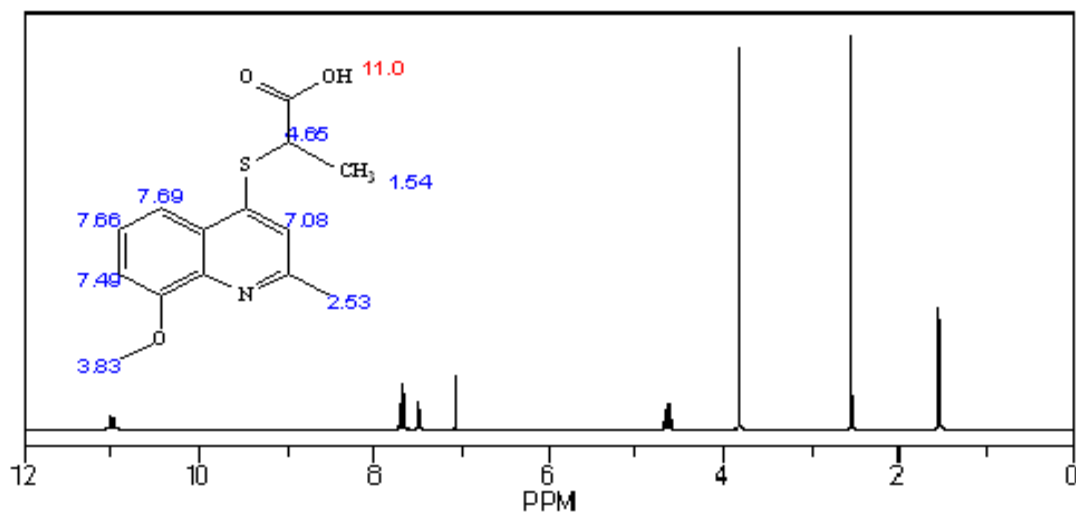


Рисунок 3.3 – Теоретичний ^1H ЯМР-спектр 2-((8-метокси-2-метилхінолін-4-іл)тіо) пропанової кислоти (сполука 3)

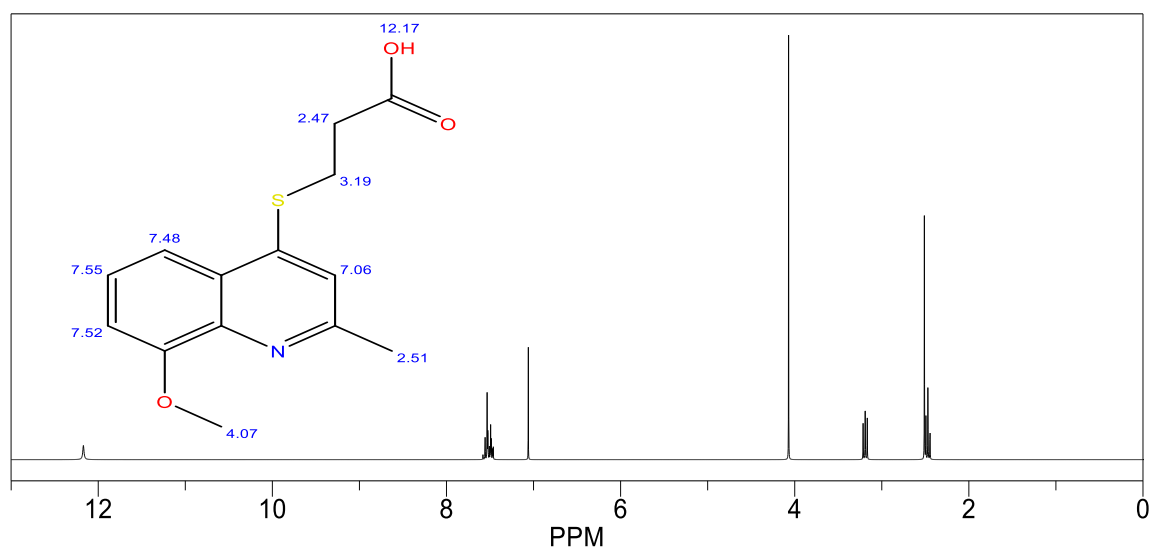


Рисунок 3.4 – Теоретичний ^1H ЯМР-спектр 3-((8-метокси-2-метилхінолін-4-іл)тіо) пропанової кислоти (сполука 4)

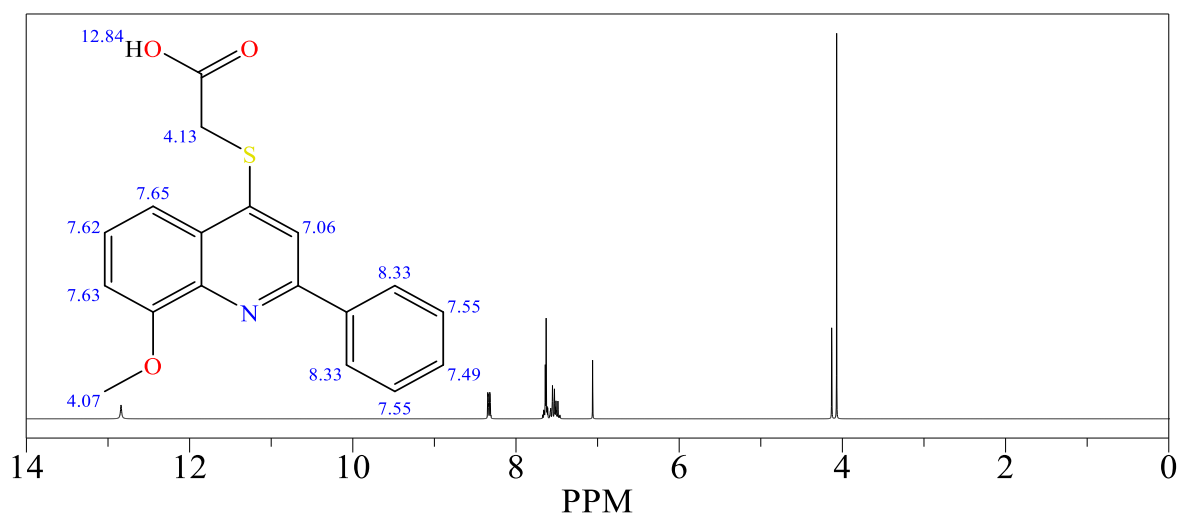


Рисунок 3.5 – Теоретичний ^1H ЯМР-спектр 2-((8-метокси-2-фенілхінолін-4-іл)тіо) етанової кислоти (сполука 6)

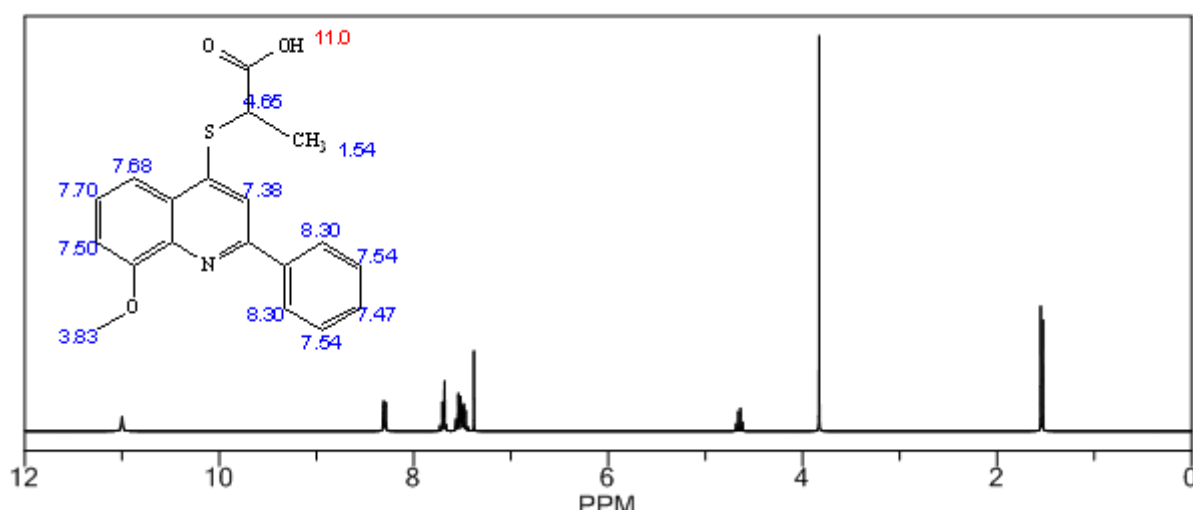


Рисунок 3.6 – Теоретичний ^1H ЯМР-спектр 2-((8-метокси-2-фенілхінолін-4-іл)тіо) пропанової кислоти (сполука 8)

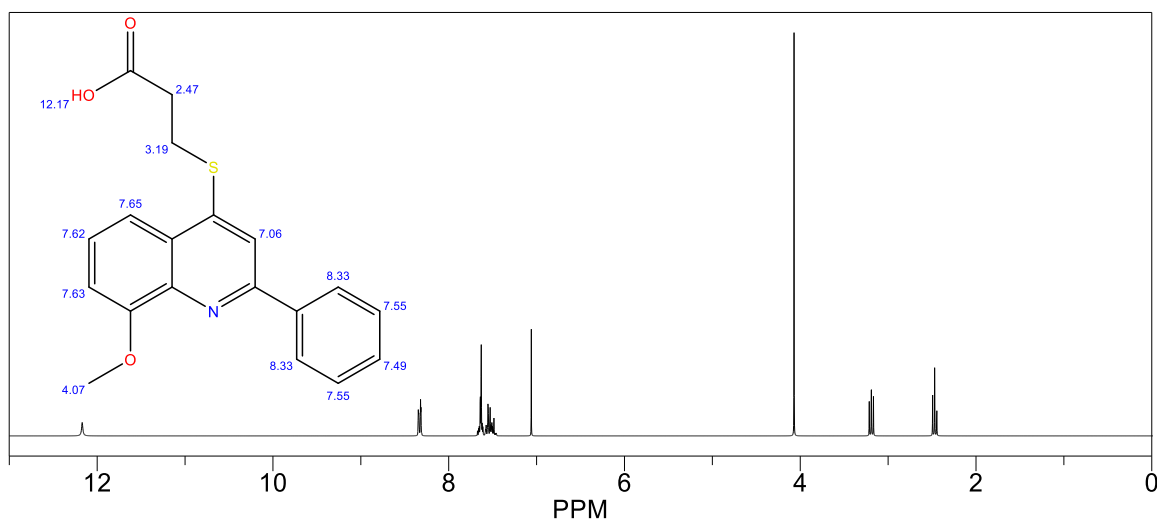


Рисунок 3.7 – Теоретичний ¹H ЯМР-спектр 3-((8-метокси-2-фенілхінолін-4-іл)тіо) пропанова кислота (сполука 9)

Експериментально визначено ¹H ЯМР-спектр, який знятий на приладі «Bruker AMX 400» (400 МГц) у розчині DMSO-d₆, внутрішній стандарт – TMS (тетраметилсилан).

У ¹H ЯМР-спектрах синтезованих сполук виявлено (рис. 3.8-3.9):

- а) складний мультиплет хінолінового ядра (7,05-8,05 м.ч.);
- б) сигнали протонів -CH₃ та -C₆H₅ в другому положенні хінолінового ядра (2,50-2,89 м.ч та 7,50-8,15 м.ч. відповідно);
- в) сигнали протонів групи O-CH₃ в восьмому положенні хінолінового ядра (3,90-4,41 м.ч.);
- г) сигнали протонів -SCH₂ в четвертому положенні хінолінового ядра (3,58-4,55 м.ч.).

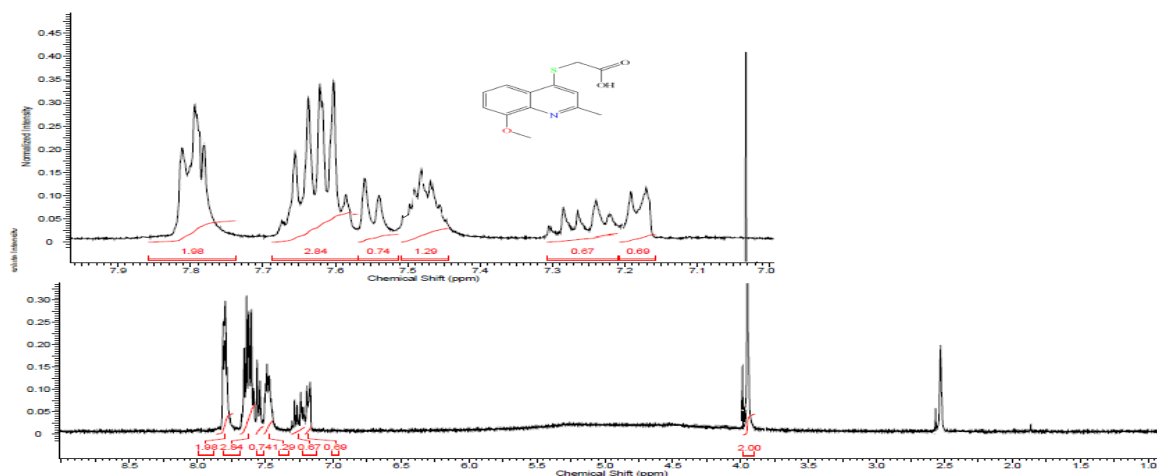


Рисунок 3.8 – Експериментальний ^1H ЯМР-спектр сполуки 1 (-OCH₃ – 3,95 м.ч.; хінолін – 7,25-7,78 м.ч.; -CH₃ – 2,5 м.ч.)

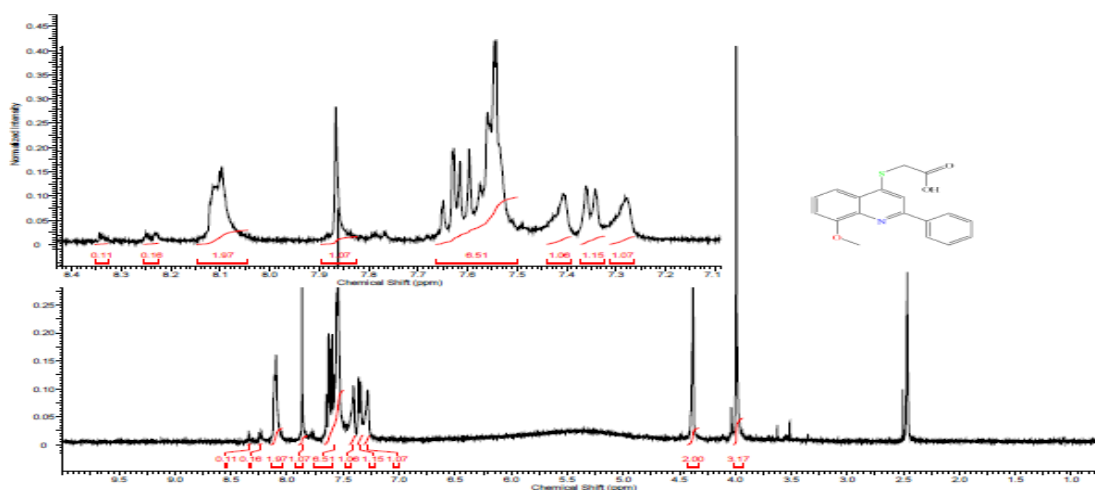


Рисунок 3.9 – Експериментальний ^1H ЯМР-спектр сполуки 6 (-OCH₃ – 4,0 м.ч.; хінолін – 7,28-7,54 м.ч.; феніл – 7,50-7,67 м.ч.)

3.3 Результати визначення гострої токсичності

Для вивчення біологічної активності (8-метокси-2-метил(феніл)хінолін-4-ілтію)карбонових кислот та їх калієвих солей на види біологічної дії, які моделюються на моделях *in vitro*, на рослинах, на експериментальних тваринах,

виникає необхідність дослідити їхню гостру токсичність – середня летальна доза – ЛД₅₀ (мг/кг).

У результаті проведених експериментальних досліджень вивчено гостру токсичність деяких (8-метокси-2-метил(феніл)хінолін-4-ілтіо)карбонових кислот та їх калієвих солей (табл. 3.2).

Таблиця 3.2 – Гостра токсичність деяких (8-метокси-2-метил(феніл)хінолін-4-ілтіо)карбонових кислот та їх калієвих солей (n = 2, p < 0,05)

№№ сполук	ЛД ₅₀ , мг/кг	№№ сполук	ЛД ₅₀ , мг/кг
1	2	3	4
1	900±108	5	1131±136
2	898±71	6	898±71
3	969±153	9	832±81
4	969±153	–	–

ЛД₅₀ вивчених сполук знаходиться в межах від 898±71 мг/кг до 1131±136 мг/кг, що дозволяє їх віднести до мало- та нетоксичних сполук за класифікацією Сидорова.

Найбільшу токсичність серед вивчених сполук має сполука 9 (3-((8-метокси-2-фенілхінолін-4-іл)тіо)пропанова кислота). Її ЛД₅₀ становить 832±81 мг/кг (табл. 3.2).

Гостра токсичність 2-((8-метокси-2-метилхінолін-4-іл)тіо)етанової кислоти (сполука 1) становить 900±108 мг/кг; у калієвої солі 2-((8-метокси-2-метилхінолін-4-іл)тіо)етанової кислоти (сполука 2) збільшується показник гострої токсичності та лежить на рівні 898±71 мг/кг (табл. 3.2).

У сполуки 3 (2-((8-метокси-2-метилхінолін-4-іл)тіо)пропанова кислота) та у сполуки 4 (3-((8-метокси-2-метилхінолін-4-іл)тіо)пропанова кислота) ЛД₅₀ однакове 969±153 мг/кг, тобто цей показник не залежить від залишку карбонової кислоти. Калієва сіль 3-((8-метокси-2-метилхінолін-4-іл)тіо)

пропанової кислоти має значення $LD_{50} = 1131 \pm 136$ мг/кг, що значно менше, ніж у сполуки 4.

Наявність фенільного радикалу у 2-му положенні хінолінового циклу впливає на зниження показника LD_{50} (сполука 6 – 2-((8-метокси-2-фенілхінолін-4-іл)тіо)етанова кислота та сполука 9 – 3-((8-метокси-2-фенілхінолін-4-іл)тіо) пропанова кислота) в порівнянні зі сполуками 1 та 4 відповідно (табл. 3.2), але це впливає на прояв більшої токсичності сполук.

Таким чином, середня летальна доза – LD_{50} – (8-метокси-2-метил(феніл)хінолін-4-ілтіо)карбонових кислот та їх калієвих солей, яка залежить від природи карбонового ланцюга у 4-му положенні хінолінового циклу, наявності метильної та фенільної групи у 2-му положенні.

3.4 Результати визначення цитотоксичності (рістстимулюючої активності)

Найбільшим актуальним питанням в аграрній промисловості є пошук засобів та регуляторів росту, які впливають ріст цінної частини сільськогосподарських культур.

Застосування рістрегулюючих синтетичних речовин можливий за оптимальної концентрації робочого розчину препарату, так як біологічно активні речовини у низьких дозах можуть працюють як стимулятори, а у високих дозах – як інгібітори, так і навпаки.

Для (8-метокси-2-метил(феніл)хінолін-4-ілтіо)карбонових кислот та їх калієвих солей була визначена цитотоксичність (рістстимулююча активність) для пророщування насіння огірків р. *Cucumis sp.*

Результати рістстимулюючої активності для сполук наведені на рис. 3.10-3.13 (графіки залежності вимірюваних показників від концентрації речовини; контроль (вода) взято за нуль).

Представлені похідні хіноліну проявляють рістстимулюючу активність при різних концентраціях сполук, яка впливає на довжину гіпокотилля, головного кореня та зону росту бічних коренів, на кількість бічних коренів через 3 доби пророщування насіння огірків р. *Cucumis sp.*

На рис. 3.10 наведено вплив калієвої солі (8-метокси-2-метилхінолін-4-іл)тію) етанової кислоти (сполука 2); при концентрації 20 мкг/мл речовини спостерігається найбільший відсоток впливу на довжину гіпокотиллю та при концентрації 500 мкг/мл найбільший відсоток впливу на довжину головного кореня. При інших концентраціях спостерігається пригнічення розвитку всіх показників (рис. 3.10).

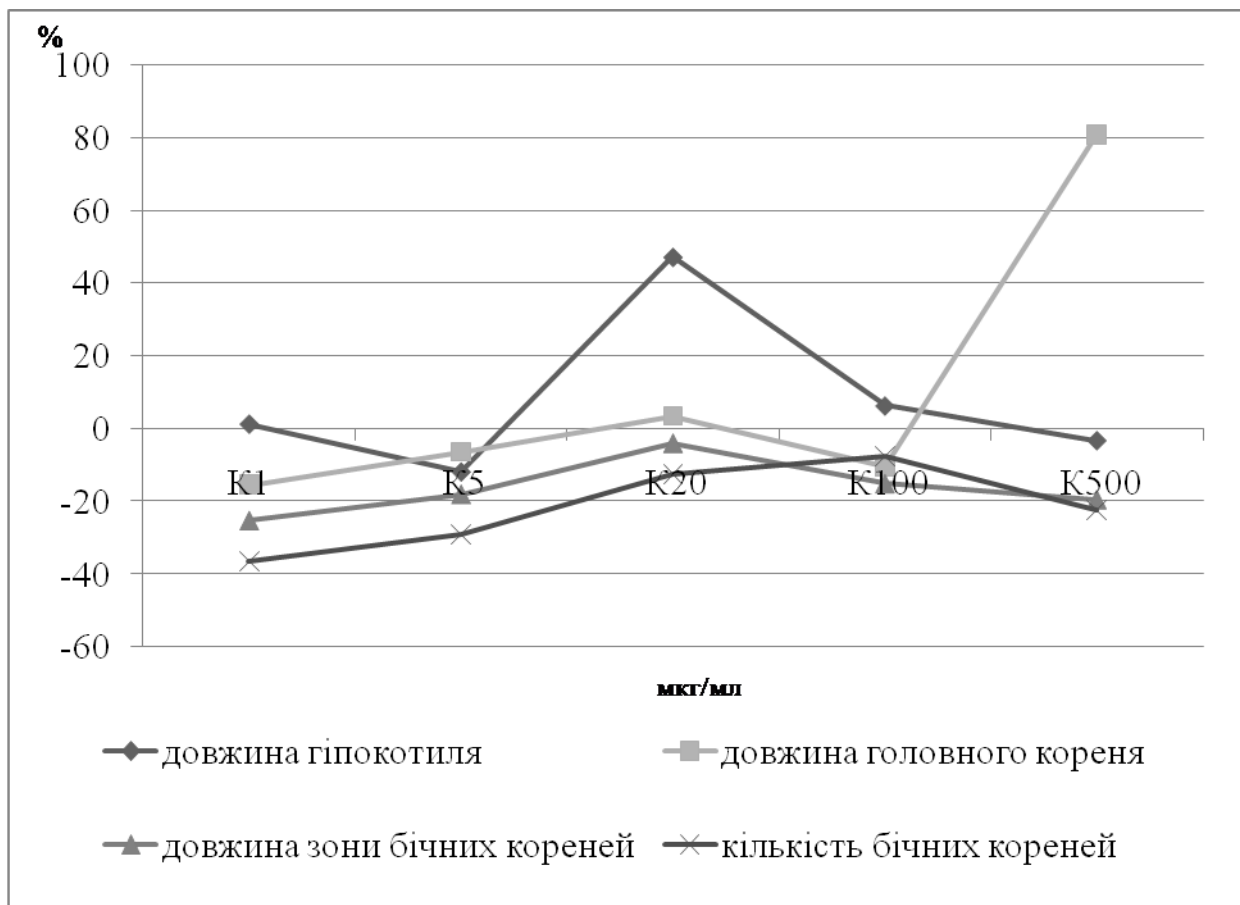


Рисунок 3.10 – Вплив калієвої солі (8-метокси-2-метилхінолін-4-іл)тію) етанової кислоти на поділ та ріст клітин паростків р. *Cucumis sp.* (сполука 2)

Вплив (8-метокси-2-метилхінолін-4-іл)тію) пропанової кислоти на поділ та ріст клітин паростків р. *Cucumis sp.* (сполука 4) має тенденцію ріст стимулюючої активності має майже при всіх концентраціях (рис. 3.11).

Достатньо високий відсоток впливу спостерігається при такій концентрації як 20 мкг/мл та впливає на довжину гіпокотилу та довжину зони бічних коренів (рис. 3.11).

Як бачимо з рис. 3.11 високі концентрації пригнічують ріст паростків огірків р. *Cucumis sp.*

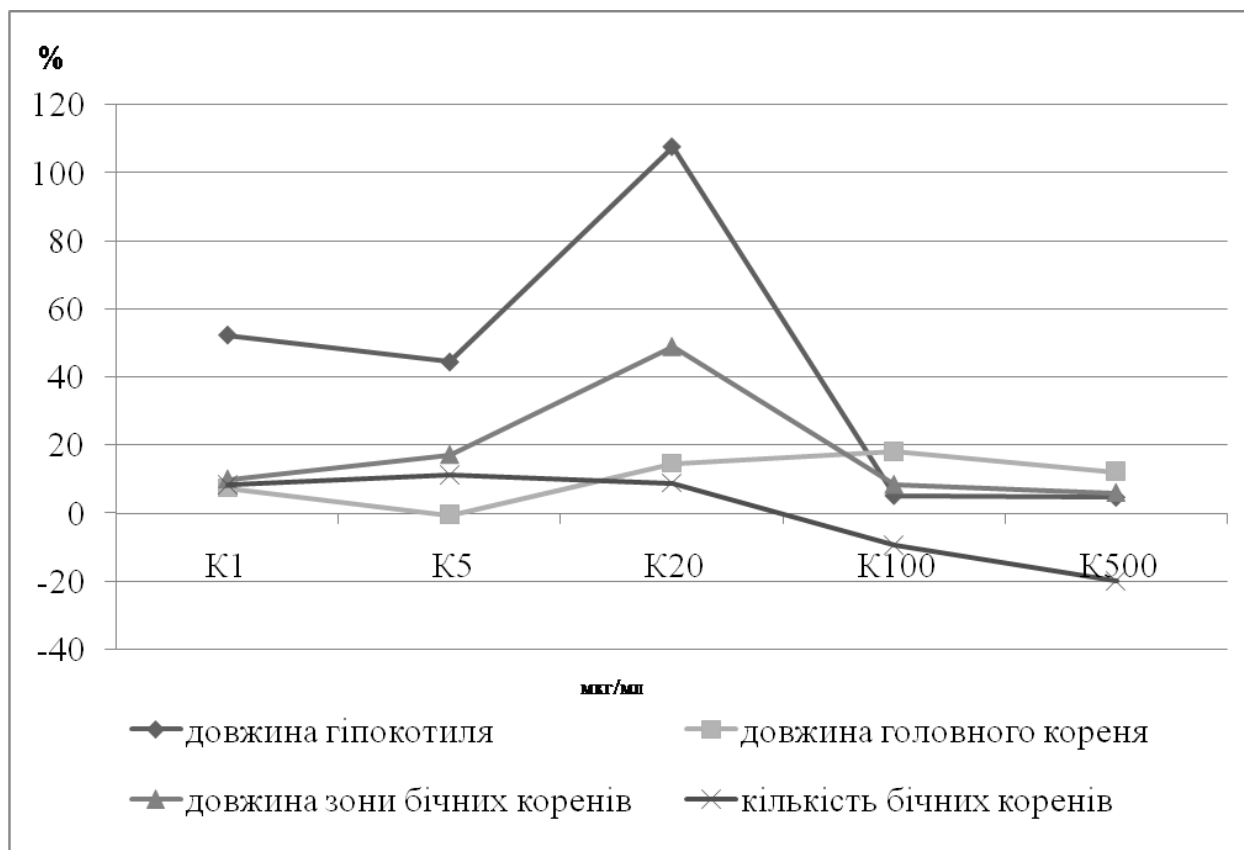


Рисунок 3.11 – Вплив 2-(8-метокси-2-метилхінолін-4-іл)тію пропанової кислоти на поділ та ріст клітин паростків р. *Cucumis sp.* (сполука 4)

Сполука 5 (калієва сіль 3-((8-метокси-2-метилхінолін-4-іл)тію) пропанової кислоти) при концентрації 100 мкг/мл впливає на збільшення всіх показників на 15-42 % в порівнянні з контролем та іншими концентраціями речовини, а саме: довжина гіпокотилу та довжина зони бічних коренів; довжина головного кореня та кількість бічних коренів (рис. 3.12). Пригнчення всіх показників спотергається лише при концентраціях 1 мкг/мл та 5 мкг/мл (рис. 3.12).

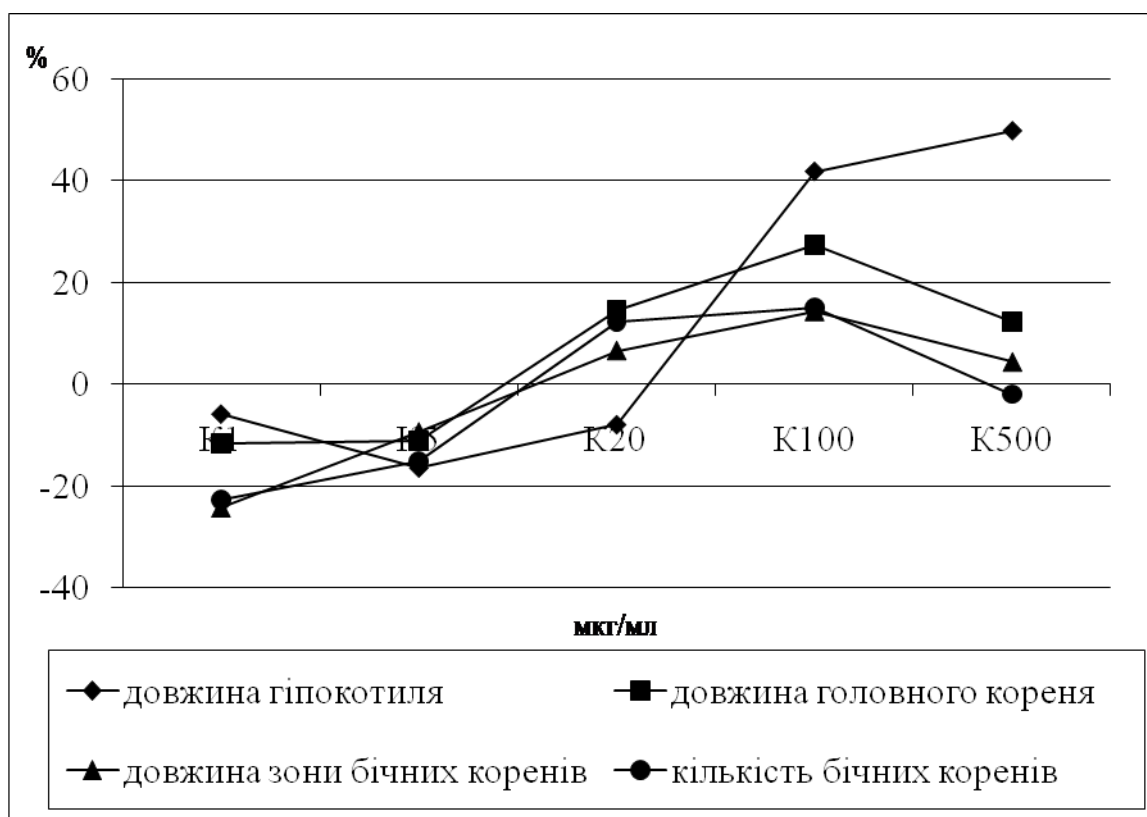


Рисунок 3.12 – Вплив калієвої солі 3-((8-метокси-2-метилхінолін-4-іл)тіо) пропанової кислоти на поділ та ріст клітин паростків р. *Cucumis sp.* (сполука 5)

Сполука 9 – 2-(8-метокси-2-фенілхінолін-4-іл)тіо) пропанова кислота в порівнянні з сполукою 4 має найбільший вплив на всі показники росту насіння огірків при концентрації 20 мкг/мл (рис. 3.13 та рис. 3.11 відповідно), наявність фенільного радикалу у 2-му положенні хінолінового циклу зменшує відсоток росту довжини гіпокотилля та складає всього 28% довжини головного кореня 25%; тобто значно нижчі показники, ніж у сполуки 4.

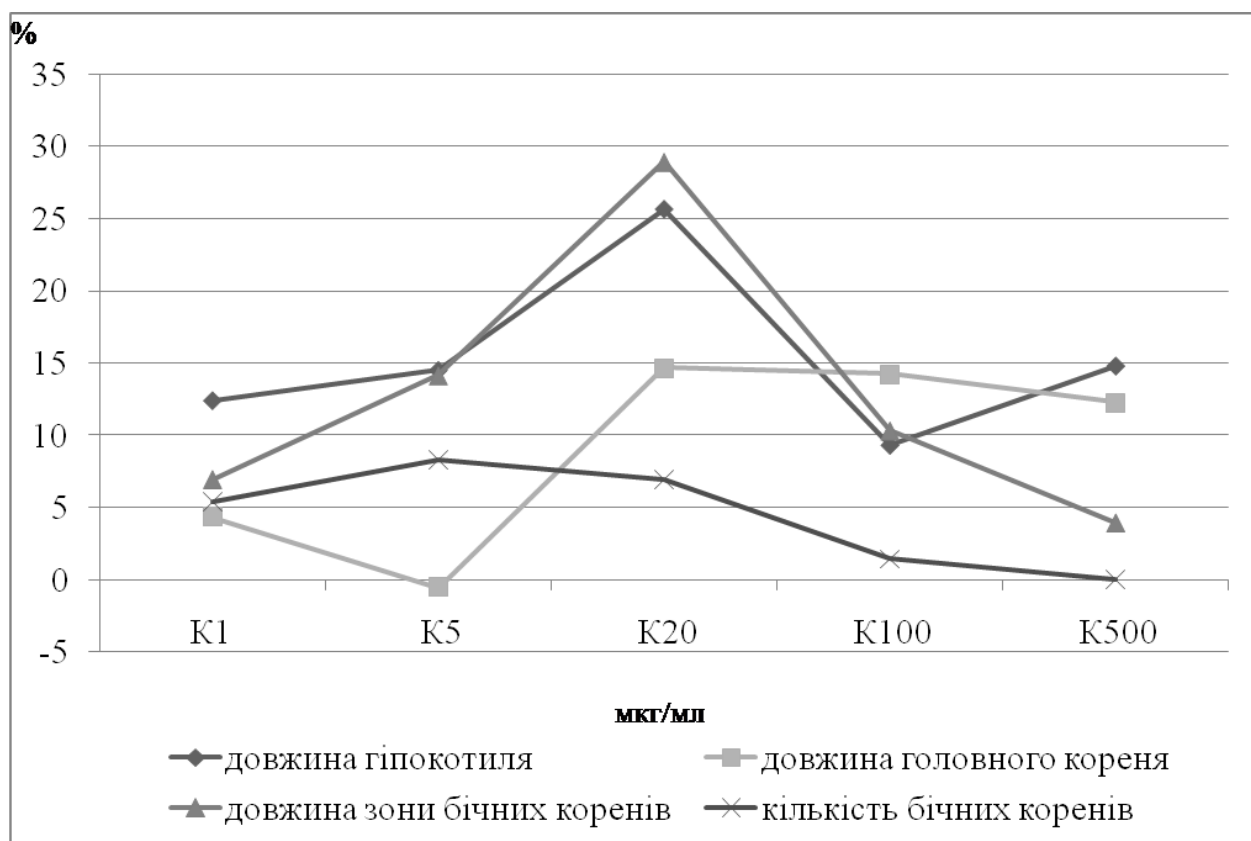


Рисунок 3.13 – Вплив 2-(8-метокси-2-фенілпропанової) пропанової кислоти на поділ та ріст клітин паростків р. *Cucumis sp.* (сполука 9)

3.5 Результати визначення антирадикальної активності

На моделі *in vitro* аутоокиснення адреналіну визначена антирадикальна активність (табл. 3.3). Препарат порівняння – L-ацетилцистеїн (L-АЦЦ).

Антирадикальна активність синтезованих сполук знаходиться в діапазоні від 21% до 55% при концентрації 25 мкмоль/мл.

При концентрації 5 мкмоль/мл – від 11% до 58%.

Найбільшою антирадикальною активністю при концентрації 25 мкмоль/мл володіє калієва сіль (8-метокси-2-метилпропанової) етанової кислоти (60%). Ця сполука перевищує антирадикальну активність препарату порівняння ацетилцистеїну на 15% відповідно

(табл. 3.3). Зниження концентрації до 5 мкмоль/л також перевищує препарат порівняння, та перевищує активність АЦЦ на 32%.

Найменшою антирадикальною активністю володіє сполука 3; показник % інгібування значно нижчий, ніж у препарату порівняння ацетилцистеїну при концентраціях 25 мкмоль/л та 5 мкмоль/л.

Таблиця 3.3 – Антирадикальна активність деяких (8-метокси-2-метил(феніл)хінолін-4-ілтїо)карбонових кислот та їх калієвих солей

№№ сполук	Концентрація, мкмоль/л	ΔD	% інгібування
1	2	3	4
2	25	0,102±0,003*	60
	5	0,138±0,007*	46
3	25	0,223±0,011*	12
	5	0,228±0,011*	10
7	25	0,137±0,005*	45
	5	0,170±0,006*	33
9	25	0,203±0,007*	20
	5	0,223±0,010*	11
Ацетилцистеїн (АЦЦ)	25	0,140±0,007*	45
	5	0,220±0,011*	14
Контроль	–	0,254±0,012	–

Примітка. * – $P < 0,05$ порівняно з контролем

Введення фенільного радикалу у 2-е положення хінолінового циклу (сполука 7) зменшує прояв антирадикальної активності в порівнянні зі сполукою 2 на 15% та 13% відповідних концентрацій та діє на рівні з препаратом порівняння при концентрації 25 мкмоль/л (45%) і при концентрації 5 мкмоль/л перевищує АЦЦ на 19% (табл. 3.3).

Калієва сіль 2-(8-метокси-2-фенілхінолін-4-ілтіо)пропанової кислоти (сполука 9) проявляє незначну антирадикальну активність та складає 20% інгібування при концентрації 25 мкмоль/л та 11% при 5 мкмоль/л; значення відсотків інгібування не наближаються до показників препарату порівняння ацетилцистеїну (табл. 3.3).

Таким чином, антирадикальна активність представленого ряду сполук, залежить від природи залишку карбонової кислоти та наявності метального або фенольного радикалу в 2-му положенні хінолінового циклу.

4 ОХОРОНА ПРАЦІ

Тема моєї кваліфікаційної роботи магістра «Створення біорегуляторів на основі (8-метоксихінолін-4-ілтіо)карбонових кислот». Об'єктом дослідження роботи були (8-метоксихінолін-4-ілтіо)карбонові кислоти. Дослідження проводилось в хімічній лабораторії 313 та 109 аудиторіях ІІІ навчального корпусу біологічного факультету Запорізького національного університету.

Перед початком виконання роботи зі мною були проведені інструктажі з охорони праці, пожежної безпеки моїм науковим керівником Генчева В.І. та завідуючим лабораторією біотехнології фізіологічно активних речовин – Бражко О.А. за інструкціями №60, №62, №83, які представлені в лабораторії, про що є запис у журналі реєстрації інструктажів при роботі в лабораторії.

При виконанні власної дослідницької роботи важливо не тільки знати вимоги безпеки, але й уміти застосовувати їх у нестандартних випадках [62-66].

Відповідність санітарно-гігієнічного режиму робочого місця встановленим нормам було запорукою нашої безпечної роботи.

У робочій зоні лабораторії дотримувалися визначені параметри температури (20-22 °С), вологості (40-60%), освітлення, швидкість переміщення повітря та усе відповідало вимогам ДНАОП 0.03-3.15-86.

Важливу роль при роботі в лабораторії мало провітрювання. Воно необхідно для відновлення концентрації кисню в повітрі закритого приміщення та для зниження концентрації вуглекислого газу. Тому дуже важливо, щоб у приміщенні не створювався застій повітря. Повітря робочої зони відповідало ДСТ 12.1.005-86 [62-64].

Рівень виробничого шуму та вібрацій відповідав. ДСН 3.3.6.037-99 та 3.3.6.039-99 відповідно. Особливу увагу приділялось створенню нормальної освітленості робочого місця. Природне і штучне освітлення лабораторії

відповідало вимогам СНіП II-4-79. Приміщення лабораторії повинні було обладнано водопроводом гарячої і холодної води та каналізацією відповідно до ДБН 2.5-64-2012.

В ході виконання практичної роботи були використанні такі індивідуальні та комплексні засоби захисту як: гумові рукавички та білий халат. При роботі з хімічними реактивами я мала обов'язковий спецодяг (халат з бавовняної тканини) згідно ст. 163 Кодексу законів про працю України і ДНАОП 0.00-4.26-96. У тканині не було добавок синтетичних волокон [62-65].

При проведенні дослідів у лабораторії застосовувала посуд загального і спеціального призначення – хімічний, а саме: мірний; пробірки. Пробірку забороняється наповнювати до країв, щоб уникнути вихлюпування з подальшим попаданням рідин на шкіру. Закривати пробірку пальцем і струшувати її в такому вигляді забороняється, оскільки можна одержати опік. При митті посуду необхідно стежити за йоржем, щоб він не вдарявся об дно і стінки посуду, тому що так можна вибити дно або проломити стінку, як наслідок поранитися.

При роботі над даною темою мені довелося працювати із електроприладами. Усі мої дії підпорядковувалися вимогам ДНАОП 0.00-1.21-98 «Правила безпечної експлуатації електроустановок споживачів». З електроприладами працювала чітко, дотримуючись інструкцій та паспортів заводу-виробника у присутності лаборанта.

Перед початком роботи прилади перевірялися на справність, перевірялася цілісність дротів, проводилася перевірка заземлення (занулення) приладів, для яких це передбачене інструкцією. Після закінчення дослідів, а також коли прилад був тимчасово не потрібен, він був відключений від електромережі. Використовувалася лише діючі прилади, що пройшли обов'язковий профілактичний огляд та перевірку.

Пожежна безпека об'єкту регламентується Законом України «Про пожежну безпеку» від 17.12.93 року, Правилами пожежної безпеки України, затвердженими 13.06.95 року наказом № 400 МВС України та інструкціями. В

лабораторії повинні були справні первинні засоби пожежогасіння: вогнегасники вуглекислотні, пінні або порошкові, які розміщують безпосередньо в лабораторії; ящик або відро з піском (об'ємом близько 0,01 м³) і совком; покривало з вогнетривкого матеріалу [65].

Оскільки оформлення даної роботи неможливе без використання комп'ютерної техніки, то дотримувалася певних правил [66]. До роботи на комп'ютері допускаються особи, що пройшли інструктаж з охорони праці. Особи, що працюють на комп'ютері, повинні знати заходи захисту та прийоми надання першої долікарської допомоги при ураженні електричним струмом. Вмикання комп'ютерів до електричної мережі здійснюється тільки через спеціальні електричні розетки або вилки із заземленням. Підключення комп'ютера дротом без вилки забороняється.

Шкідливі фактори, що діють при роботі на комп'ютерах:

- робота на комп'ютерах пов'язана з навантаженням на зір, опорно-руховий апарат, на емоційний та психологічний характер;
- вплив на зір комп'ютер здійснює через такі фактори: яскравість зображення, колір, відповідність символів, відстань між рядками, стійкість зображення.

Площа, яка припадає на одну людину, що працює з дисплеєм, повинна бути не менше 6,0 м². Відстань між робочими місцями повинна бути не менше 1,5 м в ряду, і не менше 1,25 м між рядами. В приміщеннях, обладнаних відеотерміналом, стіни слід фарбувати фарбами пастельних тонів. Фарбованим поверхням слід надавати матову фактуру. Допустимі рівні температури повітря в дисплейних залах плюс 22-24 °С і швидкості руху повітря не менше 0,2 м/с.

В приміщеннях з дисплеями слід проводити вологе прибирання і регулярно провітрювання протягом робочої зміни. Видалення пилу з екрану слід проводити не рідше 1 разу за зміну. Покриття стола повинно бути матовим з коефіцієнтом відбиття 0,4. Освітлення робочих місць в горизонтальній площині на рівні 0,8 м від підлоги повинно бути 400 лк. Для штучного освітлення в дисплейних залах, як правило, слід застосовувати люмінесцентні

лампи. Перед початком роботи слід видалити пил з екрану, перевірити захисне заземлення (занулення), упевнитись у наявності засобів гасіння вогню.

Відстань від очей користувача до екрана дисплея повина становити 50-70 см, кут зору 10-20, але не більше 40°. Переважним є розташування площі екрана перпендикулярно до лінії зору користувача. Руки користувача повинні розташовуватися на робочому столі в горизонтальному положенні, або злегка нахилені, кут ліктя повинен складати 70-90°. Необхідна гарна опора для спини та сідниць. Стегна розташовують паралельно підлозі або на підставці.

При виникненні аварійної ситуації комп'ютер опиняється під напругою. При доторканні до нього відчувається проходження електричного струму. При спалахуванні проводки всередині апаратури необхідно вимкнути електроживлення, вимкнувши вилку шнура живлення.

Після закінчення роботи необхідно від'єднати апаратуру від електромережі. Робоче місце приводять у належний порядок. Все устаткування (лампи штучного освітлення, обігрівачі, вентилятори тощо) також вимикають [62, 63].

Перша допомога починається з того, що потерпілого необхідно винести на свіже повітря. Якщо є кисневий апарат або балон з киснем, то потрібно забезпечити потерпілому дихання чистим киснем.

Якщо він не дихає самостійно, починають штучне дихання, у разі зупинки кровообігу і непрямий масаж серця. Головне – це швидше доставити потерпілого в реанімаційне відділення.

Нещасні випадки передусім пов'язані з недотриманням правил техніки безпеки при використанні реактивів, апаратів, при роботі з комп'ютером.

Нещасні випадки, які можуть статися при виконанні даної роботи, відносяться до термічних і хімічних опіків, електротравм, потрапляння біологічних рідин на одяг, шкіру і слизові оболонки, а також виникнення задухи при роботі у лабораторії з неполадженими витяжками. Тому важливим є знання долікарняної допомоги при цих випадках, щоб зарадити їм і їхнім наслідкам.

Електротравми можуть виникати при доторканні за провід, який знаходиться під напругою [62, 63].

Перша медична допомога потерпілому у разі електротравми повинна починатися з звільнення його від джерела струму. Для зупинення дії струму краще всього повернути вимикач, вимкнути рубильник, вивернути пробки на щітку. Якщо це з яких то причин не можливо, треба звільнити потерпілого від електропроводу. Для цього потрібно одягти гумові рукавички або обмотати руки шматком шовкової тканини и користуватися сухою дерев'яною палкою. Ні в якому разі не можна доторкатися до потерпілого голими руками. При відсутності ознак життя після звільнення потерпілого від дії електричного струму потрібно негайно почати проведення реанімаційних заходів. Якщо дії виявилися успішними і потерпілий прийшов до тями, потрібно, не втрачаючи часу, накласти асептичні пов'язки на «мітки струму», які є опіками, і відвезти потерпілого в лікарню [62, 63].

Таким чином, знаючи основні заходи безпеки при роботі в лабораторії та при використанні комп'ютерної техніки, звели до мінімуму ризик появи будь-якого виду травм при проведенні досліджень.

Ретельне виконання усіх правил безпеки дозволило уникнути надзвичайних та травматичних ситуацій під час виконання та написання кваліфікаційної роботи магістра.

ВИСНОВКИ

1. Результати комп'ютерного прогнозу біологічної активності похідних хіноліну показали необхідність пошуку біорегуляторів з антисеборейною та противаріазковою активністю та інгібіторів великої кількості ферментів: глюконат-2-дегідрогенази, 2-гідроксихінолін-8-монооксигенази, аспульвінон диметилалілтрансферази. Прояв активності або дії залежить від особливості будови структур.

2. Проведено якісну реакцію на Сульфур, яка була позитивною. Проведено порівняльний аналіз теоретичних та експериментальних ^1H ЯМР-спектрів (8-метокси-2-метил(феніл)хінолін-4-ілтію)карбонових кислот. Розшифровано експериментальні ^1H ЯМР-спектри та підтверджена структура синтезованих похідних хіноліну.

3. Визначено гостру токсичність (8-метокси-2-метил(феніл)хінолін-4-ілтію)карбонових кислот та їх калієвих солей. Вони, згідно класифікації Сидорова К.К., є малотоксичними або нетоксичними (LD_{50} від 898 ± 71 мг/кг до 1131 ± 136 мг/кг). Гостра токсичність залежить від природи карбонового ланцюга у 4-му положенні хінолінового циклу, наявності метильної та фенільної групи у 2-му положенні.

4. Результати визначення рістстимулюючої активності (8-метокси-2-метил(феніл)хінолін-4-ілтію)карбонових кислот та їх калієвих солей показали, що деякі сполуки істотно збільшують довжину гіпокотилля та довжину зони бічних коренів; довжину головного кореня та кількість бічних коренів.

5. Встановлено, що (8-метокси-2-метил(феніл)хінолін-4-ілтію)карбонові кислоти та їх калієві солі виявляють виражену антирадикальну активність на моделі *in vitro* в залежності від особливостей будови речовин; калієва сіль (8-метокси-2-метилхінолін-4-ілтію)етанової кислоти перевищує препарат порівняння – ацетилцистеїн на 15%, на 32% (25 мкмоль/л, 5 мкмоль/л відповідно).

ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ

Підібрати оптимальну концентрацію речовин, що буде впливати на ріст цінної частини сільськогосподарських культур та порівняти з дією відомого рістстимулятора «Епін (епібрассінолід).

Порівняти антирадикальну активність (8-метокси-2-метилхінолін-4-ілтіо)карбонових кислот та їх похідних з іншими препаратами порівняння та запропонувати їх використання в якості антидотів важких металів, для знешкодження впливу оксидативного стресу, що є особливо актуальним для промислових регіонів.

Результати експериментальних досліджень кваліфікаційної роботи можуть бути використані у змісті наступних навчальних дисциплін:

- «Біологічно активні речовини» – для студентів бакалаврів.
- «Великий практикум з біоорганічної хімії», «Сучасні методи досліджень в хімії», «Функціональний та елементний аналіз» – для студентів магістрів.

ПЕРЕЛІК ПОСИЛАНЬ

1. Бражко О.А., Корнет М.М., Завгородній М.П. Антиоксидантна активність 4-тіопохідних хіноліну у дослідах *in vitro*. *Вісник ДоНУ. Серія А : Природничі науки*. 2009. № 2. С. 294-298.
2. Kornet M.M., Gencheva V.I., Brazhko O.O. Analgesic activity derivatives S-(quinoline-4-yl)-L-cysteine and their structural analogues. *XVII конф. молодих учених та студентів-хіміків південного регіону України з міжнародною участю* : наук. конф., 28-30 апреля 2015 р. Одеса, 2015. С. 47.
3. Brazhko O.O., Zavgorodny M.P., Kruglyak O.S., Omeljanchik L.O., Shapoval G.A. Antioxidant activity of alkoxy derivatives of (quinoline-4-ylthio)carboxylic acids. *Ukr. Biochem. J.* 2015. Vol. 87. №2. P. 95-102.
4. Kornet M.M., Brazhko O.A., Zavgorodnii M.P., Zavgorodnii V.M., Brazhko O.O. Antioxidant activity of 2-methylquinoline-4-thiol derivatives as a basis for radioprotective activity. *Radiobiology: challenges of the XXI century: Proceedings of the International Scientific Conference, Dedicated to the 30th anniversary of the Institute of Radiobiology*. September 27-30, 2017, Гомель (Беларусь). P. 17-19.
5. Узленкова Н.Є., Бражко О.А., Корнет М.М., Завгородній М.П. S-гетерилмодифіковані тіоли – перспективні радіопротектори. *VI з'їзд радіобіологічного товариства України*. Київ : НУБіП України. 2015. 126 с.
6. Omelianchuk L., Brazhko O., Zavgorodniy M., Petrusha Yu. Biological activity S-derivatives azaheterocycles : monograph. Zaporizhzhya : Zaporizhzhia National University, 2018. 230 p.
7. Johanna Faist, Clemens Hinteregger, Werner Seebacher, Robert Saf. New derivatives of 7-chloroquinolin-4-amine with antiprotozoal activity. *Bioorganic & Medicinal Chemistry*. 2017. Vol. 25, №3. P. 941-948.
8. Peng Teng, Chunhui Li, Zhong Peng, Vanderschouw Anne Marie, Jianfeng Cai Facilely accessible quinoline derivatives as potent antibacterial agents.

Bioorganic & Medicinal Chemistry, Vol. 26, Issue 12, 23 July 2018, P. 3573-3579.

9. Shangze Li, Lihua Hu, Jianru Li, Jiongchang Zhu, Feng Zeng, Qiuhua Huang, Liqin Qiu, Runlei Du, Rihui Cao. Design, synthesis, structure-activity relationships and mechanism of action of new quinoline derivatives as potential antitumor agents. *European Journal of Medicinal Chemistry*. 2019. Vol. 162, P. 666-678.

10. Бондар О.С. Прогнозування біологічної активності сполук з застосуванням комп'ютерних програм : навч. посіб. Чернігів : НУЧК ім. Т.Г. Шевченка, 2018. 64 с.

11. Бражко О.А. Біологічно активні похідні хіноліну та акридину з азото- та сірковмісними функціональними групами: дис. ... доктора біол. наук: 02.00.10 / Бражко Олександр Анатолійович; Інститут біоорганічної та нафтохімії НАН України. Київ, 2005. 456 с.

12. Бражко О.А., Омелянчик Л.О., Завгородній М.П., Мартиновський О.О. Хімія та біологічна активність 2(4)-тіохінолінів і 9-тіоакридинів. Запоріжжя : ЗНУ. 2012. 239 с.

13. Динатрієва сіль N-сукциноіл-S-(6-етокси-2-метилхінолін-4-іл)-L-цистеїну, що має гепатопротекторну активність: пат. на корисну модель 44791 Україна : МПК (2009) C07D 215/00; заявл. 28.05.2009; опубл. 12.10.2009, Бюл. № 19, 2009. 4 с.

14. Корнет М.М. Анальгетична активність похідних S-(хінолін-4-іл)-L-цистеїну та їхніх структурних аналогів. *Вісник Запорізького національного університету*. 2015. №1. С. 174-183.

15. Бражко О.О. Біологічна активність похідних 2-метил(феніл)заміщених (хінолін-4-ілтіо)карбонових кислот : дис. ... канд. біол. наук : 02.00.10. Запоріжжя, 2016. 247 с.

16. Машковский М.Д. Лекарственные средства. Москва : Медицина, 2015. 1200 с.

17. Damijan Knez, Boris Brus, Nicolas Coquelle, Izidor Sosic, Stanislav Gobec. Structure-based development of nitroxoline derivatives as potential multifunctional anti-Alzheimer agents. *Bioorganic & Medicinal Chemistry*, Vol. 23, Issue 15, 1 August 2015, P. 4442-4452.

18. Чоп'як В.В., Федоров Ю.В. Особливості застосування фторхінолонів у клінічній практиці. *Клиническая антибиотикотерапия*. 2005. № 2. С. 31-33.

19. Новиков В.Е. Фармакология хинолонов и фторхинолонов. *Обзоры по клинической фармакологии и лекарственной терапии*. 2008. Т. 8. №3. С. 57-61.

20. Фармацевтична енциклопедія / голова ред. ради та автор передмови В.П. Черних; Нац. фармац. ун-т України. 2-ге вид., перероб. і доп. Київ : МОПІОН, 2010. 1632 с. URL: <https://www.pharmencyclopedia.com.ua/>

21. Омелянчик Л.О., Завгородній М.П., Бражко О.А., Панасенко Т.В., Добродуб І.В., Богуславська О.С. Пошук ефективних гепатопротекторів як захист від негативного впливу міста Запоріжжя. *Вісник Запорізького національного університету*. 2010. № 2. С. 11-16.

22. Омелянчик Л.О. Синтез, фізико-хімічні властивості та біологічна активність N- та S-заміщених шестичленних азотовмісних гетероциклів Омелянчик Л.О., Бражко О.А., Завгородній М.П., Петруша Ю.Ю. Запоріжжя: ЗНУ, 2015. 226 с.

23. Бражко О.А. Біологічно активні похідні хіноліну та акридину з азото- та сірковмісними функціональними групами : автореф. дис. ... на здобуття наук. ступеня док. біол. наук. : 02.00.10. Запоріжжя, 2005. 33 с.

24. Brazhko O.A., Zavgorodniy M.P., Lagron A.V., Kornet M.M., Dobrodub I.V. Synthesis and biological activity of derivatives (2-methyl(phenyl)-6-R-quinolin-4-yl-sulphanyl)carboxylic acids. *Open Access Peer reviewed Journal «Science Review»*. Warsaw, Poland December 2017. Vol. 7. P. 8-10. URL: ([http://archive.ws-conference.com/synthesis-and-biological-activity-of-derivatives-2-methyl-phenyl-6-r-quinolin-4-yl-sulphanyl-carboxylic acids/#more-3862](http://archive.ws-conference.com/synthesis-and-biological-activity-of-derivatives-2-methyl-phenyl-6-r-quinolin-4-yl-sulphanyl-carboxylic-acids/#more-3862)).

25. Brazhko A.A., Kornet M.M., Zavgorodniy M.P. Synthesis and biological activity of derivatives (quinolone-4-thio)carboxylic acids. *Chemistry of Nitrogen Containing Heterocycles, CNCH-2012 : Intern. Conf.* 12-16 November, 2012 : Book Abstr. Kharkiv : Ekskluziv Publ., 2012. P. 67.

26. Kyrychenko V.I., Zavgorodniy M.P., Kornet M.M. Correlation indicators of physical and chemical constants and biological effects of 2-methyl(phenyl)quinolin-4-thiol. *V Міжнародна науково-практична конференція «Сучасні проблеми біології, екології та хімії», присвячена 30-річчю біологічного факультету.* Запоріжжя, 26-28 квітня 2017. С. 282.

27. Узленкова Н.Е., Бражко О.А., Корнет М.М., Пасюга В.М. та ін. Вивчення в експерименті потенційних радіопротекторів – S-(азагетерил)заміщених цистеаміну. *Український Радіологічний журнал.* №2. 2014. С. 149-154.

28. Корнет М.М. Цитотоксична активність похідних S-(2-метилхінолін-4-іл)цистеаміну. *Питання біоіндикації та екології.* 2014. Вип. 19, №2. С. 193-203.

29. Корнет М.М. Похідні S-(хінолін-4-іл)-L-цистеїну: відомі біорегулятори та перспективні напрями їх дослідження. Корнет М.М. *Вісник Запорізького національного університету.* 2015. № 2. С. 160-176.

30. Лабенська І.Б., Шаповал Г.С., Кругляк О.С., Омелянчик Л.О., Бражко О.А., Завгородній М.П. Залежність біологічної активності N-ацильних похідних 6-алкокси-2метил-4-меркаптохіноліну від природи замісників у шостому положенні гетероциклу. *Український біохімічний журнал.* 2010. Т. 82. № 3. С. 49-55.

31. Лабенська І.Б., Омелянчик Л.О., Бражко О.А. Дослідження протизапальної активності N-ацильних похідних S-(2-метилхінолін-4-іл)-L-цистеїну. *Запорож. мед. журн.* 2011. Т. 13, № 5. С. 143-145.

32. Лабенська І.Б. Бурштинова кислота – потенційний фармакофор при моделюванні нових біорегуляторів на основі азотовмісних гетероциклів. *Фармакологія та лікарська токсикологія.* 2016. № 2 (48). С. 3-13.

33. 2-(6-Етоксн-2-метнлхнолн-4-нлтн)-сукцннатна кнслота, що проявляє антноксндантну актнвнсть: пат. на корнсну модель 95450 Україна, МПК (2015.01) С 07 D 215/00, С 07 D 215/22; заявл. 01.07.2014; опубл. 25.12.2014, Бюл. №24, 2014. 4 с.

34. 3-(2-Метнл-5,8-днметокснхнолн-4-нлтн)пропанова кнслота, що проявляє антноксндантну актнвнсть: пат. на корнсну модель Україна, МПК (2015.01) С 07 D 215/00, С 07 D 215/22; заявл. 01.06.2015; опубл. 25.12.2015, Бюл. №24, 2015. 4 с.

35. Kazi S.A., Kelso G.F., Harris S. Synthesis of quinoline thioethers as novel small molecule enhancers of monoclonal antibody production in mammalian cell culture. *Tetrahedron*. 2010. Vol. 66, Is. 48. P. 9461-9467.

36. Obaid Afzal, Suresh Kumar, Md Rafi Haider, Md Rahmat Ali, Rajiv Kumar, Manu Jaggi, Sandhya Bawa. A review on anticancer potential of bioactive heterocycle quinoline. *European Journal of Medicinal Chemistry*. Vol. 97. 2015. P. 871-910.

37. Shinya Ariyasu, Akiko Sawa, Akinori Morita, Kengo Hanaya, Shin Aoki Design and synthesis of 8-hydroxyquinoline-based radioprotective agents. *Bioorganic & Medicinal Chemistry*, Vol. 22, Issue 15, 1 August 2014. P. 3891-3905.

38. Stephanie Vandekerckhove, Matthias D'hooghe. Quinoline-based antimalarial hybrid compounds. *Bioorganic & Medicinal Chemistry*, 15 August 2015. Vol. 23, Issue 16, P. 5098-5119.

39. Floyd E. Romesberg, Arryn Craney. Discovery of novel antibacterials *Bioorganic & Medicinal Chemistry*, 15 December 2016. Vol. 24, Issue 24, P. 6225-6226.

40. Yan-Tao Yang, Shuzhanf Du, Song Wong, Xuedong Jia, Xiaojuan Wang, Xiaojian Zhang. Synthesis of new steroidal quinolines with antitumor properties. *Steroids*. 2019. Vol. 151. Article 108465. URL : <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0039128X19301552?via%3Dihub>

41. Synthesis of 2-,4-,6-, and/or 7-substituted quinoline derivatives as human dihydroorotate dehydrogenase (hDHODH) inhibitors and anticancer agents: 3D QSAR-assisted design. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*. 2019. Vol. 29, №7. P. 917-922.

42. Targeted 8-hydroxyquinoline fragment based small molecule drug discovery against neglected botulinum neurotoxin type F. *Bioorganic Chemistry*. 2019. Vol. 92. Article 103297. URL : <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0045206819306753>

43. Филимонов Д.А., Дружиловский Д.С., Лагунин А.А., Глориозова Т.А., Рудик А.В., Дмитриев А.В., Погодин П.В., Поройков В.В. Компьютерное прогнозирование спектров биологической активности химических соединений: возможности и ограничения. *Biomedical Chemistry: Research and Methods*. 2018. №1(1). С. 1-21.

44. Lagunin A., Goel R., Gawande D., Pahwa P., Glorizova T., Dmitriev A., Ivanon S., Rudik A., Konova V., Pogodin P., Druzhilovsky D., Poroikov V. Chemo- and bioinformatics resources for *in silico* drug discovery from medicinal plants beyond their traditional use: a critical review. *Nat. Prod. Rep.* 2014. Vol. 31. P. 1585-1611.

45. Дружиловский Д.С., Рудик А.В., Филимонов Д.А. и др. Веб-ресурсы для прогнозирования биологической активности органических соединений. *Известия академии наук. Серия химическая*. 2016. №2. С. 384-393.

46. Rudik A., Dmitriev A., Lagunin A., Filimonov D., Poroikov V. Metabolism Site Prediction Based on Xenobiotic Structural Formulas and PASS Prediction Algorithm. *Journal of Chemical information and modeling*, 2014. Vol. 54. P. 498-507.

47. Филимонов Д.А., Лагунин А.А., Глориозова Т.А. и др. Предсказание спектров биологической активности органических соединений с помощью веб-ресурса PASS ONLINE. *Химия гетероциклических соединений*. 2014. №3. С. 483-499.

48. Way2Drug. Predictive services understanding. Chemical-Biological Interactions. URL : <http://www.way2drug.com/passonline>

49. Murtazaliev K.A., Druzhilovskiy D.S., Goel R.K., Sastry G.N., Poroikov V.V. How good are publicly available web services that predict bioactivity profiles for drug repurposing? *SAR and QSAR in Environmental Research*. 2017. №28(10). P. 843-862.

50. Gillbro J.M., Lundahl M., Westman M., Baral R., Al-Bader T., Mavon A. Structural activity relationship analysis (SAR) and in vitro testing reveal the anti-ageing potential activity of acetyl aspartic acid. *International Journal of Cosmetic Science*. 2015. №37(S1). P. 15-20.

51. Poroikov V. 20th EuroQSAR: Understanding Chemical-Biological Interactions. *Molecular Informatics*. 2015. №34(6-7). P. 340.

52. Жерносек А.К., Талуть И.Е. Аналитическая химия для будущих провизоров: учебн. пособие. Часть 1. Витебск : ВГМУ. 2003. 362 с.

53. Ключков В.В., Каратаева В.В., Каратаева Ф.Х. Конспекты лекций. ЯМР высокого разрешения в органической и биоорганической химии. Казань : изд-во КГУ, 2013. 164 с.

54. Корнет М.М., Бражко О.А., Дерев'янку Н.П., Завгородній М.П. Фізичні методи дослідження речовин : навчально-методичний посібник для здобувачів ступеня вищої освіти бакалавра напряму підготовки «Хімія». Запоріжжя : ЗНУ, 2016. 120 с.

55. Прозоровский В.Б. Табличный экспресс-метод определения средних эффективных мер воздействия на биологические объекты. *Токсикол. Вестник*. 1998. № 1. С. 28-32.

56. Сидоров К.К. О классификации токсичности ядов при парентеральных способах введения. *Токсикология новых промышленных химических веществ*. Москва, 1973. Вып. 13. С. 47-51.

57. Иванов В.Б. Клеточные основы роста растений. Москва : Наука. 2010. 185 с.

58. Корнет М.М. Цитотоксична активність похідних S-(2-метилхінолін-4-іл) цистеаміну. Питання біоіндикації та екології. 2014. Вип. 19. №2. С. 193-203. URL : http://nbuv.gov.ua/UJRN/pbte_2014_19_2_18.

59. Сирота Т.В. Новый подход в исследовании процесса аутоокисления адреналина и использование его для измерения активности супероксиддисмутазы. *Вопросы медицинской химии*. 1999. № 3. С. 20-29.

60. Лакин Г. Ф. Биометрия : учеб. пособие для биол. спец. ВУЗов. Москва, 2014. 352 с.

61. Бююль А., Цефель П. SPSS: искусство обработки информации. Анализ статистических данных и восстановление скрытых закономерностей. Санкт-Петербург, 2015. 608 с.

62. Одарченко М.С., Степанов В.І., Черненко Я.М. Основи охорони праці : підручник. Харків, 2017. 334 с.

63. Запорожець О.І., Протоєрейський О.С., Франчук Г.М., Боровик І.М. Основи охорони праці : підручник. Київ : Центр учбової літератури», 2017. 264 с.

64. Шкідливі речовини. Класифікація і загальні вимоги безпеки. ДСТУ 3789-98. [Чинний від 14-05-99]. Київ : Держспоживстандарт України, 1999. 13 с.

65. Закон України про пожежну безпеку. Міністерство надзвичайних ситуацій України. Із змінами і доповненнями, внесеними Законами України від 25 грудня 2008 р.

66. Державні санітарні правила і норми роботи з візуальними дисплейними терміналами електронно-обчислювальних машин ДСанПІН 33-2007-98.