

**ІНСТИТУТ БІООРГАНІЧНОЇ ХІМІЇ ТА НАФТОХІМІЇ
ім. В.П. КУХАРЯ НАЦІОНАЛЬНОЇ АКАДЕМІЇ НАУК УКРАЇНИ**

**БІОАКТИВНІ СПОЛУКИ,
НОВІ РЕЧОВИНИ
І МАТЕРІАЛИ**

**За загальною редакцією
А.І. Вовка**

**Київ
Інтерсервіс
2022**

УДК 547.783+547.869.1+547.284+546.185+541.64+544.423+665.372+
662.73+66.092+615.28

Біоактивні сполуки, нові речовини і матеріали / За загальною ред.
А.І. Вовка – Київ: Інтерсервіс, 2022. - 328 с.

У книзі представлено роботи співробітників Інституту біоорганічної хімії та нафтохімії ім. В.П. Кухаря НАН України, а також науковців інших інститутів та університетів за матеріалами XXXVII наукової конференції з біоорганічної хімії та нафтохімії (16 червня 2022 р., м. Київ). Виклад наукових статей об'єднано в два розділи, що присвячені синтезу і дослідженню біоактивних сполук, а також вивченню нових речовин і матеріалів та їх застосуванню. У першому розділі обговорюються питання синтезу, структури, реакційної здатності і біологічної активності органічних сполук. Окрему увагу приділено *in silico* моделюванню властивостей потенційно біоактивних сполук, вивченню механізмів дії синтетичних і природних біорегуляторів та з'ясуванню зв'язку між структурою і активністю нових речовин. У другому розділі представлено результати теоретичних досліджень і практичних наукових розробок, що стосуються паливних і мастильних матеріалів, каталізаторів для нафтохімії, нових полімерних композицій, потенційних сорбентів тощо. Книга розрахована на широке коло фахівців у галузі біоорганічної хімії, органічної хімії, нафтохімії, хімії високомолекулярних сполук, а також аспірантів і студентів.

Рецензенти

Доктор хімічних наук І.І. Герус
Доктор біол. наук Л.О. Метелиця

ISBN ІБОНХ ім. В.П. Кухаря НАН України, 2022

ІНГІБУВАННЯ ГЕСПЕРИДИНОМ ОКИСНЕННЯ ДОФАМІНУ В МОДЕЛЬНІЙ СИСТЕМІ *IN VITRO*

Лижнюк В.В., Лісовий В.М., Бессарабов В.І., Кузьміна Г.І.,
Костюк В.Г., Харитоненко Г.І., Таран Д.С.
Київський національний університет технологій та дизайну
v.lyzhniuk@kyivpharma.eu

У статті розглядається дослідження активності гесперидину по відношенню до окиснення дофаміну – нейромедіатора, відповідального за рухові симптоми при хворобі Паркінсона. Кінетичне дослідження проводилось з використанням спектрофотометричного методу. Встановлено, що гесперидин зменшує швидкість окиснення дофаміну, що кількісно характеризує його антиоксидантні властивості та дає усі підстави для подальших досліджень цього флавоноїду у комбінованій терапії лікування хвороби Паркінсона.

Ключові слова: хвороба Паркінсона, дофамін, антиоксиданти, гесперидин.

The article examines the activity of hesperidin in relation to the oxidation of dopamine – a neurotransmitter responsible for motor symptoms in Parkinson's disease. The kinetic study was performed using the spectrophotometric method. Hesperidin has been shown to reduce the rate of dopamine oxidation, which quantitatively characterizes its antioxidant properties and provides all the grounds for further studies of this flavonoid in combination therapy for Parkinson's disease.

Keywords: Parkinson's disease, dopamine, antioxidants, hesperidin.

На сьогоднішній день у структурі неврологічних хвороб найбільш складними для вивчення залишаються нейродегенеративні захворювання, які становлять серйозну загрозу для здоров'я людини. З-поміж їх великого кола найбільші темпи поширення нині має хвороба Паркінсона (ХП) [1]. Це прогресуюче нейродегенеративне захворювання проявляється тремором, ригідністю, гіпокінезією та постуральною нестійкістю [2]. Його патогенез пов'язаний з нестачею в нейронах мозку дофаміну – нейромедіатора, відповідального за м'язову іннервацію [3].

У фармакотерапії хвороби Паркінсона ось уже понад 50 років найефективнішим методом лікування залишається використання препарату леводопи – прекурсора дофаміну, який метаболізується в мозку до цієї сполуки природним чином [4]. Однак, на складному шляху леводопи до

нейрональної діяльності вона, як і сам дофамін в мозку, може піддаватися багатьом перетворенням, більшість з яких зумовлена окисненням [5]. Внаслідок цього процесу дані речовини не можуть виконувати свої функції, і втрачається терапевтичний ефект. Також внаслідок окиснення вони самі можуть виділяти активні форми кисню в дофамінергічних нейронах [6], які також вразливі до дії окисників, що спричиняє додаткову нейродегенерацію. Саме тому розробка стратегій щодо запобігання процесу окиснення дофаміну є актуальною темою.

Попередити окиснення дофаміну та леводопи можна введенням антиоксидантів – сполук різної природи, які в низьких концентраціях (відносно субстратів, що окиснюються) затримують чи повністю запобігають окисненню біологічних субстратів. Найпоширенішими природними антиоксидантами в раціоні людей є флавоноїди – природні біологічно активні фенольні речовини, виділені з широкого кола рослин [7]. Одним з найяскравіших представників групи біофлавоноїдів є гесперидин, що міститься у великих кількостях в цитрусових рослинах. В останні десятиліття були доведені його антиоксидантні властивості та нейропротекторний вплив, проте вплив гесперидину на окиснення дофаміну ще не був досліджений. Саме це стало підґрунтям для нашого дослідження.

Кінетичне дослідження проводили з використанням спектрофотометричного методу, фіксуючи збільшення оптичного поглинання реакційної суміші залежно від часу при довжині хвилі 500 нм. Вона відповідає максимальному оптичному поглинанню продуктів окиснення дофаміну, переважно дофамінохром.

Для проведення дослідження використовували наступне обладнання та матеріали: УФ-спектрофотометр Optizen POP (Mecasys, Південна Корея); кювети з кварцевого скла товщиною оптичного шару 1 см (Hellma Analytics, Німеччина); одноканальні автоматичні дозатори з максимальними робочими об'ємами 50, 200 і 1000 мкл (DragonLab, Китай); рН-метр рН-150МИ; ваги ALC-110.4 (Acculab, США); таймер.

Швидкість окиснення дофаміну встановлювали за допомогою обчислення константи швидкості реакції першого порядку. Аналізуючи залежність константи швидкості реакції першого порядку окиснення дофаміну від концентрації гесперидину у системі (рис. 1), можна стверджувати, що гесперидин у концентраціях 10 і 15 мкМ ($k_1=(2,77\pm 0,06)\cdot 10^{-3}\text{ c}^{-1}$ і $k_1=(2,62\pm 0,08)\cdot 10^{-3}\text{ c}^{-1}$, відповідно) достовірно проявляє м'який гальмівний ефект ($p < 0,05$). Натомість при підвищенні концентрації гесперидину до 200 мкМ швидкість окиснення дофаміну зменшується у 1,55 рази, при концентрації 400 мкМ – у 1,93 рази: $k_1=(2,18\pm 0,04)\cdot 10^{-3}\text{ c}^{-1}$ і $k_1=(1,75\pm 0,08)\cdot 10^{-3}\text{ c}^{-1}$, відповідно ($p \leq 0,05$).

Отримані результати підтверджують антиоксидантні властивості гесперидину по відношенню до окиснення дофаміну та дають усі підстави

для подальших досліджень цього флавоноїду для застосування у комбінації з леводопою і моделювання нової фармацевтичної композиції.

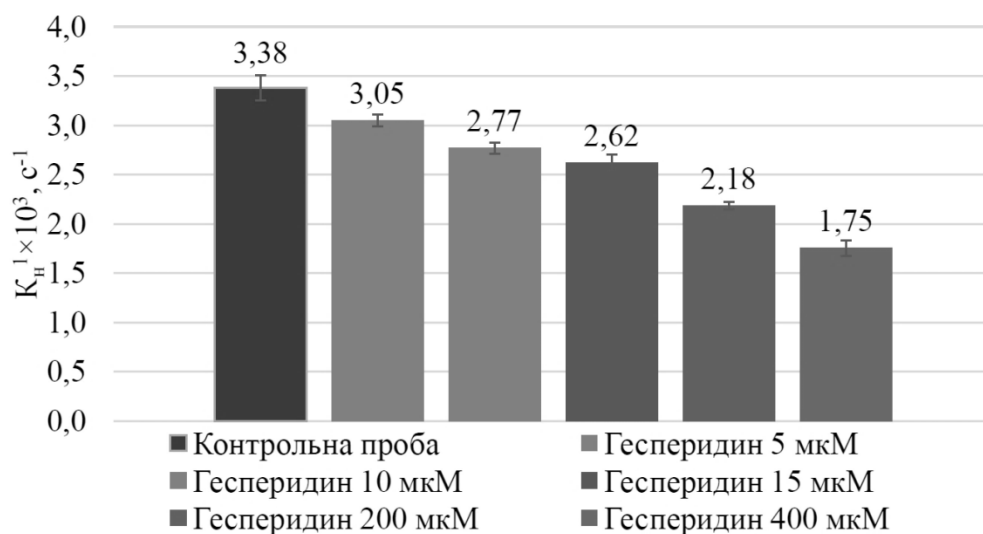


Рис. 1. Залежність константи швидкості реакції першого порядку окиснення дофаміну від концентрації гесперидину у системі

Література

1. Gitler A.D., Dhillon P., Shorter J. Neurodegenerative disease: models, mechanisms, and a new hope. *Disease models & mechanisms*. 2017. Vol. 10, N 5. P. 499–502.
2. Путилина М.В. Старение как процесс нейродегенерации. Стратегии безопасной терапии деменции у пожилых пациентов. *Consilium Medicum*. 2018. Vol. 20, N 2. P. 24–29.
3. Карабань И.Н. Леводопа/карбидопа пролонгированного высвобождения в лечении болезни Паркинсона. *Международный неврологический журнал*. 2018. Vol. 3, N 97. P. 48–58.
4. Быков Ю.Н., Бендер Т.Б. Медикаментозные методы лечения пациентов с болезнью Паркинсона. *Acta Biomedica Scientifica*. 2016. Vol. 1, N 3–1 (109). P. 65–71.
5. Meiser J., Weindl D., Hiller K. Complexity of dopamine metabolism. *Cell communication and signaling : CCS*. 2013. Vol. 11, N 1. P. 34.
6. Napolitano A., Pezzella A., Prota G. New reaction pathways of dopamine under oxidative stress conditions: nonenzymatic iron-assisted conversion to norepinephrine and the neurotoxins 6-hydroxydopamine and 6,7-dihydroxytetrahydroisoquinoline. *Chemical research in toxicology*. 1999. Vol. 12, N 11. P. 1090–1097.
7. Ishige K., Schubert D., Sagara Y. Flavonoids protect neuronal cells from oxidative stress by three distinct mechanisms. *Free radical biology & medicine*. 2001. Vol. 30, N 4. P. 433–446.