

РОЗДІЛ 5. БІООРГАНІЧНА ХІМІЯ ТА БІОЛОГІЧНО АКТИВНІ СПОЛУКИ

УДК 547.831 + 0.088

БІОРЕГУЛЯТОРИ НА ОСНОВІ N,S – ПОХІДНИХ L-ЦИСТЕЇНУ

Бражко О.А., д.б.н., професор, Уліщенко Є.О., аспірант, Корнет М.М., аспірант,
Омельянчик Л.О., д.фарм.н., професор, Завгородній М.П., к.б.н., доцент,
Лабенська І.Б., к.б.н., асистент, Генчева В.І., к.б.н., викладач, Бражко О.О., студент,
Петруша Ю.Ю., аспірант, Добродуб І.В., аспірант.

Запорізький національний університет

Проведено аналіз літературних даних біологічної активності серед N,S-заміщених цистеїну. Серед S-гетерилзаміщених привертають увагу (хінолін-4-іл)-L-цистеїни, як перспективні сполуки з антимікробною, антиоксидантною, антизапальною, активністю. Дезаміновані та інші деривати проявляють високу антирадикальну активність та є малотоксичними. N-ацильні похідні володіють вираженою гепатопротекторною, протизапальною активністю при відсутності канцерогенності та ембріотоксичності. Проведений аналіз вказує на перспективність пошуку нових біорегуляторів на основі L-цистеїну.

Ключові слова: антирадикальна активність, гепатопротектори, N,S- похідні цистеїну.

Бражко А.А., Улищенко Е.А., Корнет М.Н., Омельянчик Л.А., Завгородний М.П.,
Лабенская И.Б., Генчева В.И., Бражко Е.А., Петруша Ю.Ю., Добродуб И.В.
БИОЛОГИЧЕСКАЯ АКТИВНОСТЬ N,S - ПРОИЗВОДНЫХ L- ЦИСТЕИНА / Запорожский
национальный университет, Украина

Проведен анализ литературных данных биологической активности среди N,S-замещенных цистеина. Среди S-гетерилзамещенных привлекают внимание (хинолин-4-ил)-L-цистеины, как перспективные соединения с антимикробной, антиоксидантной, противовоспалительной, активностью. Дезаминированные и другие производные проявляют высокую антирадикальную активность и малотоксичны. N-ацильные производные владеют выраженной гепатопротекторной, противовоспалительной активностью при отсутствии канцерогенности и эмбриотоксичности. Проведенный анализ указывает на перспективность поиска новых биорегуляторов на основе L- цистеина.

Ключевые слова: антирадикальная активность, гепатопротекторы, N,S- производные цистеина.

Brazhko A.A., Ulishchenko E.A., Kornet M.N., Omeljanchik L.A., Zavgorodny M.P., Labensky I.B.,
Gencheva V.I., Brazhko E.A., Petrusha J.J., Dobrodub I.V. BIOLOGICAL ACTIVITY
N, S - DERIVATIVES L – CYSTEINE / Zaporizhzhya national university, Ukraine

The analysis of the literary data of biological activity among N, S - replaced cysteine is carried out. Among S-geteril substitute draw attention (quinoline-4-silt)-L-cisteiny, as perspective connections with antimicrobic, antioxidant, anti-inflammatory activity. A deamination and other derivatives show high antiradical activity and a few toxic. N-acidulate derivatives own expressed hepatoprotective, anti-inflammatory activity in the absence of carcinogenicity and embryotoxic. The carried out analysis specifies in perspectivity of search of new bioregulators on a basis L - cisteiny.

Keywords: antiradical activity, hepatoprotective, N, S - derivatives L - cisteine.

ВСТУП

Цистеїн та його ендогенні модифікати займають одне з найважливіших місць серед біорегуляторних сполук низькомолекулярної природи. На сьогодні створено декілька лікарських препаратів на основі базової структури цистеїну, і увага до цистеїну все більш зростає. Метою даної роботи є аналіз N,S – похідних цистеїну необхідний для подальшого молекулярного моделювання у визначенні найбільш перспективних напрямків синтезу нових ефективних біорегуляторів.

ОСНОВНИЙ РОЗДІЛ

L-Цистеїн (2-аміно-3-меркаптопропанова кислота, α -аміно- β -меркаптопропіонова кислота, Cys) є замінною сірковмісною амінокислотою, яка має досить різноманітний спектр біологічних ефектів, що знайшли своє застосування в комплексному лікуванні багатьох захворювань [1,4,5]. Біосинтез цистеїну в рослинах та деяких мікроорганізмах відбувається шляхом заміни гідроксильної групи (OH) на меркаптогрупу (SH) в L-серині за участю ацетилкоферменту А. В організмі ссавців цистеїн утворюється з L-метіоніну або L-серину за участю аденозинтрифосфornoї кислоти (АТФ) при обов'язковій присутності вітаміну В₆ через стадію утворення цистатіоніну [1,6]. При відсутності метіоніну чи при порушенні перетворення метіоніну в цистеїн нестача цієї амінокислоти може призвести до порушення обмінних процесів в організмі, насамперед, нестача цистеїну протягом тривалого часу може призвести до виведення важливих мікроелементів з організму [16].

Цистеїн має в своєму складі три різні функціональні групи. За класифікацією Пірсона сульфгідрильна група (SH) є м'якою основою, що характеризується низькою електронегативністю, легкою поляризацією та окиснювальністю. Аміногрупа (NH₂) відноситься до проміжних основ, в той час як карбоксильна (COOH) має щільну електронну будову, високу електронегативність та низьку поляризацію [17]. В дослідках було встановлено, що координація цистеїну з металами здійснюється завдяки сульфгідрильній та карбоксильній груп [23]. Згідно принципу Клопмана, взаємодія жорстка основа – жорстка кислота, яка переважно характерна при утворенні цистеїнатних комплексів марганцю та заліза, обумовлено головним чином електростатичною взаємодією між донором (COO⁻) та акцепторами (Mn²⁺, Fe²⁺) з високою орбітальною електронегативністю [18]. Цистеїн є одним з найсильніших антиоксидантів, його антиоксидантна дія підсилюється при одночасному прийомі селену та вітаміну С (ефект синергізму). Як антиоксидант цистеїн використовують в харчовій промисловості для збереження вітаміну С в готових продуктах [5].

Цистеїн також є ефективним захистом протитоксичного прояву міді. Черезмірне накопичення міді в організмі людини є рисою притаманною хворобі Вільсона [32]. Цистеїн також може таким чином, захищати організм й від інших токсичних металів (з утворенням меркаптидів), сполук миш'яку, ціанідів (з утворенням тіазолідинів), ароматичних вуглеводнів (з утворенням меркаптурових кислот) [3,6].

Найбільш відомим серед N-заміщених цистеїну є ацетилцистеїн (АЦЦ) (рис.1):

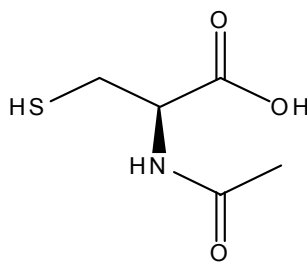


Рис. 1 – Структура ацетилцистеїну

За виражену антиоксидантну, антитоксичну, імуномодельючу дію відповідає вільна тіольна група, а заблокована ацилрадикалом аміногрупа поліпшує біодоступність ацетилцистеїну [35]. АЦЦ є муколітичним, відхаркуючим засобом, який використовується для розрідження мокроты. При цьому збільшується її об'єм, що полегшує її відділення [9,15]. Більша частина спектру біологічної активності обумовлена тим, що АЦЦ є ефективним відновником глутатіону, який в свою чергу є

модулятором вільнорадикального титру клітини, інгібітором утворення медіаторів запалення та неадекватної кількості фактора некрозу пухлин, який сприяє активацію апоптозу [4,41].

Як перспективні біорегулятори привертають увагу S- та N,S-похідних цистеїну, а саме S- гетерилзаміщені цистеїну. Поєднання декількох фармакофорів в значній мірі впливає на посилення і появу інших видів активності, пов'язаних з внеском транспортної функції гетероциклічного фрагменту [15,33]. У роботах [2-15] представлено ряд нових (хінолін-4-іл)-L-цистеїнів та їх похідних загальної формули (рис.2):

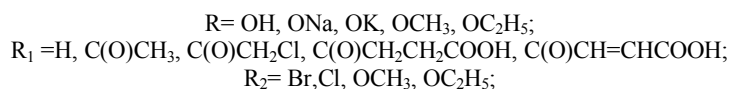
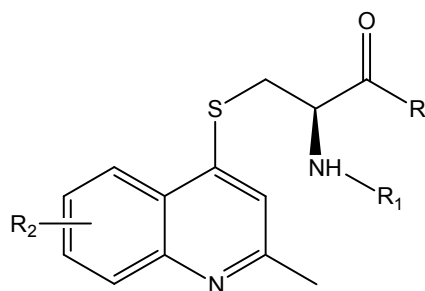


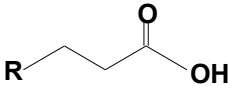
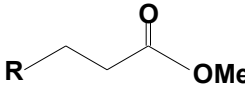
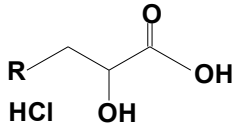
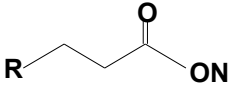
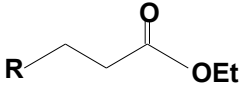
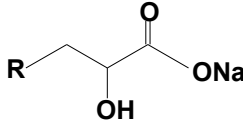
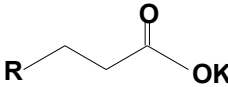
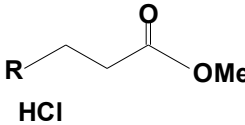
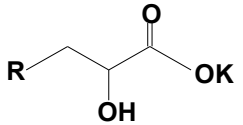
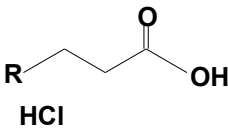
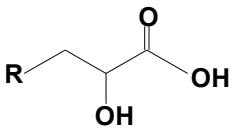
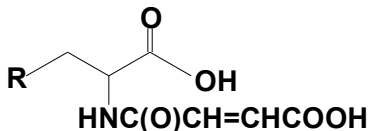
Рис. 2. Потенційні біорегулятори на основі (хінолін-4-іл)-L-цистеїну

Позаекспериментальні дослідження S-(хінолін-4-іл)-цистеїнів та їх дериватів за допомогою комп'ютерних програм показали перспективність цих сполук як субстанцій з антимікробною, антиоксидантною, антивиразковою, цитопротекторною діями [7,8]. Крім того, для даних речовин можлива фунгістатична, антизапальна, протипухлинна та інші види біодії. Досліджені речовини здатні інгібувати протеоліз і виявляти значну активність при лікуванні кишкових, урологічних та психосексуальних дисфункцій. У більшості випадків для них, як для похідних цистеїну, прогнозувалась антисеборейна дія [9]. Важливим моментом прогнозування S-(хінолін-4-іл)-цистеїнів є відсутність для них негативних властивостей – високої токсичності, терато-, канцерогенності та ембріотоксичності. Значну частину вищезазначених видів біологічних тестів у подальшому було підтверджено дослідями *in vitro* та *in vivo* [4,8,9]. Зокрема, вивчення гострої токсичності цих речовин дало можливість віднести їх до малотоксичних та нетоксичних. Встановлено, що введення замісників в бензольне кільце хіноліну зменшує токсичність сполук. Дослідження похідних S-(хінолін-4-іл)заміщених цистеїну на ріст та розвиток рослинних клітин (цитотоксичність) показали, що найбільшу цитотоксичність проявляють сполуки, що мають атом хлору в 6-му положенні хіноліну, а аміногрупа в залишку цистеїну відсутня. Наявність 6-метоксигрупи значно стимулює ріст досліджуваних показників рослин, що стало передумовою для дослідження цих сполук на рістстимулюючу активність [83, 84].

Одним з перспективних напрямків синтезу похідних S-(хінолін-4-іл)заміщених цистеїну є також дезаміновані та інші деривати [4,5]. За результатами дослідження гострої токсичності показано, що ЛД₅₀ таких сполук знаходиться в межах від 566 – 2000 мг/кг що дозволило віднести їх до мало- та нетоксичних сполук за класифікацією Сидорова. Наявність аміногрупи в карбоновому ланцюзі збільшує токсичність, а заміна аміногрупи на гідроксильну (2-гідрокси-3-(8-метокси-2-метилхінолін-4-ілітіо)пропанова кислота) суттєво не впливає на зміну токсичності [5].

У дослідях *in vitro* на моделі аутоокиснення адреналіну виявлено антирадикальну активність заміщених 8-метоксихінолінів. На даній моделі високу активність проявили водорозчинні форми – натрієві та калієві солі. Наявність гідроксильної групи в α -положенні карбоксильного залишку зменшує прояв антирадикальної активності [4,5]. Натрієві солі відповідних гідроксиформ перевищують антирадикальну активність еталону порівняння – L-ацетилцистеїну (табл. 1).

Таблиця 1 – S-заміщені 8-метокси-2-метил-4-меркаптохіноліну

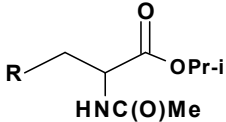
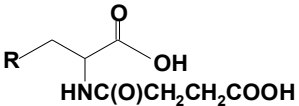
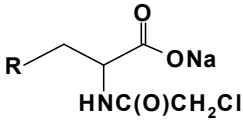
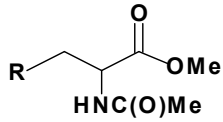
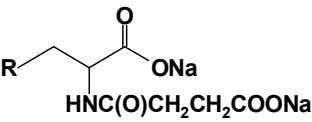
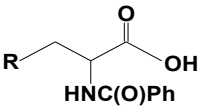
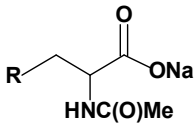
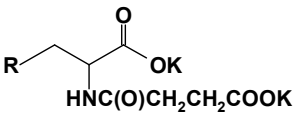
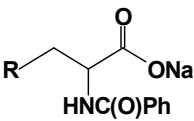
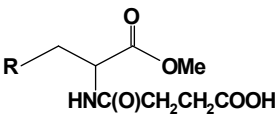
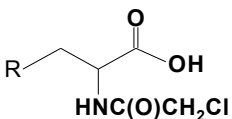
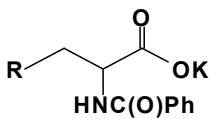
№	Сполука	№	Сполука	№	Сполука
R – фрагмент 2-метил-4-меркаптохіноліну (згідно до рисунку 2)					
1		5		9	
2		6		10	
3		7		11	
4		8		12	

На моделях генерації вільнорадикального окиснення ліпідів відповідні похідні знижують утворення вільних радикалів, виявляючи властивості “пасток” супероксиданіону у водній фазі, перехоплюють гідроксилрадикал у гетерогенній системі та є протекторами меркаптогруп протеїнів, включаючи ферменти антиоксидантного захисту (супероксиддисмутази, каталази, глутатіонпероксидази), знижують утворення малонового діальдегіду [4,5].

Найбільш виражений мембраностабілізуючий ефект *in vivo* спостерігався у гідроксиформ. При їх введенні спостерігалась стабілізація мембран гепатоцитів, про що свідчить суттєве зменшення показників активності амінотрансфераз – АлТ і АсТ. Наявність гідроксигрупи в α -положенні карбонового ланцюга зменшує показники рівня АлТ та АсТ, наближаючи їх до інтактної групи тварин. Ці сполуки на фоні токсичного гепатиту наближають показники білоксинтезуючої активності до рівня інтактних тварин [4,5].

Окремий інтерес, як потенційні біорегулятори представляють N-ацильні похідні S-(2-метилхінолін-4-іл)-L-цистеїну [11]. Віртуальний скринінг N-ацильних похідних S-(2-метилхінолін-4-іл)-L-цистеїну на основі комп'ютерної програми PASS вказує на імовірність наявності широкого спектру біологічної активності даних сполук. Привертає увагу наявність комбінованої дії сполук, а саме варіанти поєднання мембранопротекторної, антиоксидантної, протизапальної, гепатопротекторної активності при відсутності терато- та канцерогенності, ембріотоксичності. Аналіз результатів комп'ютерного скринінгу дозволив виявити вплив структурних параметрів на біологічну активність сполук, визначити перспективні сполуки та напрями дослідження їх біологічної дії. З метою пошуку серед них ефективних гепатопротекторів було проведено первинну оцінку біологічної дії сполук. У роботах [11,12,13] було встановлено зв'язок між хімічною будовою та біологічною активністю в ряду N-ацил-S-(2-метилхінолін-4-іл)-L-цистеїнів (табл.2):

Таблиця 2 – N-ацильні похідні S-(2-метилхінолін-4-іл)-L-цистеїну

№	Сполука	№	Сполука	№	Сполука
R – фрагмент 2-метил-4-меркаптохіноліну (згідно до рисунку 2)					
1		5		9	
2		6		10	
3		7		11	
4		8		12	

Дані сполуки здатні взаємодіяти з вільними радикалами та інгібувати окиснювальні процеси. Значна активність відмічається у заміщених N-бензоїл-S-(2-метилхінолін-4-іл)-L-цистеїну. Їх натрієві і калієві солі інгібують аутоокиснення адреналіну на рівні речовини порівняння — ацетилцистеїну[12]. Це пов'язано із деякою структурною схожістю даних сполук з природними антиоксидантами, зокрема з токоферолом.

Подальша модифікація молекули S-гетерил-L-цистеїну шляхом блокування аміногрупи залишком бурштинової кислоти (див. сполуки 5-7) призводить до незначного зниження активності.

Підвищення активності характерно для їх натрієвих і калієвих солей, і реалізується завдяки більшій реакційній здатності за рахунок розчинності сполук у буферному розчині.

Наявність алкоксигрупи в хіноліновому ядрі сприяє помірному підвищенню антирадикальної активності за рахунок дезалкілювання алкоксигрупи та утворення в експериментальних середовищах фенолятних структур, які здатні інгібувати утворення пероксидних радикалів.

Введення бром у хіноліновий цикл призводить до значного зниження активності. Така тенденція характерна і для солей відповідних кислот [11].

ЛД₅₀ досліджених сполук знаходиться у межах 660-2000 мг/кг і, згідно з класифікацією І. К. Сидорова, їх відносять до класу малотоксичних або нетоксичних сполук [11].

Значний вплив на токсичність даного ряду сполук має природа ацильного фрагменту — блокування аміногрупи сукциноільним радикалом значно знижує токсичність сполук (ЛД₅₀ >2000 мг/кг). Заміна гідрогену аміногрупи на α-хлорацетильний фрагмент (табл.2) також сприяє помірному зниженню токсичності у порівнянні з N-ацетил-S-(2-метилхінолін-4-іл)-L-цистеїном. Блокування аміногрупи бензоільним радикалом приводить до підвищення гострої токсичності. При визначенні мембраностабілізуючої дії було встановлено, що введення динатрієвої солі N-сукциноїлзаміщених ефективно регулювало ступінь гемолізу, значно підвищувало стійкість еритроцитів і сприяло підвищенню кількості молодих еритроцитів, що, вказує на активізацію регенераторних властивостей, і перевершує профілактичний вплив тіотриазоліну (ТТЗ). Наявність в шостому положенні хіноліну метоксигрупи та відсутність замісника зменшує позитивний вплив на показники еритроцитів, але стабілізуючий ефект дії даних сполук зберігається. Блокування аміногрупи бензоільним та хлорацетильним радикалом знижує стійкість еритроцитів до кислого середовища. Естери N-ацильних похідних S-(2-метилхінолін-4-іл)-L-цистеїну проявляють помірну мембраностабілізуючу активність [13].

Введення експериментальним тваринам динатрієвої солі N-сукциноїлзаміщених підвищує стійкість щодо впливу гіпоосмотичних розчинів до рівня речовини порівняння — тіотриазоліну, а за вираженістю гемолізу перевершує його дію. Відсутність замісника та введення в шосте положення хінолінового циклу метоксигрупи перешкоджає позитивній динаміці. Схожий ефект відмічається при введенні естерів.

Відсутність замісника та введення в шосте положення хінолінового циклу метоксигрупи призводило до зменшення кількості первинних та вторинних продуктів вільнорадикального окиснення ліпідів та гальмування пошкодження еритроцитів, але сумарна оптична густина збільшилась відносно інтактної групи, що свідчить про підвищення сорбційної здатності мембран еритроцитів внаслідок їх пошкодження хімічним агентом [13].

Порушення мембранних структур сприяють патологічним змінам органів і особливого впливу зазнають клітини печінки за рахунок їх багатофункціональності. На 2 та 7 добу досліджень рівень ферментів цитолізу, у порівнянні з контролем, знижують всі сполуки, що реалізується за рахунок здатності гальмувати процеси ушкодження мембран гепатоцитів.

На 14 добу значні зміни ферментативної активності спостерігалися при введенні заміщених N-сукциноіл-S-(2-метилхінолін-4-іл)-L-цистеїну. Так, вираженим ефектом виділяється динатрієва сіль N-сукциноіл-S-(6-етокси-2-метилхінолін-4-іл)-L-цистеїну, яка перевершує рівень речовини порівняння – тіотриазоліну [13].

Введення експериментальним тваринам заміщених N-сукциноіл-S-(2-метилхінолін-4-іл)-L-цистеїнів сприяло збереженню білоксинтетичної функції печінки та відновленню ліпідного обміну протягом всього експерименту, а наявність етоксигрупи у шостому положенні хіноліну підвищувало дану властивість.

Встановлено, що позитивні зміни гомеостазу глюкози викликали практично всі досліджені сполуки. За здатністю до відновлення вуглеводного обміну найбільшу активність проявляють заміщені N-сукциноіл-S-(2-метилхінолін-4-іл)-L-цистеїну. Ефект застосування цих сполук зберігається протягом всього експерименту [12,13].

Відсутність замісника та наявність метоксигрупи в шостому положенні N-сукциноіл-S-(2-метилхінолін-4-іл)-L-цистеїну призводить до зниження активності. Підвищення ліпофільності похідних N-ацетил-S-(2-метилхінолін-4-іл)-L-цистеїнів позитивно впливало на даний показник. Позитивний вплив сполук на функціональний стан гепатоцитів підтверджено результатами гістоморфологічних досліджень структури печінки.

При дослідженні протизапальної активності встановлено, що сполуки ряду N-ацильних похідних S-(2-метилхінолін-4-іл)-L-цистеїну проявляють протизапальну активність за рахунок впливу на простагландинову фазу карагенінового запалення та гальмування розвитку формалінового набряку [12].

Дослідження показали, що ізопропілові естери (N-ацетил-S-(2-метилхінолін-4-іл)-L-цистеїну та

N-ацетил-S-(6-метокси-2-метилхінолін-4-іл)-L-цистеїну), динатрієвої солі N-сукциноіл-S-(6-етокси-2-метилхінолін-4-іл)-L-цистеїну, метиловий естер N-сукциноіл-S-(6-етокси-2-метилхінолін-4-іл)-L-цистеїну пригнічували розвиток карагенінового та формалінового запалення і перевершували дію еталону порівняння — диклофенаку натрію [12,13].

Блокування аміногрупи L-цистеїну сукциноільним та бензоільним радикалами знижує активність. Введення алкоксигрупи в шосте положення хіноліну підвищує протизапальні властивості даного ряду сполук.

ВИСНОВКИ

1. Проаналізовано наукові дослідження по визначенню біологічної активності N,S-заміщених (хінолін-4-іл)-L-цистеїну.
2. Показано перспективність продовження пошуку нових ефективних біорегуляторів серед N,S- заміщених цистеїну.

ЛІТЕРАТУРА

1. Бражко О.А. L-цистеїн синтон для створення біологічно активних речовин / О.А. Бражко // Вісник Запорізького національного університету: Збірник наукових статей. Біологічні науки. - Запоріжжя: Запорізький національний університет, 2009. - № 4. - С. 65-80.
2. Бражко О.А. Синтез потенційних біорегуляторів серед S-заміщених L-цистеїну та цистеаміну / О.А. Бражко, Л.О. Омелянчик, М.П. Завгородній // Тези доповідей XXI Української конференції з органічної хімії (1-5 жовтня 2007 р.). - Чернівці, 2007. - С. 22.

3. Генчева В.І. Вивчення біологічної дії деяких 4-S-похідних хіноліну / В.І. Генчева, Л.О. Омелянчик, О.А. Бражко // Біополімери і клітина. - 2006. - Т. 22, № 6. - С. 475-479.
4. Генчева В.І. Дослідження антирадикальної активності похідних 2-метил-8-метокси-4- тіохіноліну / В.І. Генчева, Л.О. Омелянчик, О.А. Бражко // Вісник Запорізького національного університету: Збірник наукових статей. Біологічні науки. - Запоріжжя: Запорізький національний університет, 2005. - № 1. - С. 71-74.
5. Генчева В.І. Пошук антиоксидантів серед похідних 8-метоксизаміщених 4-меркаптохінолінів / В.І. Генчева, Л.О. Омелянчик, О.А. Бражко // Питання біоіндикації та екології. - 2006. - Вип. 11, № 1. - С. 194-199.
6. Громова В.П. Дослідження антиоксидантної активності тіопохідних хіноліну / В.П. Громова, О.А. Бражко, М.П. Завгородній // Укр. біохім. журн. - 2005. - Т. 77, № 3. - С. 87-95.
7. Коваленко С.І. Синтез, фізико-хімічні властивості α (β)-[S-(4-хіназоліл)]-, [S-(4-хіноліл)]- тіоалкілкарбонових кислот та їх ефірів / С.І. Коваленко, О.А. Бражко, І.А. Мазур // Фізіологічно активні речовини. - 2002. - № 2 (34). - С. 15-19.
8. Корнет М.М. Біологічна активність деяких S-(хінолін-4-іл)заміщених цистеїну / М.М. Корнет, О.А. Бражко, М.П. Завгородній // Медична хімія. - 2007. - Т. 9, № 2. - С. 65-69.
9. Корнет М.М. Біологічна активність деяких S-(хінолін-4-іл)заміщених цистеїну / М.М. Корнет, О.А. Бражко, М.П. Завгородній // Біологія ХХІ століття: теорія, практика, викладання: Матеріали Міжнародної конференції. - Київ: Фітосоціоцентр, 2007. - С. 62-63
10. Корнет М.М. Комп'ютерний прогноз біологічної активності деяких S-(хінолін-4-іл)заміщених цистеаміну як основа для пошуку та оптимізації базових структур біологічно активних сполук / М.М. Корнет, О.А. Бражко, Л.О. Омелянчик // Вісник Запорізького національного університету: Збірник наукових статей. Біологічні науки. - Запоріжжя: Запорізький національний університет, 2007. - № 1. - С. 106-111.
11. Лабенська І.Б. Біологічна активність S-гетерилзаміщених L-ацетилцистеїну / І.Б. Лабенська, Л.О. Омелянчик, О.А. Бражко // Зб. наук. статей «Актуальні питання фармацевтичної та медичної науки та практики». - 2006. - Вип.. XV, Т. 3. - С. 596.
12. Лабенська І.Б. Віртуальний скринінг N-ацетильних похідних S-гетерил L-цистеїну / І.Б. Лабенська, Л.О. Омелянчик, О.А. Бражко // Збірка матеріалів Міжнародної конференції "Сучасні проблеми біології, екології та хімії", присвяченої 20-річчю біологічного факультету ЗНУ 29 березня - 1 квітня 2007 р. - Запоріжжя. - 2007. - С. 556-558.
13. Лабенська І.Б. Біологічна активність нових S-гетерилзаміщених ацетил цистеїну / І.Б. Лабенська, Л.О. Омелянчик, Н.В. Гаврюшенко, О.А. Бражко, М.П. Завгородній // Вісник Запорізького національного університету: Збірник наукових статей. Біологічні науки. - Запоріжжя: Запорізький національний університет, 2005. - № 1. - С. 113-119.
14. Омелянчик Л.О. Прогнозування можливих видів біологічної дії серед N-, S-заміщених хіноліну / Л.О. Омелянчик, О.А. Бражко, М.П. Завгородній // Актуальні питання фармацевтичної та медичної науки і практики. Зб. наукових ст. - Запоріжжя, ЗДМУ, 2000. - Вип.. 2. - С. 145-148.

15. Омелянчик Л.О. Про взаємодію 9-хлоракридину з L(-)-цистеїном / Л.О. Омелянчик, М.П. Завгородній, О.А. Бражко // Вісник Запорізького національного університету: Збірник наукових статей. Біологічні науки. - Запоріжжя: Запорізький національний університет, 1998. - № 1. - С. 131-134.
16. Омелянчик Л.О. Пошук біорегуляторів з антиоксидантною дією серед S-похідних 4- меркаптохінолінів / Л.О. Омелянчик, Д.М. Федоряк, О.А. Бражко // *Ukrainica Bioorganica Acta*. - 2007. - № 2. - С. 17-24.
17. Рильський О.Ф. Дослідження біологічної активності деяких похідних хіноліну / О.Ф. Рильський, О.А. Бражко, М.М. Корнет // Вісник Запорізького національного університету: Збірник наукових статей. Біологічні науки. - Запоріжжя: Запорізький національний університет, 2005. - № 1. - С. 146-151.
18. Усанова М. П., Себякин Ю. Л. Синтез модифицированного аналога природного липотрипептида из бактериальной стенки *E. coli* // *Биоорганическая химия*. - 1999. - Т. 25, № 5. - С. 329-333.
19. Andersen L.W., Thiis J., Kharazmi A. et al. The role N-acetylcystein administration on the oxidative response of neutrophils to during cardiopulmonary bypass // *Perfusion*. - 1995. - V. 10, №1. - P. 21-26.
20. Aruoma O.I., Halliwell B., Hoey B.M. The antioxidant action of N-acetylcysteine: its reaction with hydrogen peroxide, hydroxyl radical, superoxide, and hypochlorous acid // *Free Radic. Biol. Med.* - 1989. - V. 6, №6. - P. 593-597.
21. Belouqui O., Prieto J. Suarez M. N-acetylcysteine enhances the response to interferon-alpha in chronic hepatic C: a pilot study // *J. Interferon Res.* - 1993. - № 13. - P. 279-282.
22. Bergstrand H., Bjornson A., Eklund A. Stimuli-induced superoxide radical generation in vitro by human alveolar macrophages from smokers: modulation by N-acetylcysteine treatment in vivo // *Free Radic. Biol. Med.* - 1986. - № 2. - P. 119-127.
23. Chatterjee A., Deb S. Genotoxic effect of arecoline given either by the peritoneal or oral route in murine bone marrow cells and the influence of N-acetylcysteine // *Cancer Lett.* - 1999. - V. 139, №1. - P. 23-31.
24. De Caro L., Ghizzi A., Costa R. Pharmacokinetics and bioavailability of oral acetylcysteine in healthy V.unteers // *Arzneimittel-Forsch.* - 1989. - № 39. - P. 382-385.
25. Droge W. Cysteine and glutathione deficiency in AIDS patients: a rationale for the treatment with N-acetylcysteine // *Pharmacology*. - 1993. - № 46. - P. 61-65.
26. Erkkila K., Hirvonen V., Wuokko E. N-acetyl-L-cysteine apoptosis in human male germ cell in vitro // *J. Clin. Endocr. Metab.* - 1998. - V. 83, № 7. - P. 2523-2531.
27. Eylar E., Rivera-Quinones C., Molina C. N-acetylcysteine enhances T cell functions and T cell growth in culture // *Immunology*. - 1993. - V. 5, № 1. - P. 97-101.
28. Fiorentini C., Falzano L., Rivabene R. N-acetylcysteine protects epithelial cells against the oxidative imbalance due to *Clostridium difficile* toxins // *FEBS Lett.* - 1999. - V. 453, №1-2. - P. 124-128.
29. Girardi G., Elias M.M. Effectiveness of N-acetylcysteine in protecting against mercuricchloride-induced nephrotoxicity // *Toxicology Data of Pub.* - 1991. - № 8. - P. 2.
30. Harman D. Free-radical theory of aging: increasing the functional life span // *Ann. N.Y. Acad. Sci.* - 1994. - V. 717. - P. 1-15.

31. Holt S., Goodier D., Marley R. Improvement in renal function in hepatorenal syndrome with N- acetylcysteine // *Lancet*. - 1999. - V. 353, № 9. - P. 294-295.
32. Kinscherf R., Fischbach T., Mihm S. Effect of glutathione depletion and oral N-acetylcysteine treatment on CD4⁺ and CD8⁺ cells // *FASEB*. - 1994. - № 8. - P. 448-451.
33. Lalitha T., Kerem D., Yannai S. Effect of N-acetylcysteine, D-penicillamine and buthionine sufoxine on glutathione levels and CNS oxygen toxicity in rats // *Pharmacol. Toxicol.* - 1990. - V.66, №1. - P. 56-61.
34. Lindner H., Holier E., Erd B. Peripheral blood mononuclear cells induce programmed cell death in human endothelial cells and may prevent repair: role of cytokines // *Blood*. - 1997. - V. 89, №6. - P. 1931-1938.
35. Matinez M., Matinez N., Hernander A.I. Hypothesis: can N- acetylcysteine be beneficial in Parkinson's disease? // *Life Sci.* - 1999. - №15. - P. 1253-1257.
36. Mayer M., Noble M. N-acetyl-L-cysteine is a pluripotent protector against cell death and enhancer of tropic factor-mediated cell survival in vitro // *Proc. Nat. Acad. Sci. USA*. - 1994. - V. 91, № 16. - P. 7496-7500.
37. Morris P.E., Bernard G.R. Significance of glutathione in lung disease and implications for therapy // *Amer. J. Med. Sci.* - 1994. - V. 307. - P. 119-127.
38. Olson K.R. *Poisoning & Drug Overdose*, 2nd ed. Appleton & Lange. -1994. - 564 p.
39. Porter J.M. Ivatury R.R. Azimuddin K. Antioxidant therapy in the prevention of organ dysfunction syndrome and infections complications after trauma: early results of a prospective randomized study // *Amtr. Surg.* - 1999. - V. 65, № 5. - P. 478-483.
40. Riise G.C. The intrabronchial microbial flora in chronic bronchitis patients: a target for N-acetylcysteine therapy // *Eur. Respir. J.* - 1994. - № 7. -P. 94-101.
41. Shaikh Z.A., Zaman K., Tang W. Treatment of chronic cadmium nephrotoxicity by N-acetylcyteine // *Toxicol Lett.* - 1999. - V. 104, №1-2. - P. 137-142.
42. Shattuck K.E., Rassin D.K.,Grinnell C.D. N-acetylcyteine protects from glutatthione depletion in rats exposed to hyperoxia // *J. Parenter .Enteral. Nutr.* -1998. - V. 22, № 4. - P. 228-233.
43. Tiriq M., Morais C., Sobki S. Effects of buallamine and N-acetyl-L-cysteine on cytokine production and collagen-induced arthriris (CIA) // *Clin. Exp. Immynol.* - 1999. - V. 115, № 1. - P. 26-31.
44. Tiriq M., Morais C., Sobki S. N-acetylcyteine attenuates cyclosporine-induced nephrotoxicicy in rats // *Nephrol. Dial. Transplanc.* -1999. - V. 14, №4. - P. 923-929.
45. Tsuji F., Miyake Y., Aono H. Effects of buallamine and N-acetyl-L-cysteine on cytokine production and collagen-induced arthriris (CIA) // *Clin. Exp. Immunol.* - 1999. - V. 115, №1. - P. 26-31.
46. Vecchiarelli A. Macrophage activation by N-acetylcysteine in COPD patients // *Chest*. - 1994. - № 105. - P. 806-811.
47. Wispriyono B., Matsuoka M., Igisu H. Protection from cadmium cytotoxicicy by N-acetylcyteine in LLC-PK1 cells // *J. Pharmacol. Exp. Ther.* -1998. - V. 287, №1. - P. 344-351. Yosof M., Yildiz D., Ercal N. N-acetyl-L-cysteine protects against delta-aminolevulinic asid – induced 8-hydroxydeoxyguanosine formation // *Toxicol. Lett.* - 1999. - V. 106, № 1. - P. 41-47.