

**СУЛЬФУРОВМІСНІ ПОХІДНІ 9,10-АНТРАХІНОНУ  
ЯК ПОТЕНЦІЙНІ АНТИТРОМБОТИЧНІ АГЕНТИ  
З АНТИОКСИДАНТНОЮ ДІЄЮ: *IN SILICO*  
ПРОГНОЗУВАННЯ ТА *IN VITRO* ВАЛІДАЦІЯ**

**Стасевич М. В., Зварич В. І.**

**ВСТУП**

Проблема артеріальних тромбозів є одним з важливих факторів, що визначають результат захворювань як серцево-судинної системи, так і онкозахворювань, які поділяють перше місце серед усіх захворювань, як в Україні, так і у світі<sup>1</sup>. Вони є причиною раптової смертності при інфаркті міокарда, судинних ускладнення цукрового діабету, хіміотерапії онкозахворювань, а також знижують результативність хірургічного лікування ішемічної хвороби серця, тощо. Механізми виникнення тромбозів є найрізноманітнішими: активація тромбоцитарної і коагуляційної ланки гемостазу, порушення синтезу чинників згортання крові II (протромбін), VII (проконвертін), IX (чинник Крістмаса), X (чинник Стюарта-Прауера), зниження фібринолітичної активності крові, активація перикисного окислення ліпідів, порушення функціональної активності ендотелію тощо<sup>2</sup>. Тому, серед препаратів з антитромботичною дією є як антиагрегаційні, антикоагулянтні, фібринолітичні, ендотеліотропні, так і антиоксидантні засоби.

Антитромбоцитарні і антикоагулянтні препарати, які використовуються в даний час, впливають на деякі етапи в процесі агрегації тромбоцитів і активації системи згортання крові. Однак їх ефективність часто не задовольняє клініцистів. Крім того, наявність побічних ефектів у цих препаратів з боку шлунково-кишкового тракту обмежують їх застосування у деяких категорій хворих. Недостатність ефекту відомого антитромбоцитарного засобу

---

<sup>1</sup> Gregson J., Kaptoge S., Bolton T., Pennells L., Willeit P., Burgess S., Meade T. Cardiovascular risk factors associated with venous thromboembolism. *JAMA Cardiology*. 2019. Vol. 4. № 2. P. 163–173. doi:10.1001/jamacardio.2018.4537

<sup>2</sup> Jerjes-Sánchez C. Mechanisms of Thrombosis. *Thrombolysis in Pulmonary Embolism* / Ed. by C. Jerjes-Sánchez, Cham, 2015. P. 1–17.

Аспіріну може бути пояснена тим, що препарат блокує тільки один із шляхів активації тромбоцитів, механізм якого пов'язаний з інгібуванням циклооксигенази і утворенням тромбоксану. Інша відома субстанція Клопідогрель, яка є похідною тієнопіридину (препарат для розрідження крові на його основі Плавікс Sanofi–Winthrop Industrie, Франція; Зілт, «KRKA», Словенія; Тромбонет, Фармак; Атрогрел, Борщагівський ХФЗ; Атерокард, Київський вітамінний завод), широко використовується і є обов'язковим для застосування у випадках стентування коронарних артерій. Біодоступність діючої субстанції препарату Плавікс французького виробника є найкращою, проте ціна його є достатньо високою.

Численні клінічні дослідження показують, що застосування інших сучасних антитромбоцитарних препаратів часто супроводжують такі побічні ефекти, як резистентність до їх дії, підвищений ризик виникнення неконтрольованих кровотеч, а також розвиток серйозних системних ускладнень<sup>3</sup>, що поряд з високою вартістю таких лікарських засобів настановлює на необхідність проведення подальших досліджень щодо пошуку нових більш ефективних та безпечних субстанцій та розробки на їх основі антиагрегаційних препаратів.

В останні роки показана важлива роль перекисного окислення ліпідів в патогенезі утворення тромбів. Доведений вплив вільнорадикальних механізмів у розвитку різних видів онкозахворювань, атеросклерозу і його тромбонекротичних наслідків (інфаркт, інсульт), цукрового діабету, хронічних неспецифічних захворювань легень, захворювань репродуктивної системи, а також променевого ураження, гепатиту, зниження клітинного і гуморального імунітету, інтоксикації мембранними отрутами, тощо. Тому, в останні роки ведеться постійний пошук антиоксидантів – як природних, так і синтетичних, які все ширше входять в клінічну практику, знайшовши своє застосування в різних сферах медицини – від хірургії до психіатрії. Дослідження щодо перетворення антиоксидантів в живих клітинах в основному стосуються препаратів, які давно використовуються в клінічній

---

<sup>3</sup> Shoichiro D. Adverse effect of antithrombotic medications on bleeding events and comparison of antithrombotic agents in hemodialysis patients. *Therapeutic Apheresis and Dialysis*. 2019. Vol. 23. № 1. P. 32–37. doi: 10.1111/1744-9987.12744

практиці, таких, як вітаміни, фенольні сполуки, карбонові кислоти, амінокислоти та ін.).

Хіноїдна система є структурним елементом багатьох природних біологічно активних молекул, як наприклад вітамінів К і Е, а також сполук, які безпосередньо залучені в окисний метаболізм, таких як кофермент Q10. Багато з антиоксидантів, знайдених у харчових продуктах, є хінонами (наприклад, флавоноїди та флавоноїди). До числа хіноїдних сполук відносяться похідні кверцетину (у фруктах і овочах), ресвератрол (у червоному вині), катехіни та епікатехін (у шоколаді та чаї), а також сполуки, отримані з амінокислот, таких як тирозин і триптофан (гідрокситирозол, 5-гідрокситриптофан, і, звичайно, піролохінолінхінон)<sup>4</sup>. Головною перевагою хінонів є ароматична природа багатьох з них, що надає їм хімічну стабільність, необхідну для функціонування в окислювальному середовищі, і здатність ефективно вступати в окисно-відновні реакції.

Група науковців<sup>5,6</sup> виявила ряд сполук з антиагрегаційною і антикоагулянтною дією серед антрахіноїдних похідних. Данські вчені одержали 1,4– та 1,8-похідні 9,10-антрахінону, які були включені в олігодеоксинуклеотиди для дослідження впливу на час згортання фібриногену в крові, що показало кращі антикоагуляційні властивості 1,8-заміщених антрахінонів<sup>7</sup>. Група американських науковців показала перспективність тимохінону як профілактичного антикоагулянта та запропонували його використання в антикоагулянтній терапії при лікуванні онкозахворювань<sup>8</sup>.

---

<sup>4</sup> Cadenas E., Hochstein P., Ernster L. Pro- and Antioxidant Functions of Quinones and Quinone Reductases in Mammalian Cells. *Advances in Enzymology and Related Areas of Molecular Biology*. 1992. Vol. 65. P. 97–146. doi:10.1002/9780470123119.ch3

<sup>5</sup> Kaur A., Kaur S., Kaur M., Mahajan A., Bose S. Rheum emodi: a review on pharmacology and phytochemistry. *World Journal of Pharmaceutical Research*. 2014. Vol. 4. № 1. P. 1892–1902.

<sup>6</sup> Memariani Z., Moeini R., Hamed S., Narjes G., Mozaffarpur S. Medicinal plants with antithrombotic property in Persian medicine: a mechanistic review. *Journal of Thrombosis and Thrombolysis*. 2018. Vol. 45. № 1. P. 158–179. doi: 10.1007/s11239-017-1580-3

<sup>7</sup> Gouda A. S., Amine M. S., Pedersen E. B. Synthesis of new DNA G-quadruplex constructs with anthraquinone insertions and their anticoagulant activity. *Helvetica Chimica Acta*. 2016. Vol. 99. P. 116–124. doi: 10.1002/hlca.201500207

<sup>8</sup> Muralidharan-Chari V., Kim J., Abuawad A., Naeem M., Cui H., Mousa, S.A. Thymoquinone modulates blood coagulation in vitro via its effects on inflammatory and coagulation pathways. *International Journal of Molecular Sciences*. 2016. Vol. 17. № 4. Article number 474. doi: 10.3390/ijms17040474

В Україні також проводяться дослідження з пошуку антитромботичних засобів<sup>9</sup>.

Використання похідних антрахінонів, як сполук з антитромботичними властивостями, в основному представлене фітотерапевтичними дослідженнями екстрактів лікарських рослин, які містять крім діючих антрахінонів суміші інших біологічно активних сполук, що не дозволяє адекватно оцінити вплив того чи іншого компонента на організм людини. В останні роки проводяться роботи по одержанню нових 1,4- та 1,8-похідних 9,10-антрахінону та включенню їх в олігодеоксинуклеотиди для дослідження їх впливу на час згортання фібриногену в крові, проте ці дослідження є високоартісними і потребують великої кількості спеціального обладнання та умов.

Багато природних антрахінонів (хризопанол, емодин, алоє-емодин, рейн, фізіонін, обтузін, аурантіобтузін, руброфусарин, торахрисон і торалактон), виділених з рослин, проявляють антиоксидантні властивості<sup>10,11</sup>. Серед синтетичних похідних 9,10-антрахінону були виявлені сполуки з антиоксидантними властивостями<sup>12,13,14</sup> а деякі похідні досліджені одночасно на цитотоксичність та оксидативний стрес<sup>15</sup>. Також показано, що

---

<sup>9</sup> Halenova T., Nikolaeva I., Nakonechna A., Lubenets V. Inhibition of human platelet aggregation by some newly synthesized S-esters of thiosulfonic acid. *Research and Practice in Thrombosis and Haemostasis*. 2017. Vol. 1. № 1. P. 1276–1277. doi:10.1002/rth2.12012

<sup>10</sup> Duke J. A. Handbook of phytochemical constituents of GRAS herbs and other economic plants. Boca Raton : CRC Press, 1992. P. 143–144.

<sup>11</sup> Storozhok N. M., Drulle A., Login I., Dregeris I., Khrapova N. G., Burlakova E. B. Antioxidant activity of natural and synthetic quinones. *Vopr. Med. Khim.* 1995. Vol. 41. P. 16–21.

<sup>12</sup> Yen G., Duh P., Chuang D. Antioxidant activity of anthraquinones and anthrones. *Food Chemistry*. 2000. Vol. 70. № 4. P. 437–441. doi: 10.1016/S0308-8146(00)00108-4

<sup>13</sup> Marković Z., Filipović M., Manojlović N., Amić A., Jeremić S., Milenković D. QSAR of the free radical scavenging potency of selected hydroxyanthraquinones. *Chemical Papers*. 2018. Vol. 72. P. 2785–2793. doi: 10.1007/s11696-018-0534-3

<sup>14</sup> Liu N., Sun G. Production of reactive oxygen species by photoactive anthraquinone compounds and their applications in wastewater treatment. *Industrial & Engineering Chemistry Research*. 2011. Vol. 50. № 9. P. 5326–5333. doi: 10.1021/ie101423v

<sup>15</sup> Lin L., Du H. An anthraquinone compound and its protective effects against homocysteine-induced cytotoxicity and oxidative stress. *Spectrochimica Acta – Part A: Molecular and Biomolecular Spectroscopy*. 2018. Vol. 202. P. 314–318. doi: 10.1016/j.saa.2018.05.058

кількість і положення замісників в антрахіноновому кільці мають значний вплив на прояв антиоксидантної активності<sup>16,17,18</sup>.

В останні роки, особливо у зв'язку з пандемією COVID-19, активізувалися дослідження з пошуку та розроблення нових антитромботичних засобів<sup>19</sup>.

У зв'язку з вищенаведеним, нижче представлено результати досліджень авторів щодо пошуку та виявлення нових антитромботичних агентів з антиоксидантними властивостями серед сульфуровмісних похідних 9,10-антрахінону з використанням методів комп'ютерного прогнозування та експериментальної верифікації.

### **1. Прогнозування антитромбоцитарної та антиоксидантної активності сульфуровмісних похідних 9,10-антрахінону**

Для проведення *in silico* прогнозування сульфуровмісних похідних 9,10-антрацендіону **1-21** (рис.1) та субстанцій порівняння в якості вихідної інформації були використані структурні формули речовин як MOL або SDF файли програми *ChemDraw*<sup>20</sup>.

Структури вносились за допомогою відповідного меню інтерфейса доступного онлайн сервісу програми *PASS Online* платформи *Way2Drug*<sup>21</sup>. Результатом онлайн прогнозування був список ймовірних фармакологічних ефектів з відповідними

---

<sup>16</sup> Marković Z., Jeremić S., Dimitrić Marković J., Stanojević Pirković M., Amić D. Influence of structural characteristics of substituents on the antioxidant activity of some anthraquinone derivatives. *Computational and Theoretical Chemistry*. 2016. Vol. 1077. P. 25–31. doi: 10.1016/j.comptc.2015.10.004

<sup>17</sup> Zvarych V., Stasevych M., Lunin V., Deniz N. G., Sayil C., Ozyurek M., Guclu K., Vovk M., Novikov V. Synthesis and investigation of antioxidant activity of the dithiocarbamates derivatives of 9,10-anthracenedione. *Monatshefte für Chemie*. 2016. Vol. 147. P. 2093–2101. doi: 10.1007/s00706-016-1839-y

<sup>18</sup> Stasevych M., Zvarych V., Lunin V., Kopak N., Komarovska-Porokhnyavets O., Deniz N. G., Sayil C., Ozyurek M., Guclu K., Vovk M., Novikov V. Synthesis, investigation of antimicrobial and antioxidant activity of anthraquinonylhydrazones. *Monatshefte für Chemie*. 2018. Vol. 149. P. 1111–1119. doi: 10.1007/s00706-018-2157-3

<sup>19</sup> Dhiman D., Chaudhary A., Pandit V., Verma C. P. S. Antiplatelet agents: a review. *World Journal of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences*. 2020, Vol. 9. № 10. P. 656-669. doi: 10.20959/wjpps202010-17280

<sup>20</sup> Chemaxon. URL: <http://www.chemaxon.com> (accessed May 10, 2021)

<sup>21</sup> PASS Online. URL: <http://www.way2drug.com/PASSOnline/index.php> (accessed February 16, 2021)

значеннями  $R_a$ , серед яких були відібрані активності, пов'язані з антитромбоцитарною та антиоксидантною діями.

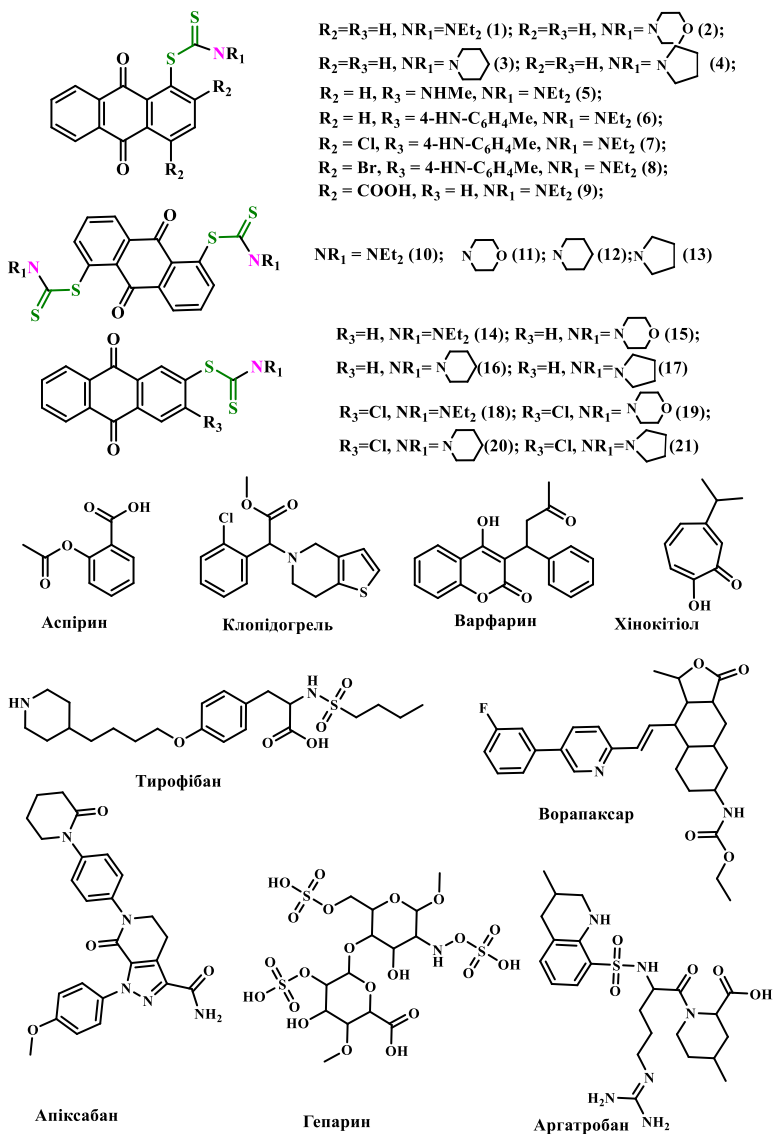


Рис. 1. Об'єкти для *in silico* дослідження

Молекулярне моделювання взаємодії відповідного ліганда з відповідним білком-мішенню було проведене з використанням тестового доступу до *Receptor Grid Generation* та *Glide Maestro* програмного пакету *Schrödinger Suite 2018-4*<sup>22</sup>, в результаті чого були визначені значення скорингової функції  $G_{score}$ , яка відображає рівень зв'язування до певного білка. Кристалографічні структури білків-мішеней були одержані з *Protein Data Bank (PDB)*<sup>23</sup>. Для молекулярного докінгу досліджуваних структур були обрані одинадцять рецепторів-мішеней, шість з яких приймають участь у регуляції агрегації тромбоцитів: циклооксигеназа-1 (COX-1) – 3N8X, глікопротеїн-ІІІ/ІІІа (GPIІІ/ІІІа) – 2VDM, глікопротеїн-VI (GP-VI) – 2G17, пуриновий рецептор P<sub>2</sub>Y<sub>12</sub> – 4PXZ, простацикліновий рецептор (PG-I<sub>2</sub>) – 4F8K і протеїн-активований рецептор-1 (PAR-1) – 3VW7. Білками-мішенями, пов'язаними з процесом згортання крові, були відібрані антитромбін ІІІ (АТІІІ), фактор-Х (FX), фактор-ІІ (F-ІІ), фактор-ІХ (F-ІХ) і вітамін К-епоксидредуктаза (VKOR) з відповідними PDB-кодами 1NQ9, 1KSN, 5JZY, 1RFN та 3KP9.

Для пошуку нових субстанцій з антитромботичною активністю були вибрані 21 сульфуровмісна похідна 9,10-антрацендіону **1-21**. Для порівняння були використані відомі лікарські субстанції: рецепторів тромбоцитів – *аспірин*, *тирофібан*, *хінокітіол*, *клопідогрель*, *ворапаксар* та рецепторів згортання крові – *гепарин*, *апіксабан*, *аргатробан*, *варфарин* (рис. 1).

Приймаючи до уваги наш попередній позитивний досвід підтвердження в експерименті передбаченої за допомогою *PASS Online* біологічної активності<sup>24</sup>, ми продовжили дослідження по виявленню на основі прогнозу сполук з плейотропним ефектом<sup>25,26,27</sup>.

---

<sup>22</sup> Friesner R. A., Murphy R. B., Repasky M. P., Frye L. L., Greenwood J. R., Halgren T. A., Sanschagrin P. C., Mainz D. T. Extra precision Glide: docking and scoring incorporating a model of hydrophobic enclosure for protein-ligand complexes. *Journal of Medicinal Chemistry*. 2006. Vol. 49. P. 6177–6196. doi: 10.1021/jm051256o

<sup>23</sup> Berman H. M., Westbrook J., Feng Z., Gilliland G., Bhat T. N., Weissig H., Shindyalov I. N., Bourne P. E. The Protein Data Bank. *Nucleic Acids Research*. 2000. Vol. 28. P. 235–242. doi: 10.1093/nar/28.1.235

<sup>24</sup> Zvarych V. I., Stasevych M. V., Stanko O. V., Komarovskaya-Porokhnyavets E. Z., Poroikov V. V., Rudik A. V., Novikov V. P. Computerized prediction, synthesis, and antimicrobial activity of new amino-acid derivatives of 2-chloro-N-(9,10-dioxo-9,10-dihydroanthracen-1-yl)acetamide. *Pharmaceutical Chemistry Journal*. 2014. Vol. 48. № 9. P. 584-588. doi: 10.1007/s11094-014-1154-z

<sup>25</sup> Stasevych M., Zvarych V., Lunin V., Deniz N. G., Gokmen Z., Akgun O., Novikov V. Computer-aided prediction and cytotoxicity evaluation of some

Комп'ютерне прогнозування біологічної активності було проведено в режимі онлайн доступу програмою *PASS Online* і отримані результати (табл. 1) були проаналізовані щодо ймовірності прояву антитромбоцитарної дії (*Antithrombotic, Platelet aggregation inhibitor, Platelet antagonist, Anticoagulant*) та антиоксидантного ефекту (*Antihypoxic, Oxygen Scavenger, Peroxidase inhibitor, Superoxide dismutase inhibitor, Radical Formation Agonist, Catalase stimulant*)<sup>28</sup>.

Як видно з даних прогнозу табл. 1 серед відомих антитромботичних субстанцій лише для семи з них характерний ймовірний прояв антиоксидантної активності, який є експериментально підтверджений для аспірину<sup>29</sup>, хінокітіол<sup>30</sup>, клопідогрель<sup>31</sup>, гепарин<sup>32</sup>, апіксабан<sup>33</sup>, варфарин<sup>34</sup>. Серед

---

dithiocarbamates of 9,10-anthracenedione as new anticancer agents. *SAR and QSAR in Environmental Research*. 2017. Vol. 28. № 5. P. 355–366. doi: 10.1080/1062936X.2017.1323796

<sup>26</sup> Stasevych M., Zvarych V., Lunin V., Vovk M., Novikov V. The new 1,2,3-triazolylanthracene-9,10-diones: synthesis and computer bioactivity screening. *Chemistry and Chemical technology*. 2017. Vol. 11. № 1. P. 1–9. doi: 10.23939/chcht11.01.001

<sup>27</sup> Zvarych V., Stasevych M., Stanko O., Novikov V., Vovk M., Poroikov V., Solovyov O. Computer prediction and synthesis of new azoles based on *N*-benzoyl-*N'*-(9,10-dioxo-9,10-dihydroanthracen-1-yl)thioureas. *Cheminè Technologija*. 2013. Vol. 61. № 2. P. 5–13. doi: 10.5755/j01.ct.64.2.6018

<sup>28</sup> Стасевич М. В., Зварич В. І., Новіков В. П. Комп'ютерне прогнозування у пошуку нових антитромбоцитарних агентів з антиоксидантним ефектом серед сульфуровмісних похідних 9,10-антрахінону. *Хімія, технологія речовин та їх застосування*. 2019. Vol. 2. № 2. P. 115–121. <https://doi.org/10.23939/ctas2019.02.115>

<sup>29</sup> Shi X., Ding M., Dong Z., Chen F., Ye J., Wang S., Vallyathan V. Antioxidant properties of aspirin: characterization of the ability of aspirin to inhibit silica-induced lipid peroxidation, DNA damage, NF-κB activation, and TNF-α production. *Molecular and Cellular Biochemistry*. 1999. Vol. 199. P. 93–102. doi: 10.1023/A:100693461

<sup>30</sup> Xu Y., Wang S., Miao Q., Jin K., Lou L., Ye X., Xi Y., Ye J. Protective role of hinokitiol against H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>-induced injury in human corneal epithelium. *Current Eye Research*. 2017. Vol. 42. P. 47–53. doi: 10.3109/02713683.2016.1151530

<sup>31</sup> Taher M. A., Nassir E. S. Beneficial effects of clopidogrel on glycemic indices and oxidative stress in patients with type 2 diabetes. *Saudi Pharmaceutical Journal*. 2011. Vol. 19. № 2. P. 107–113. doi: 10.1016/j.jsps.2011.01.006

<sup>32</sup> Nassiri A. A., Hakemi M. S., Soulati M., Marashian M., Rahbar K., Azizi F. Effects of heparin and dalteparin on oxidative stress during hemodialysis in patients with end-stage renal disease. *Iranian journal of kidney diseases*. 2009. Vol. 3. № 3. P. 162–167.

<sup>33</sup> Cases A., Vera M., Palomo M., Torramade S., Escolar G., Diaz-Ricart M. TO021 direct factor Xa inhibitor apixaban prevents endothelial activation and damage associated with chronic kidney disease. *Nephrology Dialysis Transplantation*. 2017. Vol. 32. № 3. iii87. doi: 10.1093/ndt/gfx131



досліджених сульфуровмісних похідних 9,10-антрацендіону для 17 з 21 сполуки прогнозується антитромбоцитарна дія, яка доповнюється антиоксидантним ефектом, що вказує на необхідність експериментальних досліджень цих сполук на дані види активностей.

З метою визначення ймовірного механізму дії сполук **1-21** та напямку експериментальних тестувань був проведений молекулярний докінг. Результати *in silico* взаємодії досліджуваних структур **1-21** з білками-мішенями *3N8X*, *2VDM*, *2G17*, *4PXZ*, *4F8K*, *3VW7*, *1NQ9*, *1KSN*, *5JZY*, *1RFN* та *3KP9* показали, що 14 сполук у ряду сульфуропохідних 9,10-антрацендіону **1-21** виявляють досить високий рівень зв'язування ( $G_{\text{score}}$  від -10.39 до -8.24) до вітамін К-епоксидредуктази, пов'язаної зі згортанням крові, а саме до *3KP9* (табл. 2).

Для інших білків досліджені структури **1-21** показали рівень зв'язування на середньому та нижче середнього рівня. Найвищий аффінітет до цього білка спостерігається для структури **3** зі значенням скорингової функції  $G_{\text{score}} = -10.39$  і є на рівні аффінітету препарату порівняння *Варфарину* ( $G_{\text{score}} = -10.45$ ).

---

<sup>34</sup> Winship I., Ross G., Nicoll A., Hogan C., Leong Y., Varigos G. Antioxidant effect of warfarin therapy: a possible symptomatic treatment for erythropoietic protoporphyria. *Archives of Dermatology*. 2009. Vol. 145. № 8. P. 960–961. doi: 10.1001/archdermatol.2009.165

Таблиця 1  
**Дані прогнозування антигребмоблігарної та антиоксидантної активності за програмою P<sub>ASS Online</sub> при Pa>0.2**

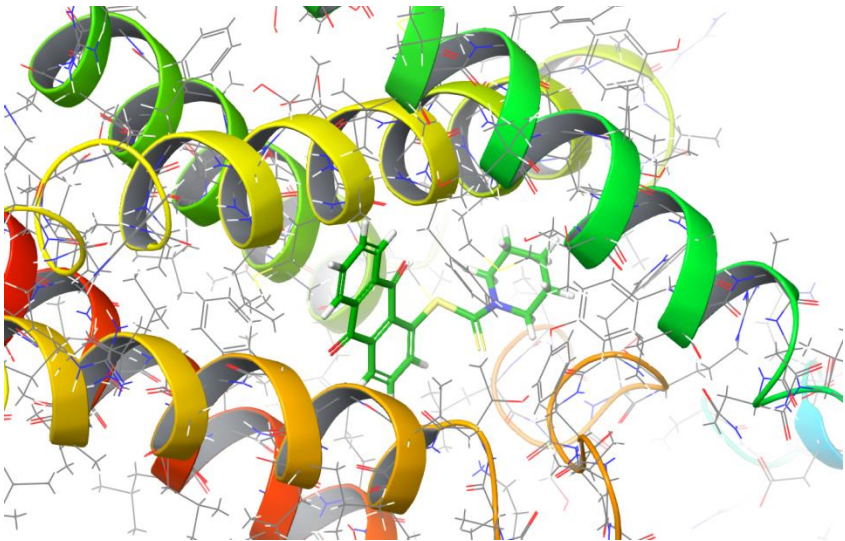
Прогнозована активність	Антигребмоблігарна активність				Антиоксидантна активність						
	Antithrombotic	Platelet aggregation inhibitor	Platelet antagonist	Anticoagulant	Platelet adhesion inhibitor	Catalase inhibitor	Oxygen scavenger	Radical formation agent	Peroxidase inhibitor	Superoxide dismutase inhibitor	Antihydroxic
Структура											
Клоїдогредель	0.723	0.712	0.385	0.332							0.262
Аміксабан	0.365			0.244	0.335						
Аргатровдан	0.721			0.300							
Аспірин	0.611	0.281			0.735	0.489	0.545		0.615	0.847	0.611
Гепарин	0.494	0.249		0.356			0.269	0.238			
Хіноксінол	0.383	0.598			0.555	0.318	0.573		0.742	0.432	0.719
Тирофібан	0.651		0.584	0.506	0.346		0.275				
Варфарин		0.549		0.568	0.476	0.263	0.543		0.377		
1		0.422			0.568		0.318		0.716	0.878	0.489
2		0.411								0.318	
3		0.440			0.431						0.360
4		0.398			0.425						0.378
5										0.586	0.311
6										0.460	0.394
7									0.120	0.147	0.293
8		0.497	0.416					0.117		0.320	0.333
9			0.368		0.325	0.480			0.689	0.924	0.432
10		0.422	0.295			0.370	0.318	0.162	0.716	0.878	0.489
11		0.411	0.431				0.270	0.141		0.318	0.246
12		0.440	0.425				0.295	0.150		0.431	0.360
13		0.549	0.368			0.370	0.318	0.162	0.160	0.410	0.378
14		0.422	0.295					0.141	0.716	0.878	
15		0.411	0.431					0.150		0.318	
16		0.440	0.425				0.295			0.410	0.360
17		0.448				0.236		0.133	0.544	0.742	0.467
18			0.297							0.216	
19		0.285								0.298	0.343
20		0.317								0.283	0.360
21											

Таблиця 2

**Показники аффінітету з зоною білка ЗКР9  
для 14 антрахінонових структур та препарату Варфарину**

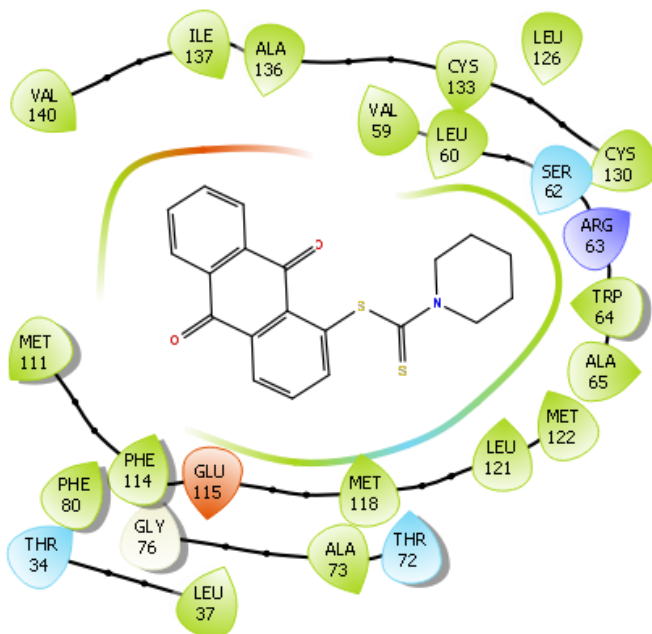
Структура	Варфарин	3	4	2	5	15	23	14	16	18	17	19	11	9	6
G <sub>score</sub>	-10.4	-10.3	-10.3	-10.2	-9.9	-9.8	-9.8	-9.6	-9.5	-9.4	-9.2	-9.1	-9.0	-8.9	-8.2

На рис. 2, 3 представлено візуалізацію зв'язування сульфуропохідної **3** з активною зоною ЗКР9 білкової мішені вітамін К-епоксидредуктази.



**Рис. 2. Візуалізація зв'язування сполуки 3 з активною зоною білка ЗКР9**

Молекула сульфуропохідної 9,10-антрацендіону **3** (рис. 3) розташована у гідрофобній кишені, які утворюються амінокислотними залишками основного пептидного ланцюга: лейцину (LEU:60, LEU:121), ізолейцину (ILE:137), валіну (VAL:140, VAL:59), аланіну (ALA:136, ALA:65), метіоніну (MET:118, MET:122, MET:111), фенілаланіну (PHE:114) та триптофану (TRP:64), негативно зарядженими залишками глютамінової кислоти (GLU:115) та позитивно зарядженим фрагментом аргініну (ARG:63).



**Рис. 3.** Візуалізація взаємодій сполуки 3 у ділянці зв'язування з білковою мішенню ЗКР9

## 2. Експериментальна валідація *in vitro* спрогнозованої антитромбоцитарної активності сульфуровмісних похідних 9,10-антрахінону

Першим етапом досліджень сполук **1-21** було вивчення їх впливу на АДФ-залежну агрегацію тромбоцитів. Ступінь агрегації у контрольній плазмі збагаченій тромбоцитами (ПЗТ), за умов її 2 хвилинної інкубації з 1% ДМСО, у відповідь на внесення  $5 \times 10^{-6}$  М АДФ склав  $56 \pm 4\%$ . Сама ж агрегатограма за таких умов мала вигляд однофазної оборотної кривої<sup>35</sup>.

<sup>35</sup> Halenova T. I., Nikolaeva I. V., Stasevych M. V., Zvarych V. I., Lunin V. V., Novikov V. P., Savchuk O. M. Platelet aggregation under the influence of some dithiocarbamate derivatives of 9,10-anthracenedione. *Research Journal of Pharmaceutical, Biological and Chemical Sciences*. 2017. Vol. 8. № 1. P. 1626–1632.

Результати досліджень щодо антиагрегаційної активності дитіокарбаматних похідних 9,10-антрацендіону представлені у табл. 3. Встановлено, що лише три похідні – **15**, **18** та **20**, мали виражений антиагрегаційний ефект. Необхідно відмітити, що всі синтезовані дитіокарбамати за досліджуваної концентрації не викликали спонтанної агрегації тромбоцитів.

Згідно отриманих результатів максимально виражений інгібуючий ефект мала дитіокарбаматна похідна **20**. Було визначено, що в досліджуваних сполуках **15-18**, **20**, **21** введення в молекулу дитіокарбаматної похідної атому Хлору веде до зниження ступеня агрегації тромбоцитів плазми крові кроля, а заміна діетиламінного та піролідинового фрагментів на піперідиновий за наявності атому Хлору в молекулі приводить до вираженого антиагрегаційного впливу.

Таблиця 3

**Максимальний ступінь агрегації тромбоцитів плазми крові кроля за умов впливу похідних 9,10-антрацендіону у концентрації 50 мкМ**

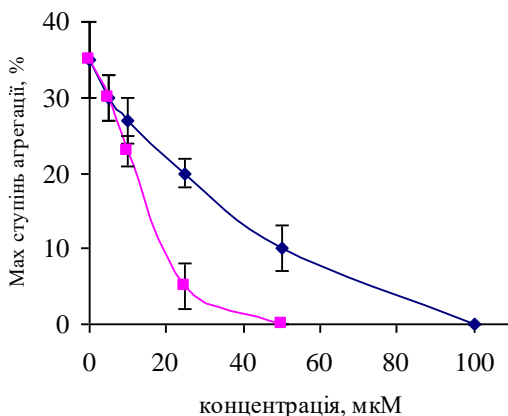
Сполука	Ступінь агрегації (%)	Ефект	Сполука	Ступінь агрегації (%)	Ефект
<b>Контроль</b>	<b>56±4</b>		<b>11</b>	55±2	-
<b>1</b>	48±4	-	<b>12</b>	45±3*	↓15±4%
<b>2</b>	13±2	-	<b>15</b>	35±4*	↓40±4%
<b>3</b>	30±2	-	<b>16</b>	46±3*	↓15±3%
<b>5</b>	60±3		<b>17</b>	56±2	-
<b>6</b>	53±2	-	<b>18</b>	20±3*	↓70±3%
<b>7</b>	48±5	-	<b>19</b>	40±0	-
<b>8</b>	50±3	-	<b>20</b>	0±0*	↓100±0%
<b>10</b>	54±2	-	<b>21</b>	43±2	↓30±4%

\* –  $p < 0,05$  по відношенню до контролю

Отже, у результаті проведеного скринінг-тесту, щодо виявлення антиагрегаційного ефекту низькомолекулярних сполук небілкової природи, дитіокарбаматних похідних 9,10-антрацендіону, було

виявлено дві речовини (**18** та **20**), які за концентрації 50 мкМ інгібували АДФ-залежну агрегацію на 70-100%. На нашу думку, дані дитіокарбамати **18** та **20** можуть бути розглянуті у контексті перспективних антитромбоцитарних агентів, що спонукало нас до подальшого вивчення їх антиагрегаційного потенціалу.

Наступним кроком нашої роботи було дослідження інгібуючого ефекту даних хімічних сполук на АДФ-залежну агрегацію тромбоцитів за умов їх різної концентрації в середовищі інкубації. Встановлено, що вплив досліджуваних сполук на АДФ-залежну агрегацію мав дозо-залежний характер (рис. 4).



**Рис. 4. Максимальний ступінь АДФ-залежної агрегації за умов різної концентрації сполук 18 та 20 в середовищі інкубації**

Сполука **18** за концентрації 100 мкМ повністю інгібувала АДФ-залежну агрегацію тромбоцитів. Зниження концентрації супроводжувалося поступовим зниженням інгібуючого ефекту, який майже втрачався за концентрації 5 мкМ. Значення  $IC_{50}$  для даної сполуки складало 30 мкМ. Сполука **20** виявилася більш ефективною: повні інгібування АДФ-залежної агрегації тромбоцитів спостерігали за її концентрації 50 мкМ. Ефект знижувався пропорційно зниженню концентрації сполуки **20** в середовищі і майже втрачався при концентрації 5 мкМ. Значення  $IC_{50}$  для даної сполуки складало 15 мкМ (рис. 4).

Ще одним важливим ендogenousним індуктором агрегації тромбоцитів є арахідонова кислота, яка під впливом ферменту

циклооксигенази (COX) швидко метаболізує до простагландину (PGH<sub>2</sub>), а той, у свою чергу, за участю тромбоксансинтази перетворюється на тромбоксан A<sub>2</sub> (TxA<sub>2</sub>). Після того, як TxA<sub>2</sub> синтезувався, він може дифундувати крізь мембрану тромбоцитів, взаємодіяти з відповідними поверхневими рецепторами інших клітин, викликати зміну їх форми, секрецію тромбоцитарних гранул, активацію внутрішньоклітинних сигнальних та адапторних молекул, залучених до процесів клітинної активації та агрегації. Наслідком дії TxA<sub>2</sub> є активація ще більшої кількості тромбоцитів, що сприяє зростанню тромба. На сьогоднішній день доведено, що інгібування синтезу TxA<sub>2</sub> є ефективним підходом у антитромботичній терапії. Одним із антиагрегаційних препаратів, ефективність якого перевірена та підтверджена результатами численних великомасштабних плацебо-контрольованих досліджень, є ацетилсаліцилова кислота (аспірин)<sup>36,37</sup>. Даний нестероїдний протизапальний засіб необоротно зв'язується з активними центрами, локалізованими на стінці гідрофобного каналу молекули COX. Ацетилювання в активному центрі COX блокує транспорт арахідонової кислоти – субстрату для синтезу простагландинів і тромбоксанів, як наслідок, зменшується синтез TxA<sub>2</sub>, а також знижується утворення простацикліну – речовини з вазодилатуючою і дезагрегаційною дією<sup>38,39</sup>. Оскільки серед похідних 9,10-антрахінону також відомі речовини зі здатністю селективно взаємодіяти та інгібувати COX<sup>40</sup>, тому ми також дослідили вплив сполук **18** та **20** на агрегацію індуковану арахідоною кислотою.

---

<sup>36</sup> Schrör K. Aspirin and platelets: the antiplatelet action of aspirin and its role in thrombosis treatment and prophylaxis. *Seminars in Thrombosis and Hemostasis*. 1997. Vol. 23. № 4. P. 349–356. doi: 10.1055/s-2007-996108

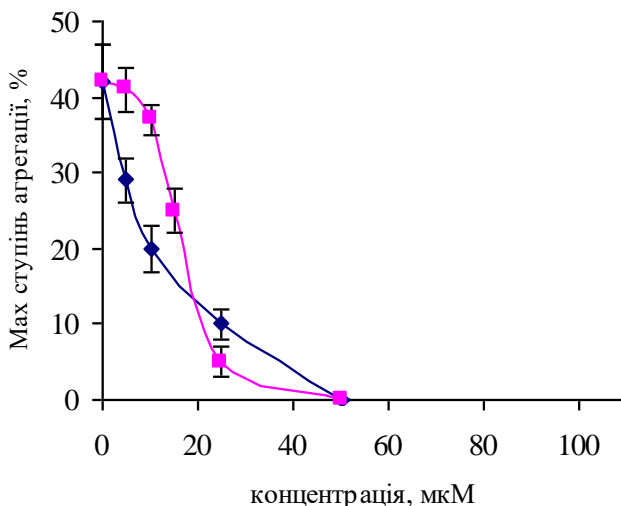
<sup>37</sup> Maree A. O., Fitzgerald D. J. Variable platelet response to aspirin and clopidogrel in atherothrombotic disease. *Circulation*. 2007. Vol. 115. P. 2196–2207. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.106.675991

<sup>38</sup> Wu K. K. Aspirin and other cyclooxygenase inhibitors: new therapeutic insights. *Seminars in Vascular Medicine*. 2003. Vol. 3. P. 107–112. doi: 10.1055/s-2003-40668

<sup>39</sup> Baigent C., Patrono C. Selective cyclooxygenase 2 inhibitors, aspirin, and cardiovascular disease: A reappraisal. *Arthritis & Rheumatology*. 2003. Vol. 48. P. 12–20. doi: 10.1002/art.10738

<sup>40</sup> Gan K. H., Teng C. H., Lin H. C., Chen K. T., Chen Y. C., Hsu M. F., Wang J. P., Teng C. M., Lin C. N. Antiplatelet effect and selective binding to cyclooxygenase by molecular docking analysis of 3-alkylaminopropoxy-9,10-anthraquinone derivatives. *Biological and Pharmaceutical Bulletin*. 2008. Vol. 31. № 8. P. 1547–1551. doi: 10.1248/bpb.31.1547

Отримані результати показали, що агрегація тромбоцитів, індукована арахідоною кислотою, також виявилася чутливою до дії досліджуваних сполук (рис. 5). Інгібуючий ефект сполуки **18** проявлявся вже за концентрації 5 мкМ, і поступово посилювався з підвищенням концентрації, сягаючи максимуму при 50 мкМ. Значення  $IC_{50}$  для даної сполуки становило 10 мкМ. Повне інгібування агрегації тромбоцитів, індукованого арахідоною кислотою, за умов дії дитіокарбамату **20** було відзначено при концентрації 50 мкМ; значення  $IC_{50}$  для даної сполуки складало 20 мкМ.

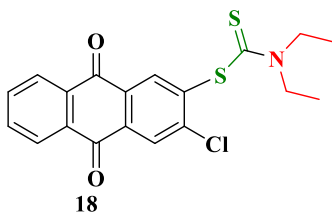


**Рис. 5.** Максимальний ступінь агрегації тромбоцитів, індукованої арахідоною кислотою, за умов різної концентрації сполук **18** та **20** в середовищі інкубації

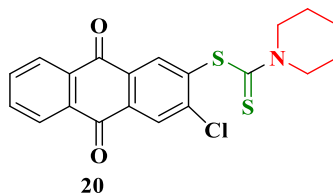
Таким чином, проведені *in vitro* дослідження щодо впливу сульфуровмісних похідних 9,10-антрацендіону на агрегацію тромбоцитів плазми крові, відібраного *ex vivo* з вени кроля, дозволили виявити перспективні дві похідні з антиромбоцитарною дією (рис. 6), на одну з яких, а саме – **20** було одержано патент України<sup>41</sup>.

<sup>41</sup> Застосування дитіокарбаматної похідної антрахінону, що має виражену антиромбоцитарну активність: пат. 124244 Україна. № u201711252; заявл. 17.11.2017; опубл. 26.03.2018, Бюл. № 6. 5 с.





$IC_{50}=30$  мкМ при АДФ-залежній агрегації тромбоцитів  
 $IC_{50}=10$  мкМ при агрегації тромбоцитів, індукованої арахідоною кислотою



$IC_{50}=15$  мкМ при АДФ-залежній агрегації тромбоцитів  
 $IC_{50}=20$  мкМ при агрегації тромбоцитів, індукованої арахідоною кислотою

Рис. 6. Активні сполуки з антитромбоцитарною дією серед сполук 1-21

На основі аналізу залежності «структура-активність» було встановлено вплив фармакофорів в синтезованих структурах молекул, необхідних для реалізації антиагрегаційного ефекту. Проведені дослідження дозволили ідентифікувати дві дитіокарбаматні похідні 9,10-антрахінону (**18** та **20**), які виявляють високу антиагрегаційну активність в дослідах *in vitro* на ПЗТ крові кроля з  $IC_{50}$  в межах 15-30 мкМ для АДФ-залежної агрегації та 10-20 мкМ для агрегації, індукованої арахідоною кислотою. Отриманих даних не достатньо для того, щоб запропонувати механізм інгібуючої дії досліджуваних сполук на функціонування тромбоцитів, що вказує на доцільність подальших досліджень, проте, одержані результати можуть бути покладені в основу спрямованого синтезу нових сполук з метою створення більш ефективних антитромбоцитарних засобів.

### 3. Експериментальна валідація *in vitro* спрогнозованої антиоксидантної активності та оцінка гострої токсичності перспективних сульфуровмісних похідних 9,10-антрахінону

Дослідження антиоксидантної активності дитіокарбаматів 9,10-антрацендіону **1-21** були проведені методом CUPRAC (cupric reducing antioxidant power)<sup>42</sup>, який ґрунтується на реєстрації зміни оптичної густини в результаті відновлення Cu (II) до Cu (I) при

<sup>42</sup> Apak R., Güçlü K., Özyürek M., Karademir S. E. Novel total antioxidant capacity index for dietary polyphenols and vitamins C and E, using their cupric ion reducing capability in the presence of neocuproine: CUPRAC method. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*. 2004. Vol. 52. P. 7970–7981. doi: 10.1021/jf048741x

взаємодії з антиоксидантом. Як ліганд використовували 2,9-диметил-1,10-фенантролін. Оптичну густину вимірювали при 450 нм. Антиоксидантна активність порівнювали з відомим препаратом Тролокс, активність якого приймалася за 1.

У результаті досліджень було встановлено, що сполуки **7-9** за показниками коефіцієнта антиоксидантної активності ТЕАС перевищують Тролокс і становлять 1.41, 1.23 та 1.12 відповідно. Для сполук **4** та **12** ТЕАС коефіцієнт знаходиться в межах з препаратом порівняння, складаючи 0.97 та 0.91 (рис. 7, 8).

Вивчення антиоксидантної активності сполук **1-21** дозволило визначити зв'язок між структурою та активністю. Встановлено, що введення замісника у положення 4 антрацендіонового кільця (сполуки **5-9**) підвищує антиоксидантну активність. Присутність атома галогену у положенні 2 (сполуки **7, 8**) та положенні 3 (сполуки **18-21**) посилює антиоксидантний ефект. Наявність діетилдитіокарбаматного замісника в положенні 1 і карбоксильної групи у положенні 2 також посилює антиоксидантну дію. Дизаміщенні дитіокарбаматними фрагментами у положеннях 1 і 5 сполуки **10-13** більш активні за монодитіокарбаматні похідні **1-9** та **14-21**. Визначено, що серед похідних **6-9** наявність аміноарильного замісника у 4-му положенні та атому галогену або карбоксильної групи у 2-му положенні 9,10-антрацендіону підвищувало антиоксидантні властивості сполук **7-9** порівняно з іншими досліджуваними похідними.

Порівняння похідних **1-9** та **14-21** з діетиламінним, морфоліновим, піперидиновим та піролідидитіокарбаматним фрагментами показало, що сполуки **18-21**, в яких дитіокарбаматний замісник знаходиться у положенні 2, є більш активні.

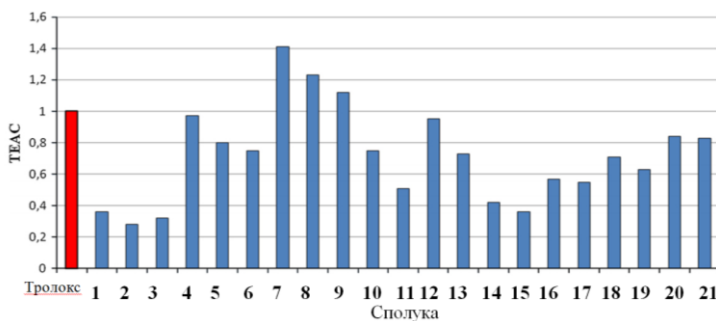


Рис. 7. Коефіцієнти ТЕАС сульфуровмісних 9,10-антрахінінів та Тролокса за методом CUPRAC

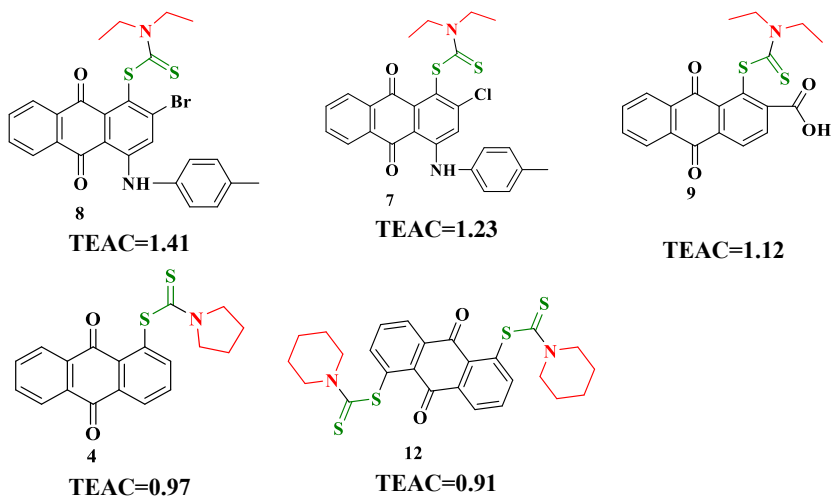


Рис. 8. Сполуки з вираженою антиоксидантною дією серед сполук 1-21

У результаті біологічного експериментального тестування серед дитіокарбаматів були відзначені сполуки з антиоксидантною дією – похідні **4**, **7-9**, **12** на рівні відомого антиоксиданта Тролокса та перевищуючі його за дією. Крім того, були відзначені перспективні дитіокарбамати **18** та **20** з антитромбоцитарною дією. Для цих сполук був проведений прогноз гострої токсичності ЛД<sub>50</sub> з використанням онлайн ресурсу *Acute Rat Toxicity* програми *GUSAR*<sup>43</sup> для чотирьох різних шляхів введення: внутрішньоочеревинного, внутрішньовенного, перорального та підшкірного (табл. 5.5). Одержані результати показали, що ці сульфуровмісні похідні можна віднести до малотоксичних речовин (клас токсичності 4-5) (табл. 4) згідно спрогнозованих даних за класифікацією<sup>44</sup>.

<sup>43</sup> Lagunin A., Zakharov A., Filimonov D., Poroikov V. QSAR Modelling of Rat Acute Toxicity on the Basis of PASS Prediction. *Molecular Informatics*. 2011. Vol. 30. № 2-3. P. 241–250. doi: 10.1002/minf.201000151

<sup>44</sup> Švarc-Gajić J. *General toxicology*. New York : Nova Science Publishers, Inc., 2009. P. 169-191.

Таблиця 4

**Прогнозована та експериментальна токсичність ЛД<sub>50</sub>, мг/кг  
для сульфуровмісних сполук 4, 7-9, 12, 18, 20**

Сполука	ЛД <sub>50</sub> , мг/кг / клас токсичності							
	Внутрішньо-очеревинний шлях введення		Внутрішньовенний шлях введення		Пероральний шлях введення		Підшкірний шлях введення	
	<i>in silico</i> *	<i>in vivo</i>	<i>in silico</i> *	<i>in vivo</i>	<i>in silico</i> *	<i>in vivo</i>	<i>in silico</i> *	<i>in vivo</i>
<b>4</b>	480.6 / 4	-	111.2 / 4	-	1495 / 4	>1000 / 3**	976.1 / 4	-
<b>7</b>	717.4 / 5	-	146.5 / 4	-	755 / 4	>1000 / 3**	661 / 4	-
<b>8</b>	867.4 / 5	-	120.8 / 4	-	644,6 / 4	>1000 / 3**	1222 / 5	-
<b>9</b>	538 / 5	-	113 / 4	-	1375 / 4	>1000 / 3**	1230 / 4	-
<b>12</b>	1165 / 5	-	175 / 4	-	1056 / 4	>1000 / 3**	1366 / 5	-
<b>18</b>	867 / 5	-	120 / 4	-	644 / 4	>1000 / 3**	1222 / 5	-
<b>20</b>	766.7 / 5	-	88 / 4	-	855.7 / 4	>1000 / 3**	612.6 / 4	-

\* *спрогнозована гостра токсичність на моделі щурів програмою Acute Rat Toxicity*; \*\* *клас токсичності за класифікацією Švarc-Gajić J., General toxicology, Nova Science Publishers, Inc., New York, 2009, 264p.*

– дослідження не проводились.

Експериментальне визначення гострої токсичності (ЛД<sub>50</sub>) сполук **4, 7-9, 12, 18, 20** проводили на білих безпородних мишах обох статей вагою 18-22 г. Середньолетальні дози ЛД<sub>50</sub> визначали після одноразового перорального введення речовин у вигляді тонкодисперсної водної емульсії, стабілізованої твіном-80. Група контрольних тварин отримувала еквівалентний об'єм твінової емульсії, яка не містила досліджувані сполуки. Оцінку результатів проводили через 24 год після введення сполук, кожна група містила 10 експериментальних тварин. На основі даних токсикологічних досліджень встановлено, що середньолетальна доза (ЛД<sub>50</sub>) при пероральному введенні для досліджуваних дитіокарбаматів перевищує 1000 мг/кг, що дозволяє віднести їх до 3 класу токсичності – помірнотоксичні згідно.

## ВИСНОВКИ

У результаті проведених досліджень з використанням методів комп'ютерного прогнозування та експериментального тестування у ряду сульфуровмісних похідних 9,10-антрахінону для пошуку нових антитромбоцитарних сполук з антиоксидантними властивостями було визначено наступне. Посаднання в одній молекулі біофорних фрагментів 9,10-антрахінонової та дитіокарбамоатної природи згідно результатів прогнозування похідних 9,10-антрацендіону

**1-21** з використанням онлайн ресурсу *PASS Online* дозволило визначити потенційні антитромботичні субстанції з антиоксидантним ефектом для проведення їх експериментальних досліджень.

Результати молекулярного моделювання за допомогою *Receptor Grid Generation* та *Glide Maestro* програмного пакету *Schrödinger Suite 2018-4* показали, що досліджені структури мають найкращий рівень зв'язування до білка-мішені, пов'язаного з процесом згортання крові, а саме до активної зони *3KP9* вітамін К-епоксидредуктази. Найвищий аффінітет до цього білка показала похідна **3**, для якої показник скорингової функції є на рівні препарату порівняння Варфарину. Це може вказувати на ймовірний механізм антитромбоцитарної дії даних сполук за рахунок зв'язування з активною зоною білка *3KP9* і утримування молекули у гідрофобній ділянці завдяки поєднанню у її структурі 9,10-антрахінонового та дитіокарбамоатного біофорних фрагментів.

Дослідження сполук **1-21** щодо здатності впливати на аденозиндифосфатзалежну агрегацію тромбоцитів у плазмі кроля, збагаченій тромбоцитами, у концентрації 50 мкМ, дозволили відзначити дві сульфуровмісні похідні з вираженою антиагрегаційною дією – **18** та **20**, серед яких остання сполука проявляла найбільший інгібуючий ефект на АДФ-залежну агрегацію тромбоцитів і ступінь агрегації для якої складав 0 (100% інгібування). Дослідження антиагрегаційної дії дитіокарбаматів **18** та **20** для встановлення  $IC_{50}$  для кожної сполуки показало дозозалежне зниження антиагрегаційного ефекту, яке при 5 мкМ практично було відсутнє. У результаті були встановлені точні інгібуючі концентрації  $IC_{50}$ , які склали відповідно 30 мкМ та 15мкМ.

Оцінка рівня антиоксидантної дії сполук **1-21** у порівнянні з відомим антиоксидантним агентом тролоксом показала, що сполуки **7-9** перевищують тролокс за антиоксидантним показником і ТЕАС показники дорівнюють відповідно 1.41, 1.23 та 1.12, а для похідних **4** (ТЕАС=0.97) та **12** (ТЕАС=0.91) антиоксидантна дія спостерігалася у межах антиоксидантного впливу препарату тролокс.

Оцінка гострої токсичності на мишах при пероральному введенні показала, що тестовані сполуки відносяться до помірно токсичних ( $LD_{50} > 1000$  мг/кг).

Таким чином, проведені дослідження є важливими для медичної хімії, оскільки дозволяють виокремити найперспективніші сполуки з вираженою антитромбоцитарною та антиоксидантною дією серед ряду сульфуровмісних похідних 9,10-антрахінону, що дозволяє їх розглядати як потенційні об'єкти для подальших поглиблених досліджень.

## АНОТАЦІЯ

Тромбоз артерій та вен має істотний вплив на загальну захворюваність та смертність у цілому світі. Для запобігання та терапії тромботичних станів у клінічній практиці використовують антитромботичні засоби. У зв'язку наявністю побічних ефектів у цих препаратів з боку кишково-шлункового тракту та можливістю виникнення неконтрольованих крововиливів, їх використання у терапії часто обмежується для деяких категорій хворих. Механізми виникнення тромбозів є найрізноманітнішими, серед яких активація перекисного окислення ліпідів також відіграє важливу роль. Тому, це спричиняє необхідність розробки та пошуку нових субстанцій з антитромботичною та антиоксидантною дією з новим механізмом дії, які б були безпечніші та ефективніші. З цією метою авторами було проведено комплекс *in silico* та *in vitro* досліджень для ряду сульфуровмісних похідних 9,10-антрахінону. Проведено комп'ютерне прогнозування для сполук **1-21** щодо ймовірного прояву антитромбоцитарної та антиоксидантної активностей для сульфуровмісних похідних 9,10-антрахінону з використанням онлайн програми *PASS Online* платформи *Way2Drug*. Встановлено, що для більшості сполук прогнозується антитромбоцитарна дія, яка доповнюється антиоксидантним ефектом. Здійснено молекулярне моделювання взаємодії з рецепторами-мішенями, які приймають участь у регуляції агрегації тромбоцитів та білками-мішенями, пов'язаними з процесом згортання крові. Експериментальними тестуваннями *in vitro* виявлені перспективні сполуки серед сульфуровмісних похідних 9,10-антрахінону з селективною антитромбоцитарною дією та антиоксидантними властивостями.

## Література

1. Gregson J., Kaptoge S., Bolton T., Pennells L., Willeit P., Burgess S., Meade T. Cardiovascular risk factors associated with venous thromboembolism. *JAMA Cardiology*. 2019. Vol. 4. № 2. P. 163–173. doi:10.1001/jamacardio.2018.4537

2. Jerjes-Sánchez C. Mechanisms of Thrombosis. *Thrombolysis in Pulmonary Embolism* / Ed. by C. Jerjes-Sánchez, Cham, 2015. P. 1–17.

3. Shoichiro D. Adverse effect of antithrombotic medications on bleeding events and comparison of antithrombotic agents in hemodialysis patients. *Therapeutic Apheresis and Dialysis*. 2019. Vol. 23. № 1. P. 32–37. doi: 10.1111/1744-9987.12744

4. Cadenas E., Hochstein P., Ernster L. Pro- and Antioxidant Functions of Quinones and Quinone Reductases in Mammalian Cells. *Advances in Enzymology and Related Areas of Molecular Biology*. 1992. Vol. 65. P. 97-146. doi:10.1002/9780470123119.ch3

5. Kaur A., Kaur S., Kaur M., Mahajan A., Bose S. Rheum emodi: a review on pharmacology and phytochemistry. *World Journal of Pharmaceutical Research*. 2014. Vol. 4. № 1. P. 1892–1902.

6. Memariani Z., Moeini R., Hamed S., Narjes G., Mozaffarpur S. Medicinal plants with antithrombotic property in Persian medicine: a mechanistic review. *Journal of Thrombosis and Thrombolysis*. 2018. Vol. 45. № 1. P. 158–179. doi: 10.1007/s11239-017-1580-3

7. Gouda A. S., Amine M. S., Pedersen E. B. Synthesis of new DNA G-quadruplex constructs with anthraquinone insertions and their anticoagulant activity. *Helvetica Chimica Acta*. 2016. Vol. 99. P. 116–124. doi: 10.1002/hlca.201500207

8. Muralidharan-Chari V., Kim J., Abuawad A., Naeem M., Cui H., Mousa, S.A. Thymoquinone modulates blood coagulation in vitro via its effects on inflammatory and coagulation pathways. *International Journal of Molecular Sciences*. 2016. Vol. 17. № 4. Article number 474. doi: 10.3390/ijms17040474

9. Halenova T., Nikolaeva I., Nakonechna A., Lubenets V. Inhibition of human platelet aggregation by some newly synthesized S-esters of thiosulfonic acid. *Research and Practice in Thrombosis and Haemostasis*. 2017. Vol. 1. № 1. P. 1276–1277. doi:10.1002/rth2.12012

10. Duke J. A. Handbook of phytochemical constituents of GRAS herbs and other economic plants. Boca Raton : CRC Press, 1992. P. 143–144.

11. Storozhok N. M., Drulle A., Login I., Dregeris I., Khrapova N. G., Burlakova E. B. Antioxidant activity of natural and synthetic quinones. *Voprosy meditsinskoj khimii*. 1995. Vol. 41. P. 16–21.

12. Yen G., Duh P., Chuang D. Antioxidant activity of anthraquinones and anthrones. *Food Chemistry*. 2000. Vol. 70. № 4. P. 437–441. doi: 10.1016/S0308-8146(00)00108-4

13. Marković Z., Filipović M., Manojlović N., Amić A., Jeremić S., Milenković D.. QSAR of the free radical scavenging potency of selected hydroxyanthraquinones. *Chemical Papers*. 2018. Vol. 72. P. 2785–2793. doi: 10.1007/s11696-018-0534-3

14. Liu N., Sun G. Production of reactive oxygen species by photoactive anthraquinone compounds and their applications in wastewater treatment. *Industrial & Engineering Chemistry Research*. 2011. Vol. 50. № 9. P. 5326–5333. doi: 10.1021/ie101423v

15. Lin L., Du H. An anthraquinone compound and its protective effects against homocysteine-induced cytotoxicity and oxidative stress. *Spectrochimica Acta – Part A: Molecular and Biomolecular Spectroscopy*. 2018. Vol. 202. P. 314–318. doi: 10.1016/j.saa.2018.05.058

16. Marković Z., Jeremić S., Dimitrić Marković J., Stanojević Pirković M., Amić D. Influence of structural characteristics of substituents on the antioxidant activity of some anthraquinone derivatives. *Computational and Theoretical Chemistry*. 2016. Vol. 1077. P. 25–31. doi: 10.1016/j.comptc.2015.10.004

17. Zvarych V., Stasevych M., Lunin V., Deniz N. G., Sayil C., Ozyurek M., Guclu K., Vovk M., Novikov V. Synthesis and investigation of antioxidant activity of the dithiocarbamates derivatives of 9,10-anthracenedione. *Monatshefte für Chemie*. 2016. Vol. 147. P. 2093–2101. doi: 10.1007/s00706-016-1839-y

18. Stasevych M., Zvarych V., Lunin V., Kopak N., Komarovska-Porokhnyavets O., Deniz N. G., Sayil C., Ozyurek M., Guclu K., Vovk M., Novikov V. Synthesis, investigation of antimicrobial and antioxidant activity of anthraquinonylhydrazones. *Monatshefte für Chemie*. 2018. Vol. 149. P. 1111–1119. doi: 10.1007/s00706-018-2157-3

19. Dhiman D., Chaudhary A., Pandit V., Verma C. P. S. Antiplatelet agents: a review. *World Journal of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences*. 2020, Vol. 9. № 10. P. 656–669. doi: 10.20959/wjpps202010-17280

20. Chemaxon. URL: <http://www.chemaxon.com> (accessed May 10, 2021)

21. PASS Online. URL: <http://www.way2drug.com/PASSOnline/index.php> (accessed February 16, 2021)

22. Friesner R. A., Murphy R. B., Repasky M. P., Frye L. L., Greenwood J. R., Halgren T. A., Sanschagrin P. C., Mainz D. T. Extra precision Glide: docking and scoring incorporating a model of hydrophobic enclosure for protein-ligand complexes. *Journal of*



*Medicinal Chemistry*. 2006. Vol. 49. P. 6177–6196. doi: 10.1021/jm051256o

23. Berman H. M., Westbrook J., Feng Z., Gilliland G., Bhat T. N., Weissig H., Shindyalov I. N., Bourne P. E. The Protein Data Bank. *Nucleic Acids Research*. 2000. Vol. 28. P. 235–242. doi: 10.1093/nar/28.1.235

24. Zvarych V. I., Stasevych M. V., Stanko O. V., Komarovskaya-Porokhnyavets E. Z., Poroikov V. V., Rudik A. V., Novikov V. P. Computerized prediction, synthesis, and antimicrobial activity of new amino-acid derivatives of 2-chloro-N-(9,10-dioxo-9,10-dihydroanthracen-1-yl)acetamide. *Pharmaceutical Chemistry Journal*. 2014. Vol. 48. № 9. P. 584–588. doi: 10.1007/s11094-014-1154-z

25. Stasevych M., Zvarych V., Lunin V., Deniz N. G., Gokmen Z., Akgun O., Novikov V. Computer-aided prediction and cytotoxicity evaluation of some dithiocarbamates of 9,10-anthracenedione as new anticancer agents. *SAR and QSAR in Environmental Research*. 2017. Vol. 28. № 5. P. 355–366. doi: 10.1080/1062936X.2017.1323796

26. Stasevych M., Zvarych V., Lunin V., Vovk M., Novikov V. The new 1,2,3-triazolylantracene-9,10-diones: synthesis and computer bioactivity screening. *Chemistry and Chemical technology*. 2017. Vol. 11. № 1. P. 1–9. doi: 10.23939/chcht11.01.001

27. Zvarych V., Stasevych M., Stanko O., Novikov V., Vovk M., Poroikov V., Solovyov O. Computer prediction and synthesis of new azoles based on N-benzoyl-N'-(9,10-dioxo-9,10-dihydroanthracen-1-yl)thioureas. *Cheminè Technologija*. 2013. Vol. 61. № 2. P. 5–13. doi: 10.5755/j01.ct.64.2.6018

28. Стасевич М. В., Зварич В. І., Новіков В. П. Комп'ютерне прогнозування у пошуку нових антитромбоцитарних агентів з антиоксидантним ефектом серед сульфуровмісних похідних 9,10-антрахінону. *Хімія, технологія речовин та їх застосування*. 2019. Vol. 2. № 2. P. 115–121. <https://doi.org/10.23939/ctas2019.02.115>

29. Shi X., Ding M., Dong Z., Chen F., Ye J., Wang S., Vallyathan V. Antioxidant properties of aspirin: characterization of the ability of aspirin to inhibit silica-induced lipid peroxidation, DNA damage, NF- $\kappa$ B activation, and TNF- $\alpha$  production. *Molecular and Cellular Biochemistry*. 1999. Vol. 199. P. 93–102. doi: 10.1023/A:100693461

30. Xu Y., Wang S., Miao Q., Jin K., Lou L., Ye X., Xi Y., Ye J. Protective role of hinokitiol against H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>-induced injury in human corneal epithelium. *Current Eye Research*. 2017. Vol. 42. P. 47–53. doi: 10.3109/02713683.2016.1151530

31. Taher M. A., Nassir E. S. Beneficial effects of clopidogrel on glycemic indices and oxidative stress in patients with type 2 diabetes. *Saudi Pharmaceutical Journal*. 2011. Vol. 19. № 2. P. 107–113. doi: 10.1016/j.jsps.2011.01.006

32. Nassiri A. A., Hakemi M. S., Soulati M., Marashian M., Rahbar K., Azizi F. Effects of heparin and dalteparin on oxidative stress during hemodialysis in patients with end-stage renal disease. *Iranian journal of kidney diseases*. 2009. Vol. 3. № 3. P. 162–167.

33. Cases A., Vera M., Palomo M., Torramade S., Escolar G., Diaz-Ricart M. TO021 direct factor Xa inhibitor apixaban prevents endothelial activation and damage associated with chronic kidney disease. *Nephrology Dialysis Transplantation*. 2017. Vol. 32. № 3. iii87. doi: 10.1093/ndt/gfx131

34. Winship I., Ross G., Nicoll A., Hogan C., Leong Y., Varigos G. Antioxidant effect of warfarin therapy: a possible symptomatic treatment for erythropoietic protoporphyria. *Archives of Dermatology*. 2009. Vol. 145. № 8. P. 960–961. doi: 10.1001/archdermatol.2009.165

35. Halenova T. I., Nikolaeva I. V., Stasevych M. V., Zvarych V. I., Lunin V. V., Novikov V. P., Savchuk O. M. Platelet aggregation under the influence of some dithiocarbamate derivatives of 9,10-anthracenedione. *Research Journal of Pharmaceutical, Biological and Chemical Sciences*. 2017. Vol. 8. № 1. P. 1626–1632.

36. Schrör K. Aspirin and platelets: the antiplatelet action of aspirin and its role in thrombosis treatment and prophylaxis. *Seminars in Thrombosis and Hemostasis*. 1997. Vol. 23. № 4. P. 349–356. doi: 10.1055/s-2007-996108

37. Maree A. O., Fitzgerald D. J. Variable platelet response to aspirin and clopidogrel in atherothrombotic disease. *Circulation*. 2007. Vol. 115. P. 2196–2207. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.106.675991

38. Wu K. K. Aspirin and other cyclooxygenase inhibitors: new therapeutic insights. *Seminars in Vascular Medicine*. 2003. Vol. 3. P. 107–112. doi: 10.1055/s-2003-40668

39. Baigent C., Patrono C. Selective cyclooxygenase 2 inhibitors, aspirin, and cardiovascular disease: A reappraisal. *Arthritis & Rheumatology*. 2003. Vol. 48. P. 12–20. doi: 10.1002/art.10738

40. Gan K. H., Teng C. H., Lin H. C., Chen K. T., Chen Y. C., Hsu M. F., Wang J. P., Teng C. M., Lin C. N. Antiplatelet effect and selective binding to cyclooxygenase by molecular docking analysis of 3-alkylaminopropoxy-9,10-anthraquinone derivatives. *Biological and*

*Pharmaceutical Bulletin*. 2008. Vol. 31. № 8. P. 1547–1551.  
doi: 10.1248/bpb.31.1547

41. Застосування дитіокарбаматної похідної антрахінону, що має виражену антитромботичну активність: пат. 124244 Україна. № u201711252; заявл. 17.11.2017; опубл. 26.03.2018, Бюл. № 6. 5 с.

42. Apak R., Güçlü K., Özyürek M., Karademir S. E. Novel total antioxidant capacity index for dietary polyphenols and vitamins C and E, using their cupric ion reducing capability in the presence of neocuproine: CUPRAC method. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*. 2004. Vol. 52. P. 7970–7981. doi: 10.1021/jf048741x

43. Lagunin A., Zakharov A., Filimonov D., Poroikov V. QSAR Modelling of Rat Acute Toxicity on the Basis of PASS Prediction. *Molecular Informatics*. 2011. Vol. 30. № 2-3. P. 241–250. doi: 10.1002/minf.201000151

44. Švarc-Gajić J. General toxicology. New York : Nova Science Publishers, Inc., 2009. P. 169-191.

**Information about the authors:**

**Stasevych Maryna Volodymyrivna,**

Doctor of Chemical Sciences,

Professor at the Department of Technology of Biologically Active Substances, Pharmacy and Biotechnology  
Lviv Polytechnic National University  
12, Bandera Str., Lviv, 79013, Ukraine

**Zvarych Viktor Ihorovych,**

Candidate of Chemical Sciences,

Senior Researcher at the Department of Technology of Biologically Active Substances, Pharmacy and Biotechnology  
Lviv Polytechnic National University  
12, Bandera Str., Lviv, 79013, Ukraine