

ПРОТИЗАПАЛЬНА АКТИВНІСТЬ МОНО- ТА ДИКАРБОКСИЛ-ВМІСНИХ ХІНАЗОЛІНІВ ТА СПОРІДНЕНИХ ГЕТЕРОЦИКЛІЧНИХ СПОЛУК

Красовська Н.І., Ставицький В.В., Носуленко І.С., Г.Г. Берест

Науковий керівник: Коваленко С.І.

Запорізький державний медичний університет, Запоріжжя, Україна

kovalenkosergiy@gmail.com

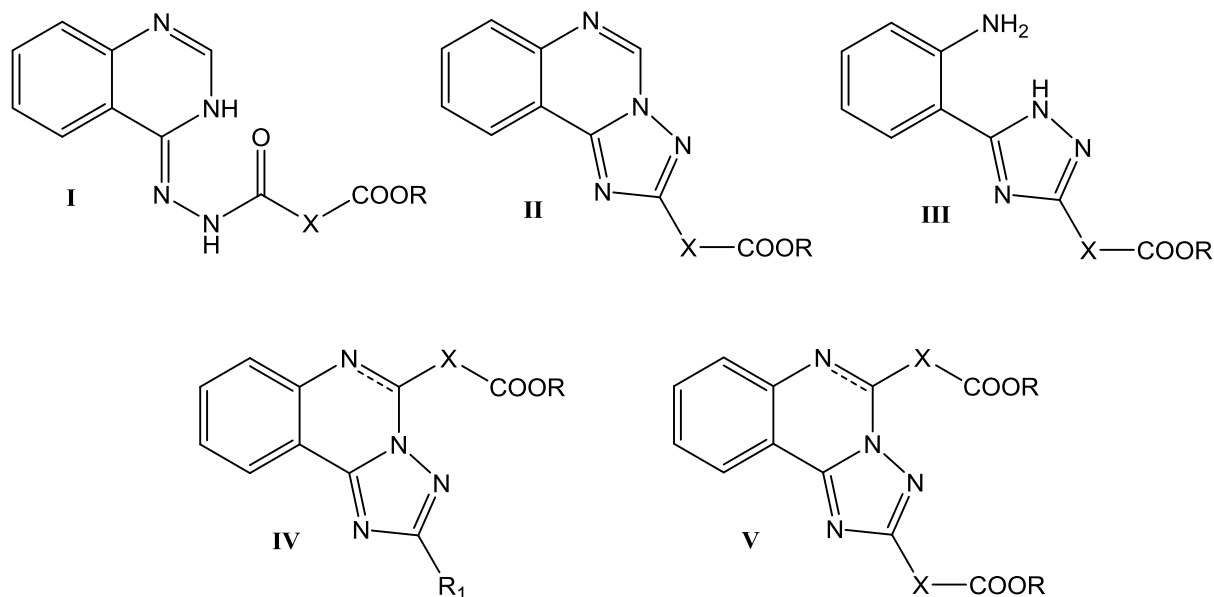
Актуальність. Лікарські засоби, які б поєднували у своїй структурі ароматичний та гетероциклічний фрагменти з «фармакофорною» карбоксильною групою, широко представлені на фармацевтичному ринку, і що важливо, саме зазначена комбінація структурних елементів присутня у молекулах ненаркотичних аналгетиків, антифлогістиків, антипіретиків, антиагрегантів та інших. Незважаючи на певні відмінності хімічної будови, зазначені групи препаратів мають загальний механізм реалізації всіх фармакологічних ефектів, а саме інгібування активності циклооксигеназ (ЦОГ). Необхідно зазначити, що проведені рентгеноструктурні дослідження комплексів ЦОГ з нестероїдними протизапальними засобами (НПЗЗ) дозволили пояснити ключову роль «фармакофорної» карбоксильної групи у формуванні фермент-лігандних взаємодій та вплив її наявності на активність та селективність АФІ. Встановлено, що комплекси НПЗЗ з ЦОГ-1 та ЦОГ-2 мають подібні стикування, а карбоксильна група даних структур утворює іонно-парні взаємодії з гуанідиною групою Arg120 та водневий зв'язок з Tyr355. Тобто, більшість традиційних НПЗЗ, в яких наявна у структурі карбоксильна група, мають подібні взаємодії з ферментами ЦОГ, що і пояснює відсутність селективно-інгібуючої дії. Модифікація карбоксильної групи до інших функціоналізованих похідних (естери, гідроксаміди та ін.) або «біозостерична» її заміна є також виправданими у плані пошуку селективних інгібіторів ЦОГ-2. Це відкриття призвело до розробки загальної стратегії розробки НПЗЗ з селективною ЦОГ-2-інгібуючою дією. Проте, досліджень щодо впливу декількох карбоксильних груп та їх модифікацій при конструюванні нових НПЗЗ на знеболюючий та аналгетичний ефект у доступній літературі не виявлено.

Мета роботи. Спрямований пошук нових протизапальних агентів серед моно- та ди-карбоксилвмісних хіназолінів з використанням методології *in silico* та *in vivo* досліджень.

Матеріали та методи дослідження. Для досліджень протизапальної активності були відібрані (хіназолін-4(3*H*)-іліден)гідразиди дикарбонових кислот (**I**), 2-(5-(2-амінофеніл)-1*H*-1,2,4-триазол-3-іл)карбонові кислоти (**II**) та 2-моно-(**III**), 5-моно-(**IV**) та 2,5-ди- (**V**) карбоксилвмісні [1,2,4]триазоло[1,5-с]хіназоліни або частково гідровані аналоги, які синтезовані на кафедрі органічної і біоорганічної хімії ЗДМУ (рис. 1). Молекулярний докінг проводили до наступних ферментів: ЦОГ-1 та ЦОГ-2, коди PDB: 3N8Y [150] та 3LN1 [151]), відповідно. Вибір біологічних мішеней був обумовлений літературою про механізм дії протизапальних препаратів. Експериментальну модель «карагенінового» набряку формували на білих щурах-самцях лінії «Вістар» субплантарним введенням 0,1 мл 1% водного розчину λ-карагеніну у тильну поверхню правої задньої кінцівки. Досліджувані речовини вводили перорально за допомогою атравматичного зонду в дозі 25 мг/кг, натрію диклофенак – 10 мг/кг. Статистичну обробку даних проводили за загальноприйнятими підходами за допомогою статистичного пакета програм «STATISTICA® for Windows 6.0».

Отримані результати. На першому етапі комбінаторну бібліотеку сполук **I**, **II**, **III** та **IV**, як потенційних протизапальних засобів (рис. 1), аналізували за допомогою молекулярного докінгу до ключових ензимів розвитку процесу запалення. Дані аффіності до ензимів, лікоподібність та прогноз токсичності стали обґрунтуванням для подальших *in vivo*

досліджень. Сполуки, спорідненість яких була значно нижчою за референс-препарат «Діклофенак» та «Целекоксиб», були виключені з подальших досліджень.



X=O, -CH₂-, (CH₂)₂-, -CH₂CH(Me)CH₂-, -CH₂(cyclopentyl)CH₂-, -(CH₂)₃-, *o*-C₆H₄, *m*-C₆H₄-, *p*-C₆H₄-,
R= H, Me, Et, Bu; R₁= Me, Et, Ph, 4-*i*-PrC₆H₄, 4-FC₆H₄

Рис. 1. Принципова будова моно- та дикарбоксилвмісних хіназолінів та споріднених гетероциклічних сполук

Проведені дослідження показали, що (хіназолін-4(3*H*)-іліден)гідразида дикарбонових кислот (**I**) пригнічують розвиток карагенінового набряку на 17-50,0% у порівнянні з контролем, дещо поступаючись натрію диклофенаку (69,79%). Сполуки **II** пригнічують набряк на 2,7-36,1% і є малоефективними. Більш ефективними протизапальними агентами виявились 2-(5-(2-амінофеніл)-1*H*-1,2,4-триазол-3-іл)карбонові кислоти (**III**, ПА% = 48,4-72,5%), при цьому за силою ефекту перевищують або конкурують з натрій диклофенаком. Подібну силу фармакологічного ефекту мають сполуки **IV** (ПА% = 59,6-72,5%) і, що важливо він більш виражений у сполук, які у положенні 2 містять арильний замісник. Тоді як, 2,5-дикарбоксилвмісні похідні (**V**) виражено пригнічують розвиток карагенінового набряку (ПА% = 71,3-84,5%).

Важливо, що рівень та сила протизапального ефекту залежить як і від природи базового гетероциклу (хіназолін, триазол, триазоло[1,5-с]хіназолін), так і від довжини алкілкарбоксильного замісника та положення алкоксикарбонільної групи у фенільній субституенті. Обов'язковим фактором у прояві більш високої протизапальної активності є наявність саме етилкарбоксильної, метил(циклопентил)етилкарбоксильної або 4-карбоксифенільної груп у положеннях 2 та 5 зазначених гетероциклів. Крім того, визначним у прояві активності є насиченість триазоло[1,5-с]хіназолінового циклу, більш активні виявились ароматичні сполуки. Суттєве посилення активності для сполук (**IV**) на карагеніновій моделі спостерігається у випадку введення у положення 2 4-флуорофенільного замісника.

Висновки. Проведені дослідження на протизапальну активність у ряду моно- та дикарбоксилвмісних хіназолінів та споріднених гетероциклічних сполук дозволили виявити ряд перспективних сполук, які на моделі карагенінового набряку перевищують референс-препарат «Диклофенак», і, вірогідно, відносяться до інгібіторів ЦОГ. Прогностичні значення

афінності та візуалізації розміщення зазначених сполук в активних центрах біомішеної стали теоретичною платформою для подальшого їх вивчення на інших моделях запалення (зимозанова, декстранова) та ймовірного їх механізму дії, а саме інгібування циклооксигенази та ліпооксигенази методами *in vitro*.

ВИЗНАЧЕННЯ РОЛІ ЦИТОКІНІВ У ІМУНОПАТОГЕНЕЗІ АТОПІЧНОГО ДЕРМАТИТУ

Лісова Є.М.

Науковий керівник: Шапаренко О.В.

Харківський національний медичний університет, Харків, Україна

liza.lisovaja@gmail.com

Актуальність. Атопічний дерматит (АД) — хронічне запальне шкірне захворювання; основними характеристиками якого є виражений свербіж шкіри, рецидивуючий перебіг і початок, як правило, в ранньому віці. Широка поширеність АД, збільшення числа важких форм, що призводять до зниження якості життя пацієнтів, зв'язок з іншими алергічними й неалергічними захворюваннями, резистентність до проведеної терапії й значні витрати на лікування визначають його високу медико-соціальну значущість.

Мета роботи. Висвітлити сучасні аспекти імунопатогенезу АД та встановити роль цитокінів у розвитку запального процесу.

Матеріали та методи. Проведений пошук інформації за даною темою у бібліотечних друкованих наукових виданнях та базах Medline, PubMed, NINDS та ін.; опрацювання літературних джерел та систематизація отриманої інформації.

Отримані результати. Розвиток шкірного запального процесу у хворих на АД зумовлюється складною взаємодією генетичних механізмів, чинників навколишнього середовища, інфекційних агентів, дефектів шкірного бар'єра та імунних механізмів. В імунопатогенезі захворювання беруть участь різні популяції імунокомпетентних клітин: Th1, Th2, Th9, Th17, Th22, Т-регуляторні клітини та цитокіни, що ними секретуються.

У розвитку шкірного запального процесу інтерлейкін-4 (ІЛ-4) виконує ряд функцій. Підвищена експресія ІЛ-4 в епідермісі індукує розвиток вираженого алергічного запалення; викликає супресію генів, що кодують філаггрін і лорікрін; чинить регулюючу дію на гени, що керують епідермальним хемотаксисом. ІЛ-4 може перешкоджати продукції білків десмосом — десмогеліна і десмоколіна, а також ліпідів, що входять до складу ламелярних тілець, що надалі порушує цілісність рогового шару. Значення ІЛ-4 в розвитку АД підтверджується досить високою ефективністю анти-ІЛ-4 моноклональних антитіл в терапії АД.

Інтерлейкін-13 (ІЛ-13) впливає на синтез білків десмосом, збільшує інфільтрацію шкіри запальними клітинами, сприяє десквамації шкіри та збільшенню трансепідермальної втрати води. При хронічному перебігу АД ІЛ-13 відповідальний за появу свербіжу. В експериментах на тваринах моделях підвищена експресія ІЛ-13 в шкірі індукує появу свербіжу, підвищення рівню IgE, інфільтрацію еозинофілами. Широке залучення ІЛ-13 у патогенез АД обґрунтовує застосування в терапії моноклональних антитіл до ІЛ-13.

Інтерлейкін-5 (ІЛ-5) індукує продукцію і вихід еозинофілів з кісткового мозку і їх дозрівання. Дія цього цитокіну пов'язана в основному з пізніми стадіями дозрівання еозинофілів і їх активацією. ІЛ-5 пролонгує виживання еозинофілів, блокуючи апоптоз.

Інтерлейкін-31 (ІЛ-31) продукується переважно Th2-клітинами й меншою мірою тучними й зрілими дендритними клітинами. У пацієнтів з АД відзначається підвищена