

## ПОШУК БІОЛОГІЧНО АКТИВНИХ СПОЛУК СЕРЕД 8-АМІНОЗАМІЩЕНИХ 1-(2-ОКСОПРОПІЛ) ТЕОБРОМІНУ

Д. Г. ІВАНЧЕНКО, М. І. РОМАНЕНКО, Г. М. РОМАНЕНКО, Т. А. ШАРАПОВА

*Запорізький державний медичний університет*

Як відомо, метаболіти ксантинового ряду мають вплив на клітинні мембрани і беруть участь у фізіологічних регуляторних процесах. Їх участь може бути реалізована через різні механізми (активація-інгібування ферментів, рецепторний агонізм-антагонізм). Тому похідні ксантину знайшли широке застосування в якості препаратів, які вирізняються низькою токсичністю та мають антиоксидантну, протипухлинну, бронхолітичну, імунодепресивну, діуретичну, гіпотензивну активності.

Виходячи з вищевказаного, розробка сучасних фармакологічних препаратів з діуретичною, антиоксидантною дією є актуальним і перспективним напрямком сучасної фармацевтичної науки.

Метою даної роботи є розробка способів отримання неописаних в літературі 8-амінопохідних 1-(2-оксопропіл)теоброміну та вивчення їх біологічної дії. Для досягнення поставленої мети нами був здійснений синтез 8-бромо-1-(2-оксопропіл)теоброміну взаємодією 8-бромотеоброміну з хлороацетоном. Реакція вихідної речовини з первинними та вторинними амінами приводить до утворення відповідних 8-амінопохідних.

Будова синтезованих речовин доведена даними елементного аналізу, ІЧ-, ПМР-спектроскопії та мас-спектрометрії, індивідуальність підтверджена методом тонкошарової хроматографії.

Для доведення доцільності проведення фармакологічного скринінгу *in vivo* були використані методи дослідження *in silico*. Було встановлено, що всі одержані сполуки відповідають вимогам «правил п'яти» Ліпінські. Надалі були розрахова-

на проникність через гематоенцефалічний бар'єр та встановлені ймовірні транспортні форми крові синтезованих сполук. Встановлено, що для всіх синтезованих сполук характерна гарна проникність через гематоенцефалічний бар'єр, більшість речовин транспортуватиметься в комплексі з ліпопротеїнами плазми крові. Також віртуально була досліджена гостра токсичність синтезованих речовин. Отримані дані свідчать про те, що синтезовані амінопохідні належать до IV класу токсичності.

Гостра токсичність вивчалась за методом Кербера. Біологічний скринінг показав, що синтезовані сполуки є помірно та малотоксичними, що підтверджується розрахованими даними. Вивчення діуретичної дії отриманих сполук проводили за методом Берхіна Є. Б. (в якості еталонів порівняння використовували гідрохлортиазид та фуросемід). Отримані дані свідчать про перспективність даного класу сполук як діуретичних засобів.

Антиоксидантна активність вивчалась *in vitro* на моделі неферментного ініціювання вільнорадикального окислення Fe<sup>2+</sup>. В якості еталонів порівняння використовувались тіотриазолін, мексідол та аскорбінова кислота. Встановлено, що більшість синтезованих сполук за показниками антиоксидантної дії перевищують еталони порівняння.

Отримані показники антиоксидантної, діуретичної, дії синтезованих сполук показали доцільність та перспективність подальшого пошуку біологічно активних речовин в ряді похідних ксантину. Для остаточних висновків необхідно провести додаткові дослідження. Робота в даному напрямку триває.

## ВПЛИВ ПОТЕНЦІЙНОГО ІНГІБІТОРУ 11-БЕТА-ГІДРОКСИСТЕРОЇД-ДЕГІДРОГЕНАЗИ 1 ТИПУ НА ІНСУЛІНОРЕЗИСТЕНТНІСТЬ У ЩУРІВ З ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНИМ ЦУКРОВИМ ДІАБЕТОМ

Н. КРАСОВА, О. ГЛАДКИХ, Ж. ЛЕЩЕНКО, Т. ЗУБАТЮК\*, В. ЛІПСОН, В. ПОЛТОРАК

*ДУ «Інститут проблем ендокринної патології ім. В.Я. Данилевського НАМН України», \*ДНУ «НТК «Інститут монокристалів» НАН України»*

Утворення активної форми глюкокортикоїдів у адипоцитах за допомогою 11-бета-гідроксистероїддегідрогенази 1 типу (11 $\beta$ -HSD1)

є вагомою складовою патологій, пов'язаних з інсулінорезистентністю (ІР) — ожиріння, метаболічного синдрому та цукрового діабету 2 типу

(ЦД2), що обґрунтовує пошук селективних інгібіторів цього ферменту. Мета роботи — оцінити вплив потенційного інгібітору 11 $\beta$ -HSD1 на показники інсулінорезистентності у щурів з експериментальним ЦД2.

### МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ.

Похідне піразоло[3,4-b]-хінолін-5-онів з шифром 2418 було відібрано після обчислення енергії взаємодії (E<sub>Dos</sub>=8,9 ккал/моль) за процедурою молекулярного докінгу з використанням кристалічної структури комплексу 11 $\beta$ -HSD1 людини з кофактором NADP та інгібітором тіазолонового ряду (PDB ID 3BZU) у програмі AutoDock 4.2. ЦД2 у статевозрілих (4-місячних) самців-щурів лінії Вістар моделювали шляхом введення низької дози стрептозотоцину (40 мг/кг, в/ч) після 4-тижневого утримання на високожировому раціоні харчування (40 % насичених жирів від загального калоража), з вільним доступом до води та природною зміною режиму освітлення. Контрольні тварини споживали стандартне харчування (10 % загального калоража за рахунок жирів). Сполуку 2418 застосовували перорально в дозі 50 мг/кг за допомогою зонду у вигляді водної суспензії з Твіном-80 щоденно протягом 14 днів, починаючи з тридцятої доби експерименту. Контрольна група за аналогічною схемою отримувала плацебо. Препарат порівняння метформін надавали за аналогічною схемою в дозі 50 мг/кг. Тваринам проводили тести толерантності до глюкози (ВЧТТГ, 3 г/кг в/ч; 0, 30, 60

та 120 хв) та інсуліну (ТТІ, 0,1 Од/кг п/ш; 0, 15, 30 та 60 хв) з використанням аналізатору глюкози «Ексан-Г» та обчисленням площі під глікемічними кривими (ПГК), визначали рівні інсуліну та кортикостерону у плазмі крові за допомогою видо-специфічних ІФА.

### РЕЗУЛЬТАТИ.

14-денне вживання сполуки 2418 покращувало у діабетичних тварин толерантність до глюкози (ПГК-ВЧТТГ: 584,7 $\pm$ 32,9 проти 976,4 $\pm$ 32,3 ммоль/л/хв в групі плацебо, P<0,01; 372,6 $\pm$ 14,1 ммоль/л/хв в контролі, P<0,01; 647,2 $\pm$ 34,9 ммоль/л/хв в групі ЦД2+метформін) та ІР (ПГК-ТТІ: 337,1 $\pm$ 12,8 проти 518,0 $\pm$ 26,4 ммоль/л/хв в групі плацебо, P<0,01; 166,2 $\pm$ 10,3 ммоль/л/хв в контролі, P<0,01; 345,9 $\pm$ 21,1 ммоль/л/хв в групі ЦД2+метформін), зменшувало базальну інсулінемію (P<0,05) та нормалізувало рівні кортикостерону в циркуляції (213,0 $\pm$ 39,2 проти 376,1 $\pm$ 32,5 нмоль/л в групі плацебо, P<0,01; 243,4 $\pm$ 25,9 нмоль/л в контролі).

### ВИСНОВКИ.

Застосування сполуки 2418 — потенційного інгібітору 11 $\beta$ -HSD1, у щурів з експериментальним ЦД2 на тлі ожиріння призводило до покращення інтегральних показників резистентності до інсуліну без неспецифічного інгібування синтезу глюкокортикоїдів.

## ВПЛИВ ГІПЕРТЕРМІЇ НА ЕНДОГЕННИЙ БІОСИНТЕЗ ПРОСТАГЛАНДИНІВ У НИРКАХ І ЛЕГЕНЯХ ЩУРІВ IN VITRO

О. В. КУЗНЕЦОВА

*Національний медичний університет ім. О. О. Богомольця*

В умовах загального потепління на всій планеті в наслідок екологічно обумовленого «парникового ефекту», пошук нових ланок патохімії та патофізіології розвитку гіпертермії дозволить розкрити механізми адаптації гомеостазу до теплого стресу.

Експериментальні дослідження проводилися на щурах-самцях лінії Вістар вагою 200–250г згідно Правил Європейської Конвенції про захист хребетних тварин, що використовуються для експериментів або в інших наукових цілях (Страсбург, 1986). У роботі був використаний метод біосинтезу простагландинів (ПГ) з ендогенних

попередників, описаний Е.Олів (1980) у нашій модифікації. Кількість ПГЕ2 і ПГГ2а в інкубаційному середовищі вимірювали методом радіоімунологічного аналізу. Концентрацію ПГ перераховували на 1 мг білка тканини, який визначали за Лоурі (Р.Скоупс, 1985). Експериментальною моделлю був патологічний процес, який розвивався у тварин при температурі повітря +43– +45°C, відносної вологості в межах 75–85%, концентрації кисню в межах 20–20,5% в спеціальній камері на протязі години. Отримані результати обробляли за допомогою t-критерію Стьюдента і оцінювали достовірними при P<0,05.