

ВИКОРИСТАННЯ ІНФОРМАЦІЙНИХ ТЕХНОЛОГІЙ ПРИ ПЛАНУВАННІ ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНИХ ДОСЛІДЖЕНЬ З ПОШУКУ ПЕРСПЕКТИВНИХ СПОЛУК ДІУРЕТИЧНОЇ ДІЇ СЕРЕД ПОХІДНИХ КСАНТИНІЛ-7-АЦЕТАТНОЇ КИСЛОТИ

Сінченко Д. М.

Запорізький державний медичний університет, м. Запоріжжя, Україна

aspirant2511@gmail.com

В основних своїх рисах сучасний експеримент суттєво відрізняється від того, яким він був у недалекому минулому, набуває нових форм, засобів реалізації, більш чіткої та уніфікованої структури. Особливу роль відіграють в цьому контексті новітні інформаційні технології.

Важливим завданням сучасної фармацевтичної хімії є цілеспрямований пошук сполук із певними фармакологічними властивостями. Для цього застосовують різноманітні підходи, одним з яких є дослідження взаємозв'язку «структура – активність». Такий пошук повинен, насамперед, враховувати дані біохімічної фармакології, що вказують на причинно-наслідкові зв'язки між виникненням патохімічних процесів і порушенням функціонування клітинної мембрани.

Одним з напрямів пошуку є синтез біологічно активних речовин (БАР) гетероциклічної структури, зокрема на основі ксантинової молекули, які володіють різноманітними видами біологічної дії, в тому числі діуретичною, антиоксидантною та протизапальною.

В теперішній час існують можливості по цілеспрямованому пошуку нових БАР з використанням *in silico*-методів дослідження (*in silico*-розрахунки молекулярних дескрипторів біодоступності та QSAR-властивостей синтезованих сполук), що дозволяють провести фармакологічний скринінг чисельного масиву хімічних структур та виявити серед них перспективні сполуки для трудомістких та коштовних поглиблених досліджень.

Для цілеспрямованого відбору сполук з діуретичною дією використовували наступний алгоритм *in silico*-досліджень за трьома напрямками: 1) предикція біологічної активності за допомогою програми PASS online, яка дозволила відібрати кандидати для первинного фармакологічного скринінгу *in vitro*. Для цього обирались сполуки з ймовірністю виникнення фармакологічного ефекту з $P_a > 50\%$;

2) предикція біодоступності за допомогою програм ChemAxon, Pallas, ACD/i-Lab. Відбирались структури з відповідністю задовільним критеріям «лікоподібності» (*druglikeness*);

3) предикція токсичності за допомогою програми GUSAR, ACD/i-Lab.

Серед фізико-хімічних дескрипторів були застосовані ліпофільність ($\log P$), молярна рефракція (MR), молекулярна маса (MW), дескриптори водневого зв'язку, молекулярні об'єми та площі поверхонь молекул.

Всі похідні ксантиніл-7-ацетатних кислот перевірялись на відповідність «Правила 5-ти» (Lipinski's Rule-of-Five або Ro5).

Попередні *in silico*-розрахунки дозволили серед масиву синтезованих ксантиніл-7-ацетатних кислот та їх функціональних похідних виділити речовини для подальшого фармакологічного скринінгу та виявити певні закономірності «структура – дія».

Об'єктом даного дослідження стали естери та аміді ксантиніл-7-алканових кислот – потенційні лікарські засоби діуретичної дії.

Вихідні естери були отримані взаємодією натрієвих або калієвих солей 3-метилксантину, теофіліну або їх 8-бромопохідних з галогенестерами оцтової кислоти в диметилформаміді. Вивчення реакцій естерів з первинними та вторинними амінами показало, що в залежності від будови естерів, кількості аміну та розчинника можуть утворюватися аміноаміді-, аміді ксантиніл-7-алканових кислот або 8-аміноксантиніл-7-алканові кислоти. Останні також отримані взаємодією ксантиніл-7-алканових кислот з амінами або лужним гідролізом відповідних аміноамідів.

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

Проводилось вивчення біологічних властивостей синтезованих речовин. Гостра токсичність (ЛД₅₀) була вивчена за методом Кербера, діуретична дія – за методом Берхіна Є. Б. Експериментальним шляхом визначено, що отримані сполуки відносяться до IV класу токсичності та виявляють виразну діуретичну дію, а деякі з них навіть перевершують еталони порівняння. В якості еталонів порівняння використовували гідрохлортіазид та фуросемід у загально прийнятій концентрації.

Порівняння даних *in silico*-розрахунків та отриманих експериментально підтвердило перспективність використання інформаційних технологій в якості дешевого та швидкого методу відбору речовин для подальших фармакологічних досліджень.