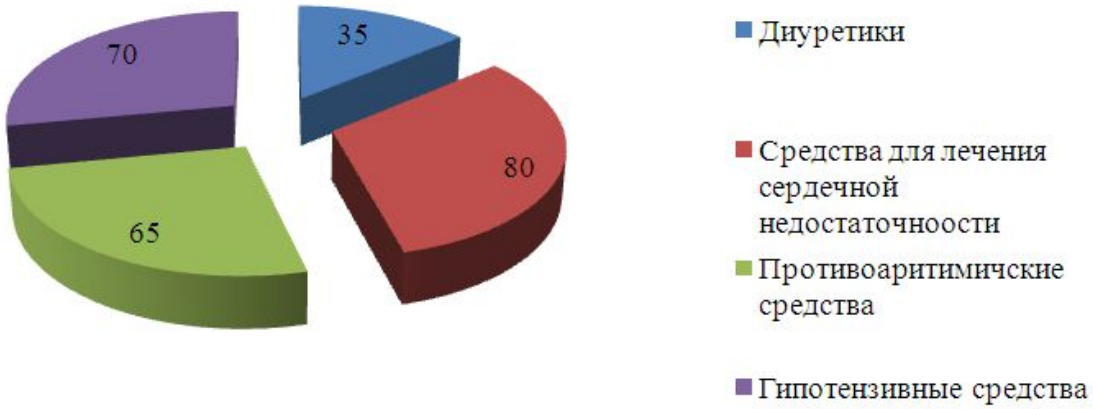

Рисунок 3. Структура назначений ЛП пожилым

К суппозиториям, назначаемым лицам пожилого возраста с осторожностью, также относятся суппозитории «Индометацин», «Красавки экстракт», «Анузол». Противопоказаниями к применению «Индометацина» будут следующие заболевания: ишемическая болезнь сердца, цереброваскулярные заболевания, хроническая сердечная недостаточность, дислипидемия, гиперлипидемия, сахарный диабет, тромбоцитопения. Противопоказания для применения «Красавки экстракта»: закрытоугольная глаукома, гипертрофия предстательной железы. Противопоказания для применения «Анузола»: сердечная недостаточность в стадии декомпенсации, тахиаритмия, миастения, закрытоугольная глаукома, аденома предстательной железы. Перечисленные заболевания являются самыми распространенными среди лиц пожилого возраста.

Выводы. Поскольку основное место в гериатрической практике продолжает занимать медикаментозная терапия, врачу необходимо постоянно отрабатывать рациональную тактику, позволяющую обеспечить наибольшую эффективность при минимальном риске осложнений.

Черных В.П., Редькин Р.Г., Цубанова Н.А., Шемчук Л.А., Штрыголь С.Ю.

ИССЛЕДОВАНИЕ ЗАВИСИМОСТИ «ХИМИЧЕСКАЯ СТРУКТУРА-АНТИГИПОКСИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ» В РЯДУ ПРОИЗВОДНЫХ ИНДОЛА И 2-ОКСИНДОЛА, КОТОРЫЕ СОДЕРЖАТ ЭТИЛАМИНОВЫЙ ФРАГМЕНТ

Национальный фармацевтический университет, г. Харьков, Украина

Исследование биологической активности органических соединений является одним из наиболее актуальных направлений современной биологической, фармацевтической, медицинской и компьютерной химии.

Цель данной работы – исследование антигипоксического действия выборки 30 ранее синтезированных нами соединений, производных индола [1,2] и 2-оксиндола [3,4], содержащих фармакоформный этиламиновий фрагмент, характерный для мелатонина, и изучению зависимости связи «химическая структура – антигипоксическое действие» по данным in vivo и величин молекулярных дескрипторов, полученных in silico.

Выбранные нами для анализа расчетные параметры молекул (дескрипторы) относятся к классическим в области КССС (количественная связь структура–свойства) анализа и входят в набор так называемых важнейших дескрипторов определенных из 500 методом АГК (анализа главных компонент, в англоязычной литературе обозначается как Principal component analysis, PCA) [5]. Они напрямую связаны с такими важными свойствами молеку-

лы, как размер, липофильность, конформационная подвижность, способность к образованию водородных связей.

Скрининговые исследования in vivo были проведены на моделях острой нормобарической и гемической гипоксии у белых мышей-самцов (определены показатели Tnb – продолжительность жизни животных в % относительно контроля на модели нормобарической гипоксии; Them – продолжительность жизни животных в % относительно контроля на модели гемической гипоксии). Для каждого из соединений рассчитан набор важных молекулярных дескрипторов (LogP, TPSA, MV). В частности, молекулярная масса практически всех структур не превышает 500 а.е.м., показатель липофильности (LogP), характеризующий распределение соединения в системе октанол-вода, рассчитанный с помощью программного комплекса Molinspiration Cheminformatics, 2013 (Университет Братиславы, Словакия), доступного on-line [6] находится для приведенных соединений в приемлемом диапазоне. Кроме того, с помощью того же продукта определено TPSA (общую площадь полярных поверхностей молекулы), которая рассчитывается на основе методики, опубликованной Ertl et al [7] в виде суммы вкладов атомов азота и кислорода в составе функциональных групп полярных фрагментов. Было показано, что TPSA является очень эффективным дескриптором, который позволяет предусмотреть абсорбцию лекарственного средства, в том числе в ЖКТ, биодоступность и проницаемость через гематоэнцефалический барьер (ГЭБ) [8].

Нами найдены корреляции между антигипоксической активностью и химической структурой для молекул 30 исследуемых соединений.

При анализе взаимосвязи между структурой соединений и их активностью применяли комплексный подход, учитывая как липофильность соединений TPSA и MV, так и особенности строения молекул. Так, например (см. рис.), показано структурные различия и их влияние на проявление биологической активности, в частности, 5-метильных и сложноэфирных групп вносят весомый вклад в липофильность соединений (R-2, R-77, R-25), тогда как пиразольное кольцо снижает липофильность и антигипоксическую активность (R-29).

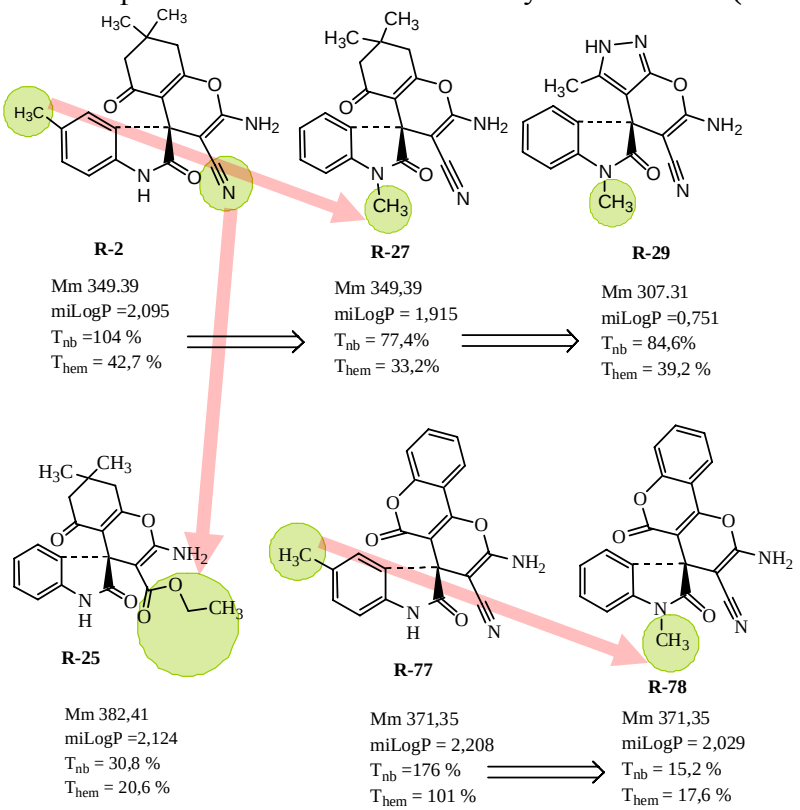

Рисунок Анализ взаимосвязи между структурой для некоторых из исследуемых соединений и их свойствами.

Изменение положения 5-метильной группы на N-метильную оказалось очень чувствительным фактором для проявления антигипоксической активности (например, пары структурных изомеров R-2 и R-27, R-77 и R-78), что явно отразилось на активности соединений на моделях гипоксии. То есть, метильный радикал в 5-положении ароматического ядра оказывает положительное влияние на проявление антигипоксической активности.

В результате нелинейного регрессионного анализа установлена зависимость между расчетными параметрами молекул и антигипоксической активностью, что позволило выбрать наиболее активное из исследованных соединений – R-77 (4,3'-спиро[(2-амино-3-циано-4,5-дигидро-пирано[3,2-с]хромен-5-он)-5-метил-2'-оксиндол]) и оценить влияние некоторых заместителей на проявление антигипоксического действия, что в дальнейшем будет использовано для усовершенствования структур оксиндольной синтетической платформы.

Наиболее активными по проявлению антигипоксической активности является исследованные соединения, имеющие расчетный показатель липофильности примерно от 1,2 до 2,5, топологический дескриптор площади полярных поверхностей молекул (TPSA) от 85 до 125 и оптимальный молекулярный объем (MV) от 250 до 320. Именно в этих интервалах исследованные соединения с наибольшей вероятностью проявляют антигипоксическую активность.

Полученные результаты свидетельствуют о целесообразности дальнейшего углубленного фармакологического изучения спироцикличних 2-оксиндольних производных с целью поиска высокоэффективных веществ с антигипоксическим действием.

Список литературы:

1. R.G. Redkin, V.P. Chernykh, L.A. Shemchuk Synthesis of Acyl Derivatives of *L*-Tryptophan Containing Residues of Anthranilic and Oxalic Acids //Russ. J. Org. Chem. – 2008. – Vol. 44, No. 5. – P.693−696.

2. Синтез 4,3′-спіро[(2-аміно-4,5-дигідропірано-[3,2-с]хромен-5-он)-2′-оксіндолів] та їх антикоагулянтна активність / Р.Г. Редькін, Л.А. Шемчук, В.П. Черних, А.І. Березнякова, Н.А. Цубанова // Журн. орган. та фармац. хімії. – 2008. – Т. 6, Вип. 2 (22). – С. 24-29.

3. Redkin R. Gr., Shemchuk L.A., Chernykh V.P., Shishkin O.V., Shishkina S.V. // Tetrahedron. – 2007. – Vol. 63, № 46. – P.11444-11450.

4. L.A. Shemchuk, V.P. Chernykh, R.G. Redkin. Synthesis of Fused 2′-Amino-3′-R-spiro-[indole-3,4′-pyran]-2(1H)-ones// Russ. J. Org. Chem. – 2008. – Vol. 44, No. 12. – pp. 1789–1794.

5. Иваненков Я.А. Моделирование биологической активности низкомолекулярных органических соединений с применением компьютерных методов анализа мультипараметрических данных: Автореф. дис. … канд. биол. наук. – Уфа., 2010. – 26 с.

6. Calculation of Molecular Properties and Bioactivity Score / Molinspiration Cheminformatics 2012: http://www.molinspiration.com/cgi-bin/properties

7. P. Ertl, B. Rohde, P. Selzer, Fast calculation of molecular polar surface area as a sum of fragment-based contributions and its application to the prediction of drug transport properties// J. Med. Chem. *– 2000. – Vol. 43. – P. 3714-3717*

8. Veber D.F., Johnson S.R., Cheng H-Y. et al //J. Med. Chem. – 2002. – Vol. 45. – P.2615-2623

Шикова Ю.В., Елова Е.В., Лиходед В.А.

ИЗУЧЕНИЕ ОСМОТИЧЕСКОЙ АКТИВНОСТИ МАЗИ «ФУРАКАИН»

ГБОУ ВПО БГМУ Минздрава России, г.Уфа, Россия

Воспалительные заболевания челюстно-лицевой области (ЧЛО) занимают особое место, тем более что большинство из них требуют оперативного лечения, поэтому актуальным вопросом становится возможность улучшения процессов репаративной регенерации в хирур-