

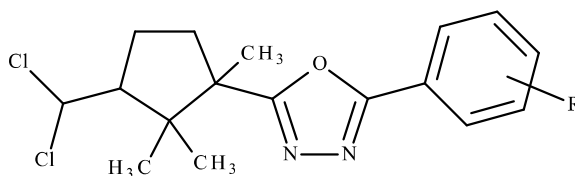
ПРОГНОЗУВАННЯ СПЕКТРУ ФАРМАКОЛОГІЧНОЇ ДІЇ ТА ПРОФІЛЮ БЕЗПЕКИ 2,5-ДИЗАМЩЕНИХ 1,3,4-ОКСАДІАЗОЛІВ

Тітко Т.О., Цапко Є.О., Шалаєва І.В.

Національний фармацевтичний університет, Харків, Україна

titko.tetiana@gmail.com

Новітні тенденції до проведення фармакологічних випробувань сполук, що є кандидатами в ліки, ґрунтуються на принципі гуманного ставлення до всього живого, зокрема до тварин. Тому широкого розповсюдження набув підхід, заснований на мінімізації використання живих істот із пріоритетом попереднього застосування комп'ютерних технологій для прогнозування біологічної дії та подальшому *in vitro* тестуванні з використанням ферментів, клітин, елементів тканин тощо. Наслідуючи дану тенденцію, для попередньої оцінки потенційних видів біологічної активності синтезованих 2-[(1S,3R),(1R,3S)-3-(дихлорметил)-1,2,2-триметилциклопентил]-5-(R-феніл)-1,3,4-оксадіазолів (**1**) нами було проведено комп'ютерне прогнозування активності з використанням онлайн-ресурсу www.way2drug.com.



1

Згідно розрахованим даним (програма PASS), потенційними видами дії можуть бути протипухлинна (antineoplastична дія, стимуляція процесу апоптозу), вплив на сечовиділення (салуретична дія), протівірусна, протисудомна активність, вплив на систему згортання крові (стимуляція адгезії тромбоцитів), протизапальна дія. Більшість названих видів прогнозованої фармакологічної дії вже є експериментально доведеними в доклінічних випробуваннях споріднених арил/гетерилзаміщених 1,3,4-оксадіазолів. Виходячи з цього, можна рекомендувати їх як перспективні для вивчення в експерименті.

З метою оцінки антибактеріальної активності, що часто згадується в літературі, як така, що притаманна дизаміщеним 1,3,4-оксадіазолам, нами було використано сервіс AntiVac-Pred. Встановлено, що для похідних **1** прогнозується значна вірогідність впливу на резистентний штам *Chlamydia trachomatis* зі значенням confidence (різниця між прогнозованим Pa та Pi) до 0,53, а також на резистентний штам *Clostridium sps.* (confidence від 0,34 до 0,45). Щодо штамів *Mycobacterium*, *Staphylococcus* та *Bacillus* розрахункові значення є невисокими, що може свідчити про малу ймовірність прояву таких видів антимікробної дії.

Різноманітні 2,5-дизаміщені 1,3,4-оксадіазоли є одним із класів сполук, які активно вивчаються як протівірусні агенти. За результатами прогнозування PASS такий вид дії прогнозується і для похідних **1**. Окрім того, на фармацевтичному ринку існує 1,3,4-оксадіазольне похідне ралтегравір, засіб протівірусної дії, який зареєстровано для лікування ВІЛ/СНІДу. За механізмом дії ралтегравір є інгібітором інтегрази, першим із класу протівірусних засобів, що діють на

ВІЛ за таким механізмом. Виходячи з вищезазначеного, ми здійснили прогнозування активності нових сполук щодо ВІЛ-1, використовуючи сервіс AntiHIV-Pred. Для порівняння й оцінки одержаних значень нами було проведено розрахунки й для кількох відомих антиретровірусних препаратів – в першу чергу, структурно подібного препарату ралтегравіру (інгібітор вірусної інтегрази), а також препаратів з іншими механізмами анти-ВІЛ-дії – тіпарановіру і індінавіру (інгібітори протеази), зідовудину (інгібітор зворотної транскриптази ВІЛ). Дані свідчать про те, що показники пригнічення (pIC_{50}) протеази та інтегрази значно менші (приблизно в 2 рази), порівняно з pIC_{50} препаратів порівняння, а саме тіпарановіру, індінавіру та ралтегравіру. На відміну від цього, прогнозований вплив на зворотню транскриптазу ВІЛ є співставним з лікарським препаратом такого механізму дії – зідовудином (наприклад, для сполуки **1** ($R=3-NO_2$) $pIC_{50}=5.414$, а для зідовудину – $pIC_{50}=5.882$). Це може стати передумовою планування фармакологічних випробувань цих сполук саме як противірусних засобів із подібним до зідовудину механізмом дії.

Згідно даним розрахункової токсичності на щурах, одержаним за допомогою програми GUSAR, досліджені сполуки **1** мають високі шанси бути віднесеними до IV-V класу токсичності, тобто малотоксичних сполук. Ми здійснили *in silico* оцінку величини LD_{50} за чотирма способами введення фармакологічних речовин – внутрішньобрюшинний, внутрішньовенний, пероральний, підшкірний. Зважаючи на низьку розчинність сполук у воді, можна передбачати пріоритет перорального шляху введення речовин **1**; розраховані токсичності LD_{50} при пероральному вживанні на щурах складають $1920 \div 2647$ мг/кг.

Аналіз результатів оцінки потенційної канцерогенності (програма ROSC-Pred) показав, що на щурах багато видів канцерогенності має невисокі значення вірогідності P_a при співставних значеннях відсутності канцерогенності P_i (наприклад, для сполуки **1** ($R=4-OCH_3$) негативний вплив на нирки має $P_a=0.415$, а $P_i=0.396$). Це дозволяє передбачати достатньо низьку вірогідність вияву сполуками канцерогенної дії щодо цих органів. Проте виявлено і деякі органи, що мають помітний ризик негативного впливу з боку досліджуваних сполук. Так, можна виділити печінку (і для чоловічої, і для жіночої статі), селезінка (для чоловічої статі) та молочна залоза (для жіночої статі). Щодо канцерогенності на іншому виді гризунів – мишах, то показники вірогідності є вищими (сягають 0,617), особливо для жіночої статі тварин. Як потенційні органи, що можуть зазнавати негативного впливу, визначено систему гематопоезу для жіночої статі, легені (і для чоловічої, і для жіночої статі) та шлунок для чоловічої статі. Порівняльний аналіз прогнозованої канцерогенності дозволив виділити як найбільш безпечну сполуку ряду **1** ($R=2-Br$), що узгоджується з даними прогнозування GUSAR. При цьому під час планування випробувань на лабораторних тваринах раціонально пропонувати вивчення канцерогенних властивостей з використанням як мишей, так і щурів, а також приділити особливу увагу вивченню їх впливу на систему травлення (печінку, шлунок, селезінку) та кровотворну систему.