

*Дехтеревич У. А., Дубейко А. В.*

**ИЗУЧЕНИЕ ВЛИЯНИЯ ВВЕДЕНИЯ НОВЫХ ФУНКЦИОНАЛЬНЫХ ГРУПП В СОСТАВ ПИОГЛИТАЗОНА НА ОСНОВНЫЕ ПАРАМЕТРЫ СВЯЗЫВАНИЯ С ФАКТОРОМ РОСТА ЭНДОТЕЛИЯ КРОВЕНОСНЫХ СОСУДОВ (VEGF-A)**

*Научные руководители: канд. хим. наук, доц. Краецкая О. Ф.*

*Кафедра биоорганической химии*

*Белорусский государственный медицинский университет, г. Минск*

**Актуальность.** Пиоглитазон является лекарственным средством класса тиазолидиндионов, которое используется в качестве гипогликемического средства при диабете второго типа. Само действие данного средства проявляется в его способности к уменьшению инсулинорезистентности. В последнее время в литературе появляется всё больше информации о новых функционализированных производных пиоглитазона, проявляющих широкий спектр противоопухолевой активности с различными молекулярными механизмами действия. Также известно, что быстрорастущие опухолевые клетки вырабатывают белковые молекулы, стимулирующие прорастание кровеносных капилляров, обеспечивающих её питание. Такие молекулы называются факторами роста. Основной из них является фактор роста эндотелия сосудов (ФРЭС), более известная под английским названием «vascular endothelial growth factor» (VEGF). Сосудистый эндотелиальный фактор роста типа А (VEGF-A). VEGF-A экспрессируется гладкомышечными клетками сосудов, макрофагами и опухолевыми клетками. Важным регулятором экспрессии VEGF-A является содержание кислорода в ткани. Повышенная экспрессия VEGF-A найдена в первичных опухолевых узлах легкого, щитовидной железы, почки, молочной железы, яичника, шейки матки, мочевого пузыря, желудочно-кишечного тракта, а также метастатических узлах. В настоящей работе изучено влияние введения новых функциональных групп в структуру пиоглитазона на основные параметры связывания полученных таким образом производных пиоглитазона с фактором роста эндотелия кровеносных сосудов (VEGF-A).

**Цель:** выявить функционализированное производное пиоглитазона с наименьшим значением свободной энергии связывания, минимальной константой ингибирования и наибольшей площадью связывания с VEGF-A.

**Материалы и методы.** Дизайн производных структур выполнен с помощью специализированных химических программ ChemOffice. Выбор белков-рецепторов проведен из банка данных 3D структур белков и нуклеиновых кислот Protein Data Bank (PDB). Молекулярный докинг *in silico* осуществлен с помощью программы Dockingserver.

**Результаты и их обсуждение.** В ходе проведения молекулярного докинга и анализа полученных данных было определено, что лучшими показателями свободной энергии связывания, константы ингибирования и площади связывания обладает образец №9, содержащий два атома хлора в бензольном цикле, м-бромфенильный радикал, а также морфолин в тиадольном цикле (-5,92 Kcal/mol;  $K_i = 45.99 \mu\text{M}$ ;  $S = 663.829$ ).

**Выводы.**

1. Активность проанализированных производных пиоглитазона по отношению к фактору роста эндотелия кровеносных сосудов VEGF-A зависит от природы и взаимного расположения функциональных групп.

2. В дальнейшем результаты исследования можно использовать для синтеза производных пиоглитазона при изучении их в качестве ингибиторов VEGF-A.