

Зубарев Н.С.

ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ ВОЗДЕЙСТВИЯ РАЗЛИЧНЫХ ИНГИБИТОРОВ НА КСАНТИНОКСИДАЗУ

Научный руководитель канд. биол. наук, доц. Барабанова Е.М.

Кафедра биологической химии

Белорусский государственный медицинский университет, г. Минск

Актуальность. В современном мире крайне остро стоит проблема подагры, системного заболевания с нарушением пуринового обмена и накоплением мочевой кислоты в организме. Среди взрослого населения европейских стран 0,9—2,5% страдают от данной патологии, 80—90% из них — это мужчины. В Беларуси же ежегодно выявляется более 10000 случаев, а с течением времени наблюдается только рост числа пациентов этого профиля. Подагра является тяжёлым хроническим заболеванием, для лечения которого в качестве препарата базисной терапии используется аллопуринол. Он является самым часто назначаемым, однако это и позволило выявить ряд недостатков, таких как сыпь, токсический эффект, а также недостаточная эффективность в достижении целевых значений мочевой кислоты в крови, что является самым важным. Такое положение говорит нам о необходимости дальнейшего развития и совершенствования методов лечения.

Цель: сконструировать в молекулярном редакторе вещества, потенциально ингибирующие ксантинооксидазу, определить степень их сродства с ферментом с помощью молекулярного докинга с целью дальнейшего синтеза и проверки действия *in vitro*.

Материалы и методы. Для проведения исследования были использованы метод анализа литературы и данных, собранных на кафедре биологической химии БГМУ, молекулярный редактор Chemaxon и программа Autodock Vina для докинга веществ.

Результаты и их обсуждение. В ходе работы с помощью метода молекулярного докинга проанализированы вещества, ранее полученные и испытанные на кафедре *in vitro* в качестве ингибитора ксантинооксидазы. Наиболее результативные среди них - это 5-(3-Фтор-4-метоксифенил)-2-фенил-4Н-пиразол-3-иловый эфир 3-фторбензойной кислоты, показавший 82,4 % активности в сравнении с 92,2 % аллопуринола и 5-(3-Фтор-4-метоксифенил)-2-фенил-4Н-пиразол-3-иловый эфир 4-фторбензойной кислоты с 87% активности. Затем в ходе компьютерного исследования были определены их $\Delta G = -8,6$ ккал/моль (это величина, изменение которой в ходе химической реакции равно изменению внутренней энергии системы, она показывает, какая часть от полной внутренней энергии системы может быть использована для химических превращений) и $\Delta G = -8,7$ ккал/моль соответственно. Исходя из полученных данных, мы подтвердили закономерность между двумя подходами и взяли эти соединения за основу для новых ингибиторов. Затем был проведён докинг с рядом веществ: 5-(3-Фтор-4-метоксифенил)-1-(4-фторфенил)-4Н-пиразол-3-иловый эфир 3-фторбензойной кислоты, 5-(3-Фтор-4-метоксифенил)-1-фенил-4Н-пиразол-3-иловый эфир 3-фторбензойной кислоты, 5-(2-гидрокси-4-метоксифенил)-2-фенил-4Н-пиразол-3-иловый эфир 4-фторбензойной кислоты, 5-(2-фтор-4-метоксифенил)-2-фенил-4Н-пиразол-3-иловый эфир 4-фторбензойной кислоты, 5-(3-гидрокси-4-метоксифенил)-2-фенил-4Н-пиразол-3-иловый эфир 4-фторбензойной кислоты, 5-(6-метоксибензойная кислота)-2-фенил-4Н-пиразол-3-иловый эфир 4-фторбензойной кислоты и прочими. Из них наилучший результат показали 5-(3-Фтор-4-метоксифенил)-1-(4-фторфенил)-4Н-пиразол-3-иловый эфир 3-фторбензойной кислоты с $\Delta G = -10,2$ ккал/моль и 5-(3-Фтор-4-метоксифенил)-1-фенил-4Н-пиразол-3-иловый эфир 3-фторбензойной кислоты с $\Delta G = -10,1$ ккал/моль.

Выводы. Таким образом, в условиях статистически возрастающего числа случаев подагры среди населения Республики Беларусь с помощью метода компьютерного исследования были выявлены вещества, имеющие высокое сродство с ферментом, что является веской причиной для продолжения испытаний в лабораторных условиях с целью нахождения более эффективного препарата.