

Е. В. Клинцов

**ВЛИЯНИЕ ПРОИЗВОДНЫХ ПИРАЗИНА, 2-ИЗОКСАЗОЛИНА И
ЗАМЕЩЕННЫХ АРОМАТИЧЕСКИХ ОКСИМОВ
НА ОБМЕН ПУРИНОВЫХ ОСНОВАНИЙ**

Научный руководитель канд. хим. наук, доц. Н.Н. Ковганко

Кафедра биологической химии

Белорусский государственный медицинский университет, г. Минск

Резюме. В статье приведены результаты исследования влияния производных пиразина, 2-изоксазолина и замещенных ароматических оксимов на активность фермента ксантиноксидаза.

Ключевые слова: 2-изоксазолин, пиразин, оксим, ксантиноксидаза, ингибитор.

Resume. New results of pyrazine, 2-isoxazoline derivatives and substituted aromatic oximes interaction on purine base exchange are given.

Keywords: 2-isoxazoline, pyrazine, oxime, xanthineoxidase, inhibitor.

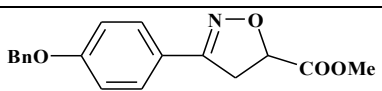
Актуальность. Патологическое состояние, обусловленное нарушением обмена пуринов и повышением содержания мочевой кислоты в плазме крови, называется подагрой. Мочевая кислота является конечным метаболитом, образующимся под действием фермента ксантиноксидаза в организме из пуриновых оснований. Вследствие плохой растворимости мочевая кислота может образовывать в тканях кристаллы, что в дальнейшем приводит к развитию воспалительной реакции, сопровождающейся болью. Для лечения заболевания используются аллопуринол (конкурентный ингибитор) и фебуксостат (неконкурентный ингибитор) фермента ксантиноксидазы [1,2]. Основной проблемой при создании препаратов для лечения подагры, является токсичность. Это и стимулирует постоянный поиск новых структур, способных эффективно ингибировать работу фермента ксантиноксидазы. Следует отметить, что в последнее время интерес к поиску новых соединений, способных эффективно ингибировать работу ксантиноксидазы, возрос [2-4]. Так, было показано, что производные 2-изоксазолина могут выступать в роли ингибиторов ксантиноксидазы [4]. Также интерес представляют полупродукты синтеза 2-изоксазолинов – замещенные ароматические оксимы и соединения, содержащие фармакофорный гетероцикл – пиазин, в частности, производные пиазинкарбоновой кислоты [5].

Цель: поиск соединений, эффективно ингибирующих фермент ксантиноксидазу с целью дальнейшего использования в качестве противоподагрических соединений.

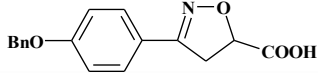
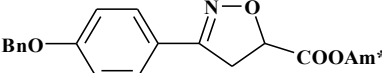
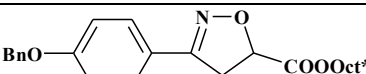
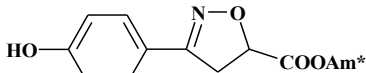
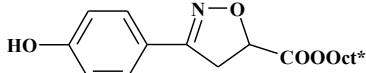
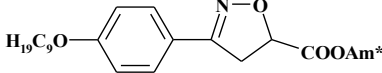
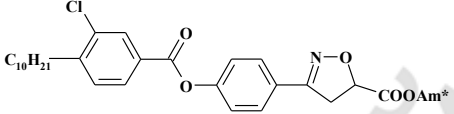
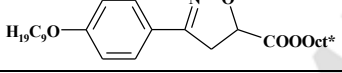
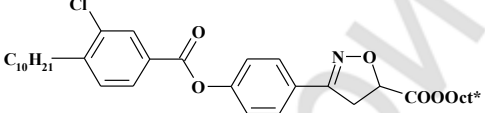
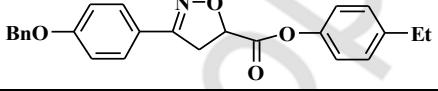
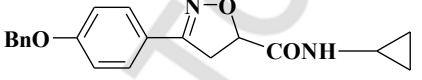
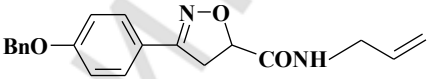
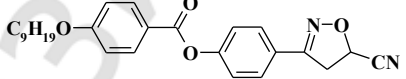
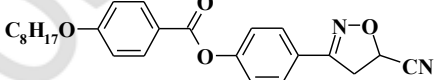
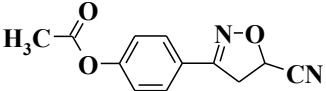
Материалы и методы. Изучение способности полученных соединений ингибировать работу фермента ксантиноксидаза проводили при 37°C в условиях открытого воздуха при pH 7.4 (фосфатный буфер). Для того, чтобы оценить ингибирующие свойства синтезированных соединений, использовали методику, основанную на спектрофотометрическом определении количества образовавшейся мочевой кислоты в УФ-области при 293 нм [4]. К буферному раствору добавляли ксантин (20 µM), синтезированное вещество (5,3 µM) (раствор в ДМСО) и фермент. В качестве контроля использовали раствор ксантина и исследуемого вещества (для нивелирования поглощения при длине волны 293 нм). Стандартный образец представлял собой раствор в буфере ксантина (20 µM) и фермента. По разности оптических плотностей стандартного и опытного образцов определяли % ингибирования действия фермента в присутствии синтезированного соединения с концентрацией 5,3 µM.

Результаты и их обсуждение. Исследованные вещества проявили ингибирующие свойства, которые приведены в таблице 1.

Таблица 1. Ингибирующие свойства соединений

№	Соединение	% ингибирования при 5,3 µM
1.		9,5

«Студенты и молодые учёные Белорусского государственного медицинского университета –
медицинской науке и здравоохранению Республики Беларусь»

2		2,5
3		Не активно*
4		3,7
5		3,2
6		2,4
7		5,4
8		Не активно
9		4,9
10		Не активно
11		1,1
12		2,7
13		5,2
14		0,5
15		Не активно
16		0,5

Из данных таблицы видно, что наиболее активным соединением оказалось вещество **17**, которое ингибировало фермент на 22,6% при концентрации 5,3μМ. В целом просматривается закономерность, что среди производных 2-изоксазолина бензильные производные обладают наибольшей способностью ингибировать работу фермента ксантиноксидаза. Также на ингибирующие свойства оказывает полярность

«Студенты и молодые учёные Белорусского государственного медицинского университета –
медицинской науке и здравоохранению Республики Беларусь»

заместителей в структуре соединений: чем больше полярных группировок в молекуле, тем степень ингибирования больше. В тоже время, наличие в молекуле неполярных алкильных заместителей приводит к уменьшению активности. Следует отметить, что при исследовании ингибирующей способности производных пиразина оказалось, что данные вещества выступают субстратами фермента ксантиноксидаза. Согласно данным УФ-спектра, в отсутствие ксантина данные исходные вещества претерпевали каталитические превращения в новые продукты с максимумами поглощения около 295 нм. Дальнейшее добавление ксантина к продуктам реакции не приводило к ингибированию ферментативной активности.

Заключение. Таким образом, производные пиразинкарбоновой кислоты подвергаются каталитическому воздействию ксантиноксидазы и не могут выступать эффективными ингибиторами фермента ксантиноксидаза. Гетероциклические соединения на основе 2-изоксазолина и замещенные ароматические оксимы оказывают влияние на работу фермента ксантиноксидаза и выступают ее ингибиторами. Среди исследованных соединений наибольшую активность проявили нитрилы 2-изоксазин-5-карбоновой кислоты.

Информация о внедрении результатов исследования. По результатам настоящего исследования опубликовано 5 статей в сборниках материалов, 3 тезисов докладов, получен 1 акт внедрения в образовательный процесс (кафедра биологической химии УО БГМУ). В журнале «*Весці НАН Беларусі. Сер. хім. навук*» 1 статья принята к печати.

E. V. Klintsou

PYRAZINE, 2-ISOXAZOLINE DERIVATIVES AND SUBSTITUTED AROMATIC OXIMES INTERACTION ON PURINE BASE EXCHANGE

Tutor assistant professor N.N. Kauhanka

*Department of biological chemistry
Belarussian State Medical University, Minsk*

Литература

1. Барскова В.Г. Фебуксостат - новый препарат в терапии подагры [Текст]/ В.Г. Барскова, Е.В. Ильиных, Е.Л. Насонов // *Научно-практ. ревматология.* - 2011. - № 2. - С. 52-58.
2. Borges F. Progress Towards the Discovery of Xanthine Oxidase Inhibitors [Text]/ F. Borges, E. Fernandes, F. Roleira // *Curr. Med. Chem.* - 2002. - Vol. 9. - № 2. - P. 195-217.
3. Xanthine oxidase inhibitors: a patent survey [Text]/ R. Kumar, D. Darpan, S. Sharma, et al. // *Expert Opin. Ther. Pat.* - 2011. - Vol. 21. - № 7. - P. 1071-1108.
4. Synthesis of some 5-phenylisoxazole-3-carboxylic acid derivatives as potent xanthine oxidase inhibitors [Text] / S. Wang, J. Yan, J. Wang, et al. // *Eur. J. Med. Chem.* - 2010. - Vol. 45. - № 6. - P. 2663-2670.
5. The Effect of Neutral Oximes on the Reactivation of Human Acetylcholinesterase Inhibited with Paraoxon [Text] / T. S. Ribeiro, A. Prates, S. R. Alves, et al // *J. Braz. Chem. Soc.* - 2012. - Vol. 23. - № 7. - P. 1216-1225.