

ИНГИБИТОРЫ КСАНТИНОКСИДАЗЫ НА ОСНОВЕ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ — ПРОИЗВОДНЫХ ИМИДАЗОЛА

Ковганко Н.Н.¹, Клинецов Е.В.¹, Ковганко В.Н.²

¹Учреждение образования «Белорусский государственный медицинский университет», Минск, Республика Беларусь;

²Учреждение образования «Белорусский государственный технологический университет», Минск, Республика Беларусь

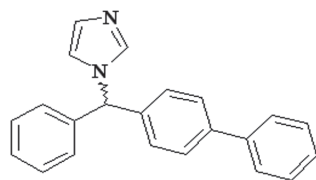
Реферат. Проанализированы способности лекарственных средств — производных имидазола (бифоназол, клотримазол и кетоконазол) — ингибировать работу фермента ксантиноксидаза с целью поиска потенциальных противоподагрических препаратов.

Ключевые слова: имидазол, ксантиноксидаза, ингибитор.

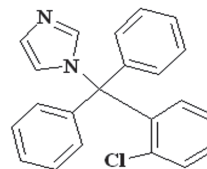
Введение. Подагра — заболевание, обусловленное нарушением обмена пуринов и повышением содержания мочевой кислоты в плазме крови. Мочевая кислота является конечным метаболитом, образующимся под действием фермента ксантиноксидаза в организме из пуриновых оснований. Вследствие плохой растворимости мочевая кислота может образовывать в тканях кристаллы, что в дальнейшем приводит к развитию воспалительной реакции, сопровождающейся болью. Для лечения используются аллопуринол (конкурентный ингибитор) и фебуксостат (неконкурентный ингибитор) фермента ксантиноксидазы [1]. Основной проблемой при создании препаратов для лечения подагры является их 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 [2–5]. Было показано, что соединения, содержащие имидазольный цикл в своей структуре, обладают большим потенциалом [2] и очень высокой активностью, порой превосходящей активность аллопуринола и фебуксостата.

Цель работы — изучение влияния лекарственных соединений, содержащих имидазольный цикл, на работу фермента ксантиноксидаза.

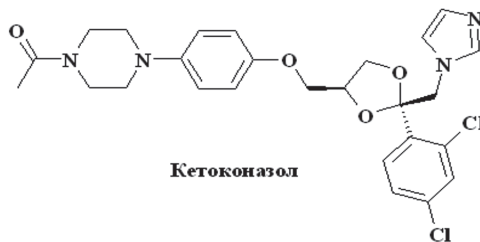
Материалы и методы. Для исследования использовались коммерчески доступные действующие вещества лекарственных средств бифоназол, клотримазол и кетоконазол. Химические формулы указанных веществ приведены ниже.



Бифоназол



Клотримазол



Кетоконазол

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 [5]. К буферному раствору добавляли ксантин (20 мМ), синтезированное вещество (5,3 мМ) (раствор в диметилсульфоксиде) 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 мМ) и фермента. По разности оптических плотностей стандартного и опытного образцов определяли % ингибирования действия фермента в присутствии синтезированного соединения с концентрацией 5,3 мМ.

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

Таблица — Ингибирующие свойства соединений

Соединение	% ингибирования при концентрации 5,3 мМ
Бифоназол	0,3
Клотримазол	0,4
Кетоконазол	5,0
Аллопуринол	92,2

Из таблицы видно, что наиболее активным соединением оказался кетоконазол, который ингибировал фермент на 5,0% при концентрации 5,3 мМ. В целом просматривается закономерность, что наличие полярных заместителей в молекуле улучшает ее ингибирующие свойства.

Заключение. Таким образом, синтезированные соединения на основе замещенных имидазолов оказывают влияние на работу фермента ксантиноксидаза и выступают ее ингибиторами.

Литература

1. Borges, F. Progress Towards the Discovery of Xanthine Oxidase Inhibitors / F. Borges, E. Fernandes, F. Roleira // *Curr. Med. Chem.* — 2002. — Vol. 9, № 2. — P. 195–217.
2. Synthesis and evaluation of 1-hydroxy/methoxy-4-methyl-2-phenyl-1 H-imidazole-5-carboxylic acid derivatives as non-purine xanthine oxidase inhibitors / S. Chen [et al.] // *Eur. J. Med. Chem.* — 2015. — Vol. 103. — P. 343–353.
3. Xanthine oxidase inhibitors: a patent survey / R. Kumar, Darpan, S. Sharma, R. Singh // *Expert Opin. Ther. Pat.* — 2011. — Vol. 21, № 7. — P. 1071–1108.
4. Pacher, P. Therapeutic Effects of Xanthine Oxidase Inhibitors: Renaissance Half a Century after the Discovery of Allopurinol / P. Pacher, A. Nivorozhkin, C. Szabo // *Pharm. Rev.* — 2006. — Vol. 58, № 1. — P. 87–114.
5. Synthesis of some 5-phenylisoxazole-3-carboxylic acid derivatives as potent xanthine oxidase inhibitors / S. Wang [et al.] // *Eur. J. Med. Chem.* — 2010. — Vol. 45, № 6. — P. 2663–2670.

XANTHINE OXIDASE INHIBITORS BASED ON IMIDAZOLE DERIVATIVES DRUGS

Kauhanka N.N.¹, Klintsou E.V.¹, Kauhanka V.N.²

¹*Educational Establishment “The Belarusian State Medical University”, Minsk, Republic of Belarus;*

²*Educational Establishment “The Belarusian State Technological University”, Minsk, Republic of Belarus*

The analysis of the ability of drugs - derivatives of imidazole (bifonazole, clotrimazole and ketoconazole) inhibit the enzyme xanthine oxidase activity for potential gouty drugs.

Keywords: imidazole, xanthine oxidase, inhibitor.