

Шкулена Л.А.

ИЗУЧЕНИЕ *IN SILICO* БИОЛОГИЧЕСКОЙ АКТИВНОСТИ ГЛИФЛОЗИНОВ И ИХ ПРОИЗВОДНЫХ В ОТНОШЕНИИ β_1 -АДРЕНОРЕЦЕПТОРОВ У ПАЦИЕНТОВ С СД2 С ВЫСОКИМ РИСКОМ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫХ ОСЛОЖНЕНИЙ

Научный руководитель: канд. хим. наук, доц. Краецкая О.Ф.

Кафедра биоорганической химии

Белорусский государственный медицинский университет, г. Минск

Актуальность. Известно, что у пациентов с сахарным диабетом 2 типа (СД2) риск инвалидизации и преждевременного летального исхода связан в первую очередь с сердечно-сосудистыми (СС) осложнениями. В последнее время в научной литературе все чаще появляется информация о том, что при выборе в качестве препаратов первой линии – глифлозинов, у пациентов с СД2 значительно снижается частота госпитализации в связи с декомпенсацией хронической сердечной недостаточности (ХСН) и инфарктом миокарда (ИМ). В качестве механизма положительного влияния глифлозинов на СС осложнения нами рассмотрена возможность связывания этой группы противодиабетических средств с β_1 -адренорецепторами. Нужно отметить, что β -адреноблокаторы (БАБ) уже много десятков лет применяются в клинической практике при различных СС заболеваниях, это один из самых эффективных классов препаратов, замедляющих прогрессирование ХСН и снижающих смертность от ИМ. Однако в последние годы особое внимание уделяется отрицательным метаболическим эффектам, ограничивающим применение БАБ при СД2. Так в различных исследованиях было показано, что прием БАБ нарушает толерантность к глюкозе, что может рассматриваться в качестве отрицательного гликемического эффекта. Поэтому на сегодняшний день достаточно актуальным является новый подход к лечению СД2, основанный на назначении в первую очередь лекарственных препаратов, сочетающих в себе как гипогликемические, так положительные негликемические эффекты – такие как снижение риска развития СС осложнений.

Цель: спрогнозировать с помощью программы молекулярного докинга возможность связывания лекарственных препаратов из группы глифлозинов и их производных с β_1 -адренорецепторами.

Материалы и методы. Выбор белка β_1 -адренорецептора 7BVQ проведен из банка данных 3D-структур белков RSCB PDB. 3D-модели селективного β_1 -адреноблокатора (биспролола), 4 глифлозинов (дапаглифлозина, эртуглифлозина, эмпаглифлозина, канаглифлозина), а также их производных созданы с помощью специализированных программ пакета Chemoffice. Молекулярный докинг осуществлен с помощью пакета программ AutoDock, Docking server.

Результаты и их обсуждение. В ходе проведения молекулярного докинга и анализа полученных данных было определено, что лучшими показателями связывания с 7BVQ обладает эртуглифлозин ($K_i = 145,72$; $S = 855,638$, $E_{св} = -5,23$ ккал/моль). Его результаты даже несколько превосходят значения связывания с 7BVQ популярного β_1 -адреноблокатора биспролола ($K_i = 1,23$; $S = 829,328$; $E_{св} = -3,97$ ккал/моль). Величина энергии связывания для производного эртуглифлозина оказалась самой термодинамически выгодной и составила $-6,07$ ккал/моль.

Выводы: глифлозины и их производные показывают высокую аффинность *in silico* к β_1 -адренорецепторам, что открывает возможность использования их в качестве препаратов первого выбора у пациентов с СД2 с высоким риском ХСН, ИМ и других заболеваний сердечно-сосудистой системы. Однако полученный вывод требует подтверждения в дополнительных рандомизированных исследованиях.