

Марушко В. А.

**ИЗУЧЕНИЕ ВОЗМОЖНОСТИ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ НОВЫХ ПРОИЗВОДНЫХ
ПНОГЛИТАЗОНА В КАЧЕСТВЕ ПРОТИВООПУХОЛЕВЫХ ПРЕПАРАТОВ,
АНАЛОГИЧНЫХ ДЕЙСТВИЮ СОРАФЕНИБА, СУНИТИНИБА И
ВАНДЕТАНИБА**

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

Кафедра биоорганической химии

Белорусский государственный медицинский университет, г. Минск

Актуальность. Быстрорастущие опухолевые клетки вырабатывают белковые молекулы, стимулирующие проращение кровеносных капилляров, обеспечивающих ее питания. Такие молекулы называются факторами роста. Основным из них является фактор роста эндотелия сосудов VEGF-A. 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. Недавно Управлением по контролю за качеством лекарственных средств США одобрено применение 3 таргетных препаратов для лечения метастатического почечно-клеточного рака (мПКР): сорафениба, сунитиниба и вандетаниба. Также в последнее время в литературе появляется все больше информации о новых функционализированных производных пноглитазона, проявляющих широкий спектр противоопухолевой активности с различными молекулярными механизмами действия.

Цель: выявить функционализированное производное пноглитазона с наименьшим значением свободной энергии связывания, минимальной константой ингибирования и наибольшей площадью связывания с VEGF-A. Сравнить полученные результаты связывания производных пноглитазона с VEGF-A с аналогичными показателями связывания 3 таргетных препаратов для лечения мПКР (сорафениба, сунитиниба и вандетаниба) для определения возможности разработки нового лекарственного средства на основе производных пноглитазона.

Материалы и методы. Дизайн производных структур выполнен с помощью специализированных химических программ Chemoffice. Выбор белков-рецепторов проведен из банка данных 3D-структур белков NCBI. Молекулярный докинг *in silico* осуществлен с помощью программы Dockingserver.

Результаты и их обсуждение. В ходе проведения молекулярного докинга и анализа полученных данных было определено: 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; $K_i=45,99 \mu\text{M}$; $S=663,829$).

Лучшие аналогичные показатели связывания с VEGF-A:

для сорафениба: -7,14 Kcal/mol; $K_i=5,82 \mu\text{M}$; $S=894$;

для сунитиниба: -8,07 Kcal/mol; $K_i=1,22 \mu\text{M}$; $S=857,991$;

для вандетаниба: -7,07 Kcal/mol; $K_i=6,89 \mu\text{M}$; $S=846,24$.

Выводы. Полученные результаты связывания новых производных пноглитазона с VEGF-A близки к аналогичным показателям связывания применяемых в медицине противоопухолевых препаратов (сорафениба, сунитиниба, вандетаниба), что дает возможность рассматривать новые производные пноглитазона в качестве альтернативных лекарственных средств к уже существующим противоопухолевым препаратам.