

ПОИСК ПЕРСПЕКТИВНЫХ ДИУРЕТИКОВ СРЕДИ СТРУКТУРНЫХ АНАЛОГОВ АРБУТИНА

Автор работы – **Иконникова Е.В.**, Томский политехнический университет
Научный руководитель – Начальник центра коллективного пользования "Физико-химические методы анализа" **Иванов А.А.**, Томский политехнический университет
(г.Томск)

1. Введение

На сегодняшний день известно, что мочевыводящая система и почки являются незаменимыми в естественном функционировании организма. Для того, чтобы изменить функциональность почки применяют блокаторы почечных систем – диуретики.

Стоит отметить, что отечественных диуретиков на международном рынке лекарственных средств нет.

Таким образом, **целью нашего исследование** является создание диуретического препарата.

Наиболее перспективными для дальнейшего изучения являются фенолгликозиды.

Основным действующим веществом растительных диуретиков является гликозид арбутин **29**. К сожалению, было установлено, что при пероральном вводе арбутин метаболизируется до гидрохинона, который в свою очередь обладает канцерогенной активностью.

В связи с этим была поставлена задача по поиску и синтезу структурных аналогов арбутина с целью проведения дальнейших скрининговых исследований.

2. Компьютерное прогнозирование

Скрининговые исследования на биологических моделях являются дорогостоящими и время- и трудозатратными. В связи с этим для проведения отсева заведомо неперспективных молекул нами были использованы расчетные методы.

2.1. *In silico* прогноз фармакокинетических параметров гликозидов

Для прогнозирования пероральной биодоступности нами было использовано эмпирическое «Правило Липинского», которое хорошо себя зарекомендовало в прогнозировании фармакокинетических параметров молекул.

Также немалую роль для обеспечения необходимой концентрации субстанции в крови играет полнота абсорбции. Процент абсорбции дает возможность оценить полноту всасывания лекарственного вещества из ЖКТ в системный кровоток.

2.2. *In silico* прогноз способности гликозидов связываться с белковыми мишенями

Пероральная биодоступность не гарантирует БА молекулы, т.к. возможен вариант, что даже если субстанция и попадет в кровоток, но может не обладать сродством с целевым рецептором, следовательно, фармакологический эффект будет отсутствовать. Как следствие нами был проведен расчет «Drug likeness». Данный расчет проводился с использованием *on line* сервиса Molinspiration. Такой подход позволяет оценить возможность связывания молекул с рецепторами, сопряженными с G-белком, а также нуклеарными рецепторами. Также данный *on line* сервис позволяет спрогнозировать является ли молекула модулятором ионных каналов, ингибитором киназ, протезаз и ферментов.

2.3. *In silico* прогноз токсических рисков гликозидов

Компьютерное прогнозирование позволяет выявить токсичность субстанции, что является немаловажным показателем безопасности лекарственного средства.

Токсические свойства субстанций прогнозировались с использованием программы Osiris Data Warrior. Данная программа позволяет спрогнозировать такие типы токсических рисков, как мутагенность, онкогенность, влияние на репродуктивную функцию и раздражающее действие.

3. Полученные результаты

В качестве ряда структурных аналогов арбутина нами были выбраны следующие молекулы **1-28** (рис. 1), которые имеют различные заместители в пара-положении агликона.

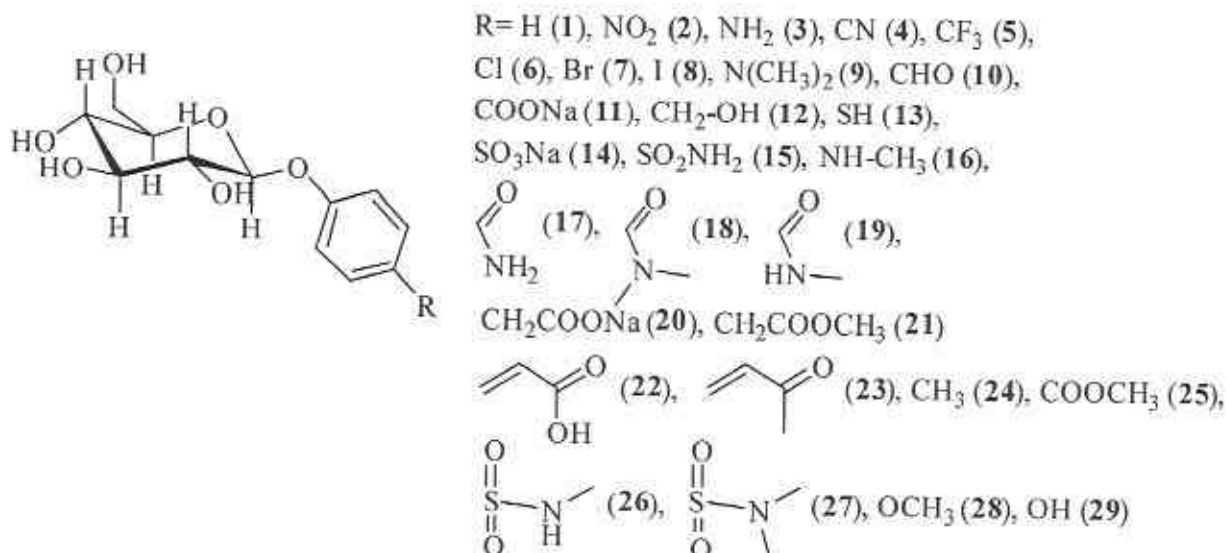


Рисунок 2. — Структурные формулы целевых гликозидов

Все 28 субстанций были исследованы на фармакокинетические параметры, в ходе которых было выявлено, что не все субстанции отвечает требованиям, а именно 2, 3, 14, 15, 16, 17, 26.

В связи с проведенным расчетом «Drug likeness» можно сделать вывод, что гликозиды 2, 6, 7, 8, 12, 13, 15, 18, 23, 24, 25, 26, 28 проявили крайне малую потенциальную способность связываться с белковыми мишенями.

Из полученных данных с использованием Osiris Data Warrior был сделан вывод, что гликозиды 2, 6, 9, 10, 16, 24 будут обладать тяжелыми токсическими свойствами.

4. Выводы

1. В работе были спрогнозированы фармакокинетические, токсические, биологические свойства 28 гликозидов, которые являются структурными аналогами арбутина.
2. В ходе исследования был проведен отсев заведомо неперспективных гликозидов.
3. Были выбраны 8 (1, 4, 5, 11, 19, 20, 21, 22.) представителей из списка перспективных для скрининга гликозидов.

Автор

Иконникова Е.В.

Научный руководитель

Иванов А.А.