ОПЫТ ПРИМЕНЕНИЯ БИОЛОГИЧЕСКИХ МИШЕНЕЙ В СКРИНИНГОВЫХ ИССЛЕДОВАНИЯХ

Н.М. Фаустова, М.В. Карлина, М.Н. Макарова, В.Г. Макаров

ЗАО «Санкт-Петербургский институт фармации», 188663, Россия, Ленинградская обл.,
Всеволожский р-н, г.п. Кузьмоловский, ул. Заводская, д. 3, корп.245.

DOI: 10.19163/MedChemRussia2021-2021-66

E-mail: faustova.nm@doclinika.ru

Для успешного лечения различных заболеваний в последние годы получил широкое распространение мишень-ориентированный поиск синтеза активных субстанций (АФС) для разработки лекарственных средств (ЛС). Перспективным является поиск и создание ЛС, в том числе на основе комбинаций АФС, способных воздействовать на несколько биомишеней. При поиске АФС для лечения сахарного диабета 2 (СД2) типа фермент дипептидилпептидаза 4 (ДПП-4) – один из часто используемых маркеров при исследованиях *in silico/in vitro*. СД2 часто является прямым последствием воспаления поджелудочной железы. В качестве мишеней для оценки противовоспалительного действия *in vitro* использовали ферменты 5/15-липоксигеназы, циклооксигеназу-2 (ЦОГ-2), а также ЛПС-индуцированное фосфорилирование MAP-киназы p38. Для первичного скрининга *in vitro* в качестве источника потенциальных АФС были использованы экстракты из икры зелёных морских ежей. Этанольный экстракт (ЭЭИЕ), ингибировал активность двух ферментов ЦОГ-2 и ДПП-4 [1]. На основании результатов изучения состава ЭЭИЕ были получены синтетические субстанции, аналогичные природным компонентам. В результате скрининга были выбраны два соединения: трипептидамири-стат (ингибитор ДПП-4 IC₅₀=140±20 мкМ) и этиловый эфир тригидроксид-2-гептеновой кислоты (агонист FPR2-рецепторов; селективный ингибитор ЦОГ-2 IC₅₀=1,0±0,03 мкМ; ингибитор фосфорилирования MAP-киназы p38 IC₅₀=17±2 мкМ, в комбинации с трипептида миристатином IC₅₀=1,3±0,1 мкМ).

Для подтверждения биологического действия комбинации субстанций *in vivo* использовали моделирование СД на крысах (стрептозотоциновая модель) и соответствующую группу маркеров: определение активности ДПП-4, уровня глюкозы, С-пептида, гликозилированного гемоглобина в крови крыс; дополнительно определяли концентрацию FPR2-рецепторов в плазме крови и печени крыс. На основании результатов исследований *in vivo* было подтверждено предполагаемое антидиабетическое действие комбинации синтетических субстанций трипептида миристата и производного резолвина.

Литература

- [1] O.N. Pozharitskaya, A.N., Shikov, I. Laakso Bioactivity and chemical characterization of gonads of green sea urchin *Strongylocentrotus droebachiensis* from Barents Sea// J. functional foods. 2015, Vol. 17, № P. 227-224