ВЗАИМОСВЯЗЬ СТРУКТУРА – АКТИВНОСТЬ ИНГИБИТОРОВ ПРОТЕИНКИНАЗЫ И ПРОИЗВОДНЫХ ПИРИМИДИН-4-1(Н)-ОНА

М.В. Черников, А.В. Мамлеев

Кафедра фармакологии с курсом клинической фармакологии
Пятигорский медико-фармацевтический институт – филиал ФГБОУ ВО ВолгГМУ 357532,
Россия, Ставропольский край, г.Пятигорск, пр. Калинина, 11.

DOI: 10.19163/MedChemRussia2021-2021-68

E-mail: mamaev.ma00@mail.ru

Практически все сердечно-сосудистые, эндокринные и др. заболевания сопряжены с эндотелиальной дисфункцией (ЭД) [1]. В регуляции активности eNOS–эндотелиальной системы синтеза оксида азота большая роль отводится протеинкиназе С (ПКС) [2]. Исследуемая группа веществ представляет собой производные пириимидин-4-1(Н)-она (см. рисунок), которые по результатам прогноза с помощью программ молекулярного докинга показали различную тропность к активным центрам ПКС. Среди ряда исследуемых производных выявляли соединения-лидеры на основании данных по влиянию на вазодилатирующую и антиагрегационную функции эндотелия на экспериментальной модели ЭД, вызванной недостаточностью половых гормонов (НПГ). Для соединения-лидера проводили оценку активности ПКС и eNOS с помощью ИГХ- и ИФА – методов анализа.

2-Стирилпроизводные 4-(2,6-диметил-4-оксо-5-фенил-4Н-пириимидин-1-ил)-бензсульфамида

Лидером по влиянию на вазодилатирующую и антиагрегационную функции эндотелия является вещество с шифром PMS40H, которое увеличивало АХ-стимулированную скорость кровотока в 1,56 раз ($P < 0,01$), а степень и скорость агрегации вызванной введением АДФ снижало в 2,16 ($P < 0,01$) и в 5,13 ($P < 0,01$) раз соответственно, по сравнению с группой негативного контроля. Исходя из молекулярных прогнозов наиболее выражено связываться с активными центрами ПКС будет соединение с шифром PMS40H ($pIC_{50} = -1,3$; IC_{50} , нм = 21). ИФА подтвердил фармакологические тесты и данные молекулярного прогноза и показал, что введение PMS40H животным с ЭД приводит к увеличению концентрации eNOS в 1,87 раз ($P < 0,02$) и снижению уровня ПКС в 1,92 раза ($P \leq 0,05$), по сравнению с группой негативного контроля.

Литература

- [1] Blood Pressure Reduction is Associated with the Changes in Oxidative Stress and Endothelial Activation in Hypertension, Regardless of Antihypertensive Therapy / M. Mihalj [et al.] *Kidney Blood Press Res.* 2016, 41, 721-735.
- [2] Глушко, А.А. Молекулярные мишени для поиска веществ, обладающих эндотелиопротекторными свойствами / А.А. Глушко, А.В. Воронков, М.В. Черников. *Биоорганич. Химия.*, 2014, 40 (5), 515-527.