

Согласно результатам молекулярного докинга производное 8-(1-карбоксит-2-ил)BODIPY способно связываться в активном центре фермента 4bjr. При этом расстояние между ответственным за активность фермента остатком Ser359 и карбонильным атомом углерода β -лактамного фрагмента составляет 2,8 Å, что указывает на возможность ингибирования. По отношению к белку 7o49 *S. aureus* аффинностью потенциально обладает производное флуорофора 3. Данный белок-лигандный комплекс стабилизирован обширной сетью из межмолекулярных водородных связей. При этом расстояние между β -лактамным фрагментом и гидроксильной группой каталитического Ser314 составляет 3,1 Å. Для других рассмотренных белок-лигандных комплексов рассчитанные энергии связывания в большинстве случаев находятся в диапазоне от -7 до -10 ккал/моль.

Выводы. Величины коэффициентов LogP для рассмотренных BODIPY флуорофоров имеют схожий диапазон значений с молекулами, фрагменты которых используются в структуре актуальных антибиотиков. Это позволило разработать и получить соответствующие BODIPY пенициллины. Структуры белок-лигандных комплексов полученных производных с пенициллин-связывающими белками бактерий указывают на возможность применения BODIPY β -лактамных антибиотиков в качестве флуоресцентных исследовательских инструментов.

Благодарности. Работа выполнена при поддержке гранта Белорусского республиканского фонда фундаментальных исследований «Наука-М X21M-059».

ЛИТЕРАТУРА

1. The Penicillins / A. J. Wright // Mayo Clin Proc. – Vol. 74, № 3. – P. 290–307.
2. An overview of the antimicrobial resistance mechanisms of bacteria / W. C. Reysaert // AIMS Microbiol. – 2018. – Vol. 4, № 3. – P 482–501.
3. Synthesis, Optical Properties, Preliminary Antimycobacterial Evaluation and Docking Studies of Trifluoroacetylated 3-Pyrrolyl Boron-Dipyrromethene / M. Horetski [et al.] // ChemistrySelect. – 2022. – Vol. 7, № 22. – P. e202200506.

АНТИОКСИДАНТНЫЕ ЭФФЕКТЫ МЕЛАТОНИНА ПРИ МОДЕЛИРОВАНИИ ОКИСЛИТЕЛЬНОГО СТРЕССА IN VIVO И IN VITRO

Цинцевич А.В., Байгот Е.С.

УО «Гродненский государственный университет имени Янки Купалы»,
г. Гродно, Республика Беларусь

Актуальность. Эндогенный и экзогенный мелатонин играет значительную роль в поддержании равновесного уровня восстановительных эквивалентов в клетке и обладает высоким терапевтическим потенциалом. В то

же время, механизмы антиоксидантных и метаболических эффектов мелатонина в норме и при патологии в полной мере не изучены [1, 2].

В травмировании и смерти гепатоцитов чувствует формирующийся окислительный стресс. При этом молекулярные механизмы смерти клетки, активируемые уменьшением глутатиона в итоге метаболических изменений АРАР, остаются неясными.

Цель. Цель работы – оценить антиоксидантную активность гормона эпифиза мелатонина при моделировании окислительного стресса *in vivo* и *in vitro*.

Материалы и методы исследования. Эритроциты здоровых доноров, которые были взяты на станции переливания крови г. Гродно, промывали изотоническим забуференным раствором соли (PBS: 0,145 М NaCl, 19 мМ NaH₂PO₄, 8.1 мМ Na₂HPO₄, pH 7.4) три раза и затем удалили слой лейкоцитов и применяли в виде суспензии с гематокритом 5% в PBS.

Окислительный стресс в суспензии эритроцитов индуцировали. tВНР применяли в виде свежизготовленного 100 мМ раствора в PBS. Суспензию эритроцитов преинкубировали с разными концентрациями мелатонина или с триптофаном продолжительностью 15 мин соблюдая комнатную температуру. Концентрацию образовавшихся стабильных продуктов перекисного окисления мембранных липидов, реагирующих с ТБК (ТБКРС), измеряли спектрофотометрически по методу Stocks и Dormandy [4], применяя молярный коэффициент поглощения $\epsilon_{532} = 1.56 \cdot 10^5 \text{ M}^{-1} \cdot \text{cm}^{-1}$.

Эксперименты проводили на 30 крысах линии Wistar. Их вес составлял 200 – 250 г. Грызуны были приспособлены на протяжении недели к 12-часовому циклу изменения световой (с 8 ч) и теневой (с 20 ч) фаз суток и поделены на 5 групп. Они были названы: «контроль», «АРАР+Mel», «АРАР», «АРАР+NNT», «NNT». В 9 часов утра грызунам в группах «АРАР», «АРАР+NNT», «АРАР+Mel» был внесен ацетаминофен в виде 1% суспензии крахмала в дозе 1500 мг/кг массы тела, внутривенно (в/ж), грызунам в группах «контроль» и «NNT» вводили 1% суспензию крахмала (в/ж). Через 4 и 6 часов грызунам в группах «NNT» и «АРАР+NNT» вводили раствор NNT (2 мг/кг), внутривенно (в/б), животным в группе «АРАР+Mel» вводили мелатонин (10 мг/кг, в/б), в группах «контроль» и «АРАР» вводили 0,9% раствор NaCl (в таких же объемах, что и растворы NNT и мелатонина, в/б). Мелатонин (8,6 мг), непосредственно, до внесения растворяли в 150 мкл этанола, далее объем был доведён к 2 мл раствором 0,9% NaCl, NNT (1,86 мг) растворяли в 90 мкл этанола и затем довели объем до 2 мл раствором 0,9% NaCl. Спустя сутки после введения ацетаминофена грызунов декапитировали и брали образцы крови и тканей.

Результаты и обсуждение. Подходящей клеточной моделью рассмотрения механизмов окислительного повреждения служат эритроциты, высоко специализированные красные кровяные тельца, не имеющие возможности репарации образовавшихся повреждений и имеющие большие концентрации ионов переходных металлов (ионы железа гемоглобина).

Внесение в суспензию эритроцитов известного окислительного агента, водорастворимого аналога гидроперекисей липидов tВНР дозозависимо индуцировало образование продуктов ПОЛ, что мы и регистрировали с помощью тиобарбитуровой кислоты, ТБК, (вторичные продукты ПОЛ). Преинкубация суспензии эритроцитов с различными концентрациями мелатонина приводила к выраженному дозозависимому ингибированию процесса ПОЛ в эритроцитах (на 80%). Преинкубация с триптофаном, предшественником мелатонина, снижала уровень ПОЛ на 12–15%.

Мы сравнили радикал-скэвенджерную активность мелатонина, известного антиоксиданта, триптофана и липофильного органического соединения, производного фенола, широко используемого для ингибирования генерации свободных радикалов, бутилгидрокситолуола (ВНТ), при tВНР-индуцированном перекисном окислении липидов (1,5 мМ).

Как следует из полученных результатов, антиоксидантная активность мелатонина сравнима с антиоксидантной активностью ВНТ при tВНР-индуцированном перекисном окислении липидов эритроцитов человека.

Таким образом, в экспериментах *in vitro* мы показали, что мелатонин, а не триптофан, является эффективным скэвенджером алкоксильных и пероксильных радикалов, генерируемых в клетках, обработанных оксидантом, ингибирует реакции перекисного окисления липидов в модельных системах. Радикал-скэвенджерные свойства мелатонина можно объяснить высоким дипольным моментом, который является самой простой экспериментальной мерой плотности заряда в молекуле.

Далее исследовали механизмы гепатопротекторных эффектов производных триптофана: мелатонина (Mel) и N-ацетил-N-нитрозотриптофана (NNT). Чрезвычайно важным эффектом вносимых производных триптофана стало сокращение гепатотоксичности АРАР в присутствии мелатонина: в плазме крови при внесении мелатонина сократилась активность АлТ в 1,7 раза, показатель общего билирубина – 1,2 раза в сопоставлении с соответствующими показателями в плазме крови интоксигированных животных. К тому же, внесение грызунам NNT и мелатонина на фоне интоксикации АРАР восстанавливало степень смешанных дисульфидов глутатиона с клеточными белками.

Выводы. В результате проделанной работы было показано, что мелатонин дозозависимо (0,5–2 мМ) ингибировал реакции перекисного окисления липидов в модельной системе, в то же время метаболический предшественник мелатонина, триптофан, практически не демонстрировал антиоксидантную активность. Антиоксидантная активность мелатонина сравнима с активностью липофильного органического соединения, производного фенола, антиоксиданта, бутилгидрокситолуола (ВНТ).

В эксперименте *in vivo* было установлено, что производные триптофана и мелатонин тормозят процесс гепатолиза, вызванного интоксикацией АРАР. N-ацетил- N-нитрозотриптофан – донор окиси азота является эффективным модулятором энергопродуцирующей функции митохондрий клеток печени,

выступающим в качестве мягкого разобщителя процессов окисления и фосфорилирования в изолированных митохондриях.

ЛИТЕРАТУРА

1. Gillette, M.U. Circadian actions of melatonin at suprachiasmatic nucleus/ M.U. Gillette, A.J. McArthur // *Behav. Brain. Res.* – 1995. – V.73. – P.135–139.
2. The chemistry of melatonin's interaction with reactive species/ M. Allegra // *Journal of Pineal Research.* - 2003. - Vol. 17 (3). – P. 1-10.
3. Peroxynitrite is a critical mediator of acetaminophen hepatotoxicity in murine livers: protection by glutathione/ T.R. Knight [et al.]// *J Pharmacol Exp Ther.*- 2002. – Vol.303. -P. 468-475
4. Stocks, J.The autoxidation of human red cell lipids induced by hydrogen peroxide / J. Stocks, T.L. Dormandy // *Br. J. Haematol.* – 1971. – Vol. 20 (1). – P. 95-111.
5. Klein, D.C. New light is shining on the melatonin rhythm enzyme/ D.C. Klein, P.H. Roseboom, S.L. Coon// *Trends Endocrinol. Metab.*- 1996.- Vol. 7.- P. 106–112.
6. Korf, H.W. The pineal organ, its hormone melatonin, and the photoneuroendocrine system/ H.W. Korf, C. Schomerus, J.H. Stehle // *Adv. Anat. Embryol. Cell Biol.* – 1998. – V.146. –P. 1–100.
7. Wittenderby, P.A. Characterization and regulation in human ml(1A) melatonin receptor stably expressed in chinese-hamster ovary cells/ P.A. Wittenderby, M.L. Dubocovich // *Mol. Pharmacol.* – 1996. -V.50. – P.166–174.

СВОБОДНЫЕ АМИНОКИСЛОТЫ ПЛАЗМЫ КРОВИ ПРИ ВВЕДЕНИИ АМИНОКИСЛОТНОЙ КОМПОЗИЦИИ И ЛИПОПОЛИСАХАРИДА E. COLI K-235

Шейбак В.М., Павлюковец А.Ю., Дорошенко Е.М., Мойсеёнок А.Г.,
Канунникова Н.П.

*УО «Гродненский государственный медицинский университет»,
г.Гродно, Республика Беларусь*

Липополисахарид (ЛПС) является структурным компонентом внешней мембраны клеточной стенки грамотрицательных бактерий, обладающий широким спектром биологической активности. Основным «физиологическим» резервуаром ЛПС является сапрофитная и условно-патогенная грамотрицательная микрофлора кишечника, обеспечивающая формирование факторов врожденного иммунитета. В норме из толстого кишечника в кровотока проникает незначительное количество ЛПС, обеспечивающее постоянную активацию иммунной системы. Ряд гуморальных и клеточных факторов, связывает ЛПС бактериального происхождения (липопротеины высокой удельной плотности, антитела к гликолипиду хемотипа Re, клетки Купфера, полиморфноядерные лейкоциты и макрофаги). При патологических состояниях