

AF	B	-8,294	346-LEU; 346-LEU; 349-ALA 212-ALA; 212-ALA	3,80; 3,72; 3,88 3,78; 3,91
----	---	--------	---	--------------------------------

Выводы

Полученные с привлечением современных методов компьютерного моделирования с использованием онлайн ресурсов результаты свидетельствуют в пользу возможности эффективного связывания NAzan с данным альбумином *Bos taurus* и, вероятно, его гомологами из других организмов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Ghosh, P. Benzofurazans and Benzofuroxans: Biochemical and Pharmacological Properties / P. Ghosh, B. Ternai, M. Whitehouse // Medicinal Research Reviews. – 1981. – Vol. 1, № 2. – P. 159-187.
2. New Photochemical Properties of Azidoaniline and Ciprofloxacin / Karpushenkova V.S. [et al.] // Chem. Proc. 2022. – Vol. 12(1). – p. 66. – <https://doi.org/10.3390/ecsoc-26-13571>
3. Structural and immunologic characterization of bovine, horse, and rabbit serum albumins / Karolina A. [et al.] // Molecular Immunology. 2012 – Vol. 52., № 3-4 – P. 174-182. - ISSN 0161-5890, <https://doi.org/10.1016/j.molimm.2012.05.011>.
4. Loke, Z. R. LABODOCK: A Colab-Based Molecular Docking Tools (v2.0.0) / Z.R. Loke // Zenodo. 2023. – <https://doi.org/10.5281/zenodo.8432838>
5. ColabFold: making protein folding accessible to all / M. Mirdita [et al.] // Nat Methods 19. 2022 – p. 679–682. – <https://doi.org/10.1038/s41592-022-01488-1>.
6. Scalable molecular dynamics with NAMD / C. James [et al.] // Journal of Computational Chemistry. 2005. – Vol. 26. – p. 1781-1802.

КАРДИО- И ГЕПАТОПРОТЕКТОРНЫЕ ЭФФЕКТЫ ФЛАВОНОИДОВ ПРИ ТОКСИЧЕСКОМ ВОЗДЕЙСТВИИ ЭТАНОЛА У КРЫС

Коваленя Т.А.¹, Белоновская Е.Б.², Кузьмицкая И.А.², Кирко С.Н.²,
Лапшина Е.А.¹, Климович И.И.³, Буко В.У.², Заводник И.Б.¹

¹ УО «Гродненский государственный университет имени Янки Купалы»

² Отдел биохимической фармакологии, Институт биохимии биологически
активных соединений НАН Беларуси

³ УО «Гродненский государственный медицинский университет»,
Гродно, Республика Беларусь

Актуальность. Патология сердечно-сосудистой системы и поражения печени представляют серьезную медикосоциальную проблему. Причиной различных типов патологии печени и сердца во многих случаях является дисфункция и структурные аномалии митохондрий, нарушения энергетики и митохондриального кальциевого гомеостаза. Алкогольное поражение сердца и печени представляет собой сложный патологический процесс, включающий

нарушение сигнальных каскадов и экспрессию факторов транскрипции, контролирующих липидный обмен, нарушение катаболизма жирных кислот, и стеатоз печени и воспаление миокарда, генерацию активных форм кислорода [3].

Предотвращение митохондриальной дисфункции, особенно на ранних стадиях жировой болезни печени и алкогольной кардиомиопатии может предотвратить прогрессирование заболевания [1].

Богатые растительными полифенолами экстракты или изолированные полифенолы предотвращают развитие токсических эффектов несколькими путями: снижение синтеза липидов, усиление окисления жирных кислот за счет экспрессии соответствующих генов, снижение содержания воспалительных цитокинов (например, IL-1 β и NF- κ B p65) [4]. Флавоноиды, вторичные метаболиты высших растений, не синтезируемые в животных тканях, демонстрируют многочисленные благоприятные эффекты как в экспериментах *in vivo*, так и *in vitro*, предотвращают развитие неврологических, сердечно-сосудистых, онкологических заболеваний, диабета, токсических повреждений печени и ряда других. В качестве кардио- и гепатопротекторов в нашей работе мы использовали антоцианы краснокочанной капусты (*Brassica oleracea* var. *capitata* f. *rubra*), широко используемой в питании человека, и флавоноид нарингин.

Цель работы заключается в доказательстве возможности специфического гепатопротекторного и кардиопротекторного эффектов редокс-активных флавоноидов (антоцианы краснокочанной капусты, гликозид нарингин) при токсическом поражении печени и кардиопатологии у крыс.

Материалы и методы исследования. В работе использовали следующие реактивы: дегидрат хлорида кальция (CaCl₂), сукцинат натрия динатриевая соль, АДФ, нарингин и ряд других (Sigma-Aldrich, США; Германия).

Экстракт краснокочанной капусты (ЭКК) получали из свежей краснокочанной капусты (*Brassica oleracea* var. *capitata* f. *rubra*), собранной на экспериментальном участке Гродненского государственного аграрного университета, Беларусь [2]. Процедуры с экспериментальными животными одобрены Этическим комитетом Института биохимии биологически активных соединений НАН Беларуси (протокол № 29/16 от 23.05.2016) и соответствуют Европейской конвенции по защите позвоночных животных, используемых в экспериментальных и других научных целях.

Для экспериментов использовали белых крыс-самцов линии Вистар (200–230 г, по 8–10 крыс в группе). В первом эксперименте животные групп 2–4 (алкогольный стеатогепатит, АСГ) получали раствор этанола внутрижелудочно (30 %, об/об, 8 недель) в дозе 4 г/кг массы тела. Группа 3 (АСГ + 11 мг/кг ЭКК) – крысы получали ЭКК внутрижелудочно (11 мг фенольных соединений/кг). Группа 4 (АСГ + 22 мг/кг ЭКК) – крысы получали экстракт внутрижелудочно (22 мг фенольных соединений/кг). В следующем эксперименте на фоне алкогольной интоксикации животным вводили нарингин (40 мг/кг массы животного, ежедневно, внутрижелудочно). Митохондрии выделяли методом дифференциального центрифугирования. Использовали среду выделения, содержащую 0.125 М KCl, 0.05 М сахарозу,

0.01 М трис-НCl, 0.0025 М KH_2PO_4 , 0.005 М MgSO_4 и 0.0005 М ЭДТА, pH 7,4. Биохимический анализ проводили, используя наборы для определения активности сывороточных маркерных ферментов (LaChema, Брно, Чехия). Показатели оценивали статистически при помощи программного обеспечения Statistica 10.0, при уровне значимости $p < 0,05$.

Результаты и их обсуждение. Введение этанола достоверно повышало активность ферментов-маркеров повреждения печени и уровень общего и связанного билирубина (в 1,5 раза каждый) в сыворотке крови крыс. Лечение животных экстрактом антоцианов при интоксикации вызывало частичную дозозависимую нормализацию сывороточной активности АлТ (но не АсТ) и щелочной фосфатазы и полное восстановление уровней общего и связанного билирубина. Введение антоцианов существенно снижало накопление нейтральных липидов в печени крыс. Гистологический анализ показал, что длительное введение высоких доз этанола вызвало стеатогепатит, наличие поражений проявлялось макро- и микровезикулярным стеатозом, баллоной дистрофией и лимфоцитарной инфильтрацией. Введение крысам, получавшим алкоголь, ЭКК частично предотвращало эти патологические изменения. Гепатопротекторный эффект носил дозозависимый характер.

Длительное введение этанола существенно нарушало дыхательную активность митохондрий печени крыс. Введение ЭКК (11 и 22 мг/кг) при интоксикации крыс восстанавливало скорость потребления кислорода V3 и V4 и нормализовало значения коэффициентов АДФ/О и RCR. В присутствии ЭКК мы наблюдали дозозависимое уменьшение потенциала митохондриальной мембраны. Антоцианы увеличивали скорость Ca^{2+} -индуцированного процесса МРТР при низких концентрациях (1–4 мкг/мл) и ингибировали этот процесс при более высоких концентрациях. Длительное введение флавоноида нарингина (40 мг/кг) на фоне алкоголизации частично предотвращало развитие токсического эффекта этанола у крыс, восстанавливало параметры потребления кислорода митохондриями сердца (нормализовывало коэффициенты фосфорилирования АДФ/О и дыхательного контроля V3/V2), снижало скорость Ca^{2+} -индуцированного набухания митохондрий сердца, что отражает повышение устойчивости митохондрий сердца к воздействию Ca^{2+} .

Выводы. Одним из механизмов алкогольной интоксикации у крыс является нарушение функциональной активности митохондрий: снижается скорость и эффективность потребления кислорода при интоксикации. Многочисленные исследования подтвердили терапевтические свойства антоцианов краснокочанной капусты и гликозида нарингина в профилактике разных видов патологий. Можно предположить, что протекторный эффект антоцианов опосредован их антиоксидантным, мембраностабилизирующим митохондриотропным действием. Лечение ЭКК (22 мг полифенолов/кг), как и нарингином, крыс, получавших этанол, существенно облегчало стеатоз печени и нарушения респираторной активности митохондрий кардиомиоцитов и гепатоцитов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Ajith, T. A. Role of mitochondria and mitochondria-targeted agents in non-alcoholic fatty liver disease / T. A. Ajith // *Clinical and Experimental Pharmacology and Physiology*. – 2018. – V. 45, iss. 5. – P. 413-421.
2. Antidiabetic effects and erythrocyte stabilization by red cabbage extract in streptozotocin-treated rats / V. Buko [et al.] // *Food & Function*. – 2018. – Vol. 9, iss. 3. – P. 1850-1863.
3. Sozio, M. Alcohol and lipid metabolism / M. Sozio, D. W. Crabb // *American journal of physiology. Endocrinology and metabolism*. – 2008. – V. 295, iss. 1. – P. E10-E16.
4. Cranberry (*Vaccinium macrocarpon*) peel polyphenol-rich extract attenuates rat liver mitochondria impairments in alcoholic steatohepatitis in vivo and after oxidative treatment in vitro / I. B. Zavodnik [et al.] // *Journal of Functional Foods*. – 2019. – V. 57. – P. 83-94.

ИНГИБИТОРЫ АГРЕГАЦИИ ТРОМБОЦИТОВ НА ОСНОВЕ ПРОИЗВОДНЫХ 3-АРИЛ-2-ИЗОКАЗОЛИН-5-КАРБОНОВОЙ КИСЛОТЫ

**Ковганко Н.Н., Пархач М.Е., Борисевич С.Н., Глинник С.В.,
Принькова Т.Ю.**

*УО «Белорусский государственный медицинский университет»,
Минск, Республика Беларусь*

Актуальность. Тромбозы артерий и вен являются ведущей причиной смертности и инвалидизации населения всего мира, несмотря на большое количество лекарственных препаратов, созданных фармацевтами для борьбы с этим заболеванием [1]. Формирование тромбов в артериях, венах, полостях сердца и их эмболия в разные органы является причиной развития инфаркта миокарда, инсультов, тромбоэмболии легочной артерии. Тромбы закрывают приток крови к отдельным участкам органов и вызывают их гибель. Проведение своевременных и правильных профилактических и лечебных мероприятий позволяет увеличить продолжительность жизни пациентов, улучшить ее качество и снизить экономические затраты на лечение.

Поиск новых лекарственных средств, способных эффективно препятствовать агрегации тромбоцитов, в настоящее время является актуальной задачей и вызван, в первую очередь, наличием побочных эффектов у используемых в настоящее время антиагрегантов. Перспективными соединениями являются производные изоксазола, среди которых найдены блокаторы GPIIa/IIIb рецептора тромбоцитов [1]. Изоксазолиновый цикл, являясь неароматическим аналогом изоксазольного, также обладает высоким потенциалом для получения ингибиторов агрегации тромбоцитов [2].

Цель работы – изучить способность производных 3-арил-2-изоксазолин-5-карбоновой кислоты ингибировать АДФ-зависимую агрегацию тромбоцитов.