

ферроптозом, усиливая окислительный стресс и метаболизм железа, что делает их перспективной мишенью для воздействия растительными метаболитами в онкологии.

ЛИТЕРАТУРА

1. Вторичные метаболиты растений и митохондриальные G-квадруплексы: терапевтический потенциал в лечении рака / А. Н. Коваль, А. В. Литвинчук, О. С. Логвинович [и др.] // Современные достижения химико-биологических наук в профилактической и клинической медицине : сборник научных трудов 5-й Международной конференции, посвященной 155-летию со дня рождения профессора Е.С. Лондона, Санкт-Петербург, 05–06 декабря 2024 года. – Санкт-Петербург: Северо-Западный государственный медицинский университет имени И.И. Мечникова, 2024. – С. 175-180.

2. Грицук, А. И. Роль гуаниновых квадруплексов как возможной мишени воздействия на митохондриальную днк при инкорпорации ^{137}Cs / А. И. Грицук, А. Н. Коваль // Радиобиология: актуальные проблемы : Материалы международной научной конференции, Гомель, 27–28 сентября 2018 года / Национальная академия наук Беларуси; Государственное научное учреждение «Институт радиобиологии национальной академии наук Беларуси; Международный научный центр минимизации радиационных рисков. – Гомель: Институт радиобиологии национальной академии наук Беларуси, 2018. – С. 50-53.

3. Содержание ионов калия в цитоплазме и гуаниновых квадруплексов в митохондриальной ДНК как показатели обеспеченности клетки энергией / А. Н. Коваль, Л. Н. Алексейко, О. С. Логвинович, Н. С. Мышковец // Биохимия и молекулярная биология. – 2024. – Т. 3, № S1(4). – С. 37-38.

4. G4IPDB: A database for G-quadruplex structure forming nucleic acid interacting proteins / Mishra S. K., Rawal K. K., Jha S. K. et al. // Scientific Reports. – 2016. – Vol. 6, № 1. – P. 38144.

5. gquad: Prediction of G Quadruplexes and Other Non-B DNA Motifs (ver. 2.1-2). – URL: <https://cran.r-project.org/package=gquad> (дата обращения: 28.03.2025).

ИНГИБИТОРЫ АГРЕГАЦИИ ТРОМБОЦИТОВ НА ОСНОВЕ ФТОРЗАМЕЩЕННЫХ 3-АРИЛ-5-КАРБОКСАМИД-2- ИЗОКАЗОЛИНОВ

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

*Белорусский государственный медицинский университет,
Минск, Беларусь*

Актуальность. Несмотря на обширную фармацевтическую разработку лекарственных препаратов, направленных на борьбу с тромбозами, проблемы, вызываемые этим заболеванием, остаются крайне серьезными. Тромбы, отрываясь от места образования, могут переноситься током крови в различные органы, вызывая тяжелейшие осложнения. Закупорка сосудов приводит к

прекращению поступления кислорода и питательных веществ к тканям, что вызывает их повреждение и, в тяжелых случаях, гибель. Своевременная и адекватная профилактика, а также грамотное лечение тромбозов, критически важны для увеличения продолжительности и улучшения качества жизни пациентов. Кроме того, эффективное лечение способствует существенной экономии ресурсов здравоохранения. Однако, несмотря на достижения в этой области, поиск новых лекарственных средств остается крайне важной задачей. Существующие антиагреганты часто имеют существенные побочные эффекты [1]. Поэтому, разработка новых, более безопасных и эффективных лекарств – это приоритет современной фармацевтики. Одним из перспективных направлений в этом поиске является изучение производных изоксазола [1,2]. Среди этих соединений обнаружены вещества, способные блокировать рецепторы GPIIa/IIIb на поверхности тромбоцитов. Эти рецепторы играют центральную роль в процессе агрегации тромбоцитов. Изоксазолиновый цикл, структурный аналог изоксазольного, также демонстрирует потенциал в создании новых ингибиторов агрегации тромбоцитов [2]. Ранее нами показано, что метиловые эфиры производных 2-изоксазин-5-карбоновой кислоты продемонстрировали более выраженную способность подавлять активность рецепторов GPIIa/IIIb по сравнению с соединениями, имеющими свободную карбоксильную группу [3]. Это важно, потому что именно в активном состоянии эти рецепторы связываются с фибриногеном – белком, обеспечивающим адгезию тромбоцитов между собой.

Цель работы – изучить способность амидов моно- и дифторзамещенных 3-арил-2-изоксазолин-5-карбоновой кислоты ингибировать АДФ-зависимую агрегацию тромбоцитов.

Материалы и методы. В качестве потенциальных ингибиторов агрегации тромбоцитов исследованы соответствующие производные 3-арил-2-изоксазолин-5-амида (таблица 1), общая формула которых представлена ниже.

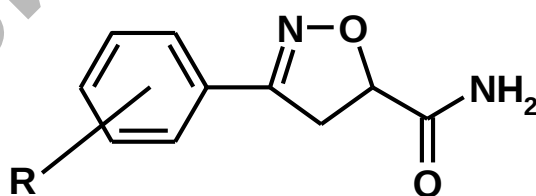


Таблица 1 – Название и структура веществ

Номер	Название	Заместители R
1	Амид 3-(2-фторфенил)-2-изоксазолин карбоновой кислоты	2-F
2	Амид 3-(3-фторфенил)-2-изоксазолин карбоновой кислоты	3-F
3	Амид 3-(4-фторфенил)-2-изоксазолин карбоновой кислоты	4-F
4	Амид 3-(2,3-дифторфенил)-2-изоксазолин карбоновой кислоты	2,3-FF
5	Амид 3-(2,4-дифторфенил)-2-изоксазолин карбоновой кислоты	2,4-FF
6	Амид 3-(3,4-дифторфенил)-2-изоксазолин карбоновой кислоты	3,4-FF

Агрегацию тромбоцитов контролировали по пропусканию света [2], используя агрегометр Solar 2111 (Solar, Belarus). Для этого 480 мкл плазмы, богатой тромбоцитами (содержание 200×10^9 тромбоцитов/л) в реакционном сосуде предварительно инкубировали с 20 мкл физиологического раствора (контроль) или исследуемым веществом. Через 3 минуты инкубации добавляли 20 мкл раствора АДФ (8 мкМ) для инициирования агрегации тромбоцитов, которую измеряли в течение 6 минут. Все измерения проводили в трех повторах. Ингибирование агрегации тромбоцитов выражалось в процентах по отношению к контролю (физиологический раствор). В качестве контроля использовали клопидогрел (конечная концентрация 5 и 10 мкмоль/л).

Результаты и обсуждение.

Все изученные соединения проявили способность к подавлению агрегационной способности тромбоцитов (таблица 2). Увеличение концентрации вещества с 5 до 10 мкмоль/л привело к возрастанию ингибирующей силы эффлекторов.

Таблица 2 – Ингибирующая активность полученных соединений

Вещество	Ингибирующая активность, %	
	При 5 мкмоль/л	При 10 мкмоль/л
1	27	34
2	29	37
3	24	31
4	39	46
5	42	49
6	37	43
контроль	67	77

Следует отметить, что соединения **4-6**, содержащие два атома фтора в ароматическом кольце в сравнении с веществами **1-3**, содержащих всего один атом фтора казанном фрагменте, проявили более сильную способность к связыванию с тромбоцитарными рецепторами GPIIa/IIIb, в котором они далее способны связываться с фибриногеном и, соответственно, в дальнейшем подвергаться агрегации.

Заключение. Производные 3-арил-5-карбоксамид-2-изоказолинов, содержащие два атома фтора в бензольном кольце, проявили способность к более активному ингибированию тромбоцитарных рецепторов GPIIa/IIIb, чем аналогичные соединения, содержащие всего один атом фтора в ароматическом фрагменте.

ЛИТЕРАТУРА

1. Sysak, A. Isoxazole ring as a useful scaffold in a search for new therapeutic agents / A. Sysak, B. Obmińska-Mrukowicz // Eur. J. Med. Chem. – 2017. – Vol. 137, № 2. – P. 292-309.

2. Synthetic isoxazole as antiplatelet agent / M. Gutiérrez, et al // Platelets. – 2014. – Vol. 25, № 4. – P. 234-238.

3. Ингибиторы агрегации тромбоцитов на основе производных 3-арил-2-изоказолин-5-карбоновой кислоты / Н.Н. Ковганко и др. // Актуальные проблемы общей и клинической биохимии – 2024: сб. материалов республиканской научно-практической конференции, г. Гродно, 24 мая 2024 г. / отв. ред. В. В. Лелевич. – Гродно: ГрГМУ, 2024. – С. 185-188.

ВЛИЯНИЕ ПРОЛИНСОДЕРЖАЩИХ ДИПЕПТИДОВ НА ПОВЕДЕНИЕ «CLIMBING» ЛАБОРАТОРНЫХ МЫШЕЙ ICR В «FORCED SWIM TEST»

***Кравченко Е.В.¹, Ольгомец Л.М.¹, Саванец О.Н.¹, Бизунок Н.А.²,
Дубовик Б.В.², Зильберман Р.Д.¹***

¹*Институт биоорганической химии Национальной академии наук Беларуси;*

²*Белорусский государственный медицинский университет,
Минск, Республика Беларусь*

Актуальность. Тест FST (Forced Swim Test), первоначально разработанный Porsolt et al., доказал свою высокую эффективность для оценки эффектов большинства антидепрессантов, которые доступны в настоящее время. Основная проблема с традиционным FST связана с ненадежным обнаружением антидепрессантного эффекта селективных ингибиторов обратного захвата серотонина (СИОЗС). В связи с этим в последние годы введены некоторые изменения в протокол теста, которые позволили расчленить поведение, направленное на выход из стрессовой ситуации в FST, на две различные категории, а именно: 1) клаймбинг («climbing») с вертикальным движением передних лап; 2) плавание («swimming») с горизонтальными движениями лап по всей камере для проведения теста.

С помощью фармакологических и патологоанатомических исследований установлено, что активные формы поведения находятся преимущественно под контролем различных нейромедиаторных систем. В частности, катехоламинергические антидепрессанты избирательно повышают поведение «climbing», тогда как серотонинергические агенты избирательно повышают поведение «swimming» [2]. Например, было показано, что антидепрессантные свойства агонистов ГАМК-Б рецепторов преимущественно опосредуются через серотонинергическую систему, поскольку они увеличивают долю поведения «swimming», и что такое поведение ослабляется последующим центральным истощением 5-НТ.

Одним из подходов к поиску средств фармакотерапии депрессии является изучение соединений, имеющих сходную структуру с активными фрагментами пептидов–регуляторов ЦНС из группы гипофизарных гормонов. Опубликованы данные о влиянии дипептида Pro-Leu (фрагмент окситоцина - ОТ) на поведение