

статуса клетки, модуляцию рецептора аденозина A1 (ADORA), снижение уровня инсулина/инсулиновых факторов роста [5].

Исходя из этого, можно предположить, что по крайней мере некоторые пути реализации противоопухолевого действия бетулиновой кислоты и метформина имеют общие элементы, что может обуславливать аддитивный эффект при комбинировании этих соединений. Вместе с тем, эти вещества также имеют отличия в спектре своих молекулярных мишеней, что может обеспечить усиление синергизма при их совместном применении.

Выводы

Показано, что глицирретовая кислота дозозависимо подавляет рост клеток глиомы C6 и Hela.

Усиление ингибирующего действия может быть достигнуто посредством сочетанного применения глицирретовой кислоты с ингибиторами кальмодулина, кальциневрина, фосфолипаз A и C, каналов временного рецепторного потенциала, митохондриального Ca^{2+} -унипортера, а также с кальциевым ионофором, что обеспечивает более выраженный эффект, чем применение глицирретовой кислоты и указанных ингибиторов по отдельности.

ЛИТЕРАТУРА

1. Влияние бетулиновой кислоты и модуляторов кальциевого обмена на рост опухолевых клеток / Терпинская Т.И [и др.] //Биохимия и молекулярная биология. – 2024. – Т3, №1. – С 136–142.

2. Терпинская Т.И. Противоопухолевые свойства глицирризиновой и глицирретовой кислоты // Новости медико-биологических наук. – 2023. – Т.23, №3. – С. 235–252.

КОМПЛЕКСООБРАЗОВАНИЕ АЦЕТИЛСАЛИЦИЛОВОЙ КИСЛОТЫ С ЦИКЛОДЕКСТРИНАМИ

Халецкая Е.И., Ильич Т.В.

*Гродненский государственный университет имени Янки Купалы,
Гродно, Беларусь*

Актуальность. Изучение параметров комплексообразования ацетилсалициловой кислоты с различными типами циклодекстринов имеет важное значение как для фундаментальной, так и для прикладной науки. Ацетилсалициловая кислота (АСК) является одним из наиболее широко используемых лекарственных средств благодаря своим противовоспалительным, жаропонижающим и анальгезирующим свойствам. Однако, наличие целого ряда побочных эффектов, ограничивает ее клиническую эффективность.

Циклодекстрины, обладающие способностью образовывать комплексы с различными веществами, могут существенно улучшить растворимость и стабильность включаемых молекул. Исследование взаимодействия ацетилсалициловой кислоты с α -, β - и 2-гидроксипропил- β -циклодекстринами

открывает новые горизонты для разработки более эффективных лекарственных форм, что может привести к снижению дозировки и минимизации побочных эффектов [3].

Цель данной работы заключается в оценке эффективности комплексообразования наноструктурированных комплексов ацетилсалициловой кислоты с α -, β - и 2-гидроксипропил- β -циклодекстринами.

Материалы и методы исследования. Исследование фазовой растворимости АСК в присутствии циклодекстринов проведено по методу Хигучи-Коннора (Т. Higuchi и К. А. Connors) [2]. Избыточное количество АСК добавляли к водному раствору, содержащему β -, α - и 2-гидроксипропил- β -циклодекстрин в диапазоне концентраций 0–16 мМ и 0–30 мМ соответственно. Все эксперименты по комплексообразованию проводились при pH 6.0. Образцы инкубировали в темноте при комнатной температуре в течение 72 часов и затем фильтровали через бумажный фильтр, затем фильтрат центрифугировали при 13500 g в течение 10 мин при комнатной температуре. Количество растворенной АСК определяли спектрофотометрически UF-VIS, используя калибровочную кривую. Спектры поглощения регистрировали при комнатной температуре (Jasco V-650, Япония) (λ 190–500 нм) за вычетом оптической плотности соответствующей концентрации циклодекстрина. Константы ассоциации (K_s) комплексов включения рассчитаны на основе диаграммы фазовой растворимости по уравнению (1):

$$K^s = \frac{\text{slope}}{S^0 \cdot (1 - \text{slope})} \quad (1)$$

где K_s – константа ассоциации комплекса;

slope – угол наклона кривой фазовой растворимости;

S^0 – растворимость АСК в отсутствие циклодекстрина при 25 °С.

Обработка результатов была проведена с помощью пакета STATISTICA 6.0.

Результаты и обсуждение. На первом этапе работы был определен молярный коэффициент экстинкции (ϵ) АСК в водном растворе. С этой целью были проведены измерения оптической плотности (УФ) водного раствора ацетилсалициловой кислоты в диапазоне концентраций (10×10^{-6} – 10×10^{-3} моль/л) $\lambda_{\text{max}} = 275$ нм в воде. Молярный коэффициент экстинкции ацетилсалициловой кислоты $\epsilon = 4760 \text{ л} \cdot \text{моль}^{-1} \cdot \text{см}^{-1}$ при $\lambda_{\text{max}} = 275$ нм.

На втором этапе оценена растворимость АСК в присутствии различных концентраций α -, 2-гидроксипропил- β -циклодекстринов (0–30 мМ) и β -циклодекстрина (0–16 мМ). Зависимость концентрации ацетилсалициловой кислоты от концентрации внесенного α -циклодекстрина описывается уравнением $y = 0,001x + 0,0002$ ($R^2 = 0,9868$), для β -циклодекстрина $y = 0,0018x + 4 \times 10^{-5}$ ($R^2 = 0,9444$), для гидроксипропил- β -циклодекстрина $y = 0,0028x + 0,0001$ ($R^2 = 0,9777$).

Растворимость ацетилсалициловой кислоты в водной среде почти не изменяется при добавлении α - (α -CD), β - (β -CD) и 2-гидроксипропил- β -

циклодекстринов (HP- β -CD). Диаграммы фазовой растворимости АСК в соответствии с концепцией Хигучи-Коннора (Т. Higuchi и К. А. Connors) скорее может быть классифицирована как диаграмма В-типа, что предполагает ограниченную растворимость комплексов включения. Константы ассоциации комплексов включения АСК- α -CD, АСК- β -CD, АСК-HP- β -CD равны $6,39 \pm 0,65 \text{ M}^{-1}$, $11,21 \pm 0,98 \text{ M}^{-1}$, $13,65 \pm 1,01 \text{ M}^{-1}$ соответственно. Изменение свободной энергии Гиббса при формировании комплексов включения представлены в таблице 1:

Таблица 1 – Изменение свободной энергии Гиббса при формировании комплексов включения с ацетилсалициловой кислотой

	α -циклодекстрин	β -циклодекстрин	Гидроксипропил- β -циклодекстрин
ΔG , АСК, ккал/моль	$-4533,56 \pm 834,01$	$-5907,44 \pm 934,41$	$-6388,81 \pm 968,36$

Изменения свободной энергии Гиббса, при формировании комплексов включения, отрицательны, это свидетельствует о том, что процесс комплексообразования протекает самопроизвольно. АСК, вероятно, будет размещаться в гидрофобных полостях циклодекстринов, так как диаметр внутренней полости как α -циклодекстрина, так и β -, 2-гидроксипропил- β -циклодекстринов соответствуют размерам лигандов, стехиометрическое соотношение комплекса включения теоретически должно быть 1:1, хотя в литературе описаны комплексы включения АКС и СК с β -CD и γ -CD в соотношениях 1:1, 2:1, 4:1, 1:2 [1].

Выводы. В нашем эксперименте, растворимость ацетилсалициловой кислоты практически не изменяется при увеличении концентрации α -, β -, гидроксипропил- β -циклодекстринов. Оцененные константы ассоциации комплексов АСК- α -CD, АСК- β -CD, АСК-HP- β -CD свидетельствует о слабом взаимодействии между молекулами.

Формирование супрамолекулярных комплексов включения характеризуются отрицательными значениями изменения свободной энергии Гиббса (ΔG) для АСК ($-4533,59 \pm 834,01$) – ($-6388,81 \pm 968,36$), что свидетельствует о самопроизвольном процессе комплексообразования АСК с α -, β - и 2-гидроксипропил- β -циклодекстринов, однако для детального выяснения эффективности комплексообразования АСК с циклодекстринами следует продолжить исследование в данной области.

Работа выполнена в рамках гранта БРФФИ-Минобразование М № Б24МВ-004 от 15.04.2024.

ЛИТЕРАТУРА

1. Formation of β -cyclodextrin complexes in an anhydrous environment / H. Sifaoui [et all] // J. Mol. Model. – 2016. – Vol. 22. – 207 p.
2. Ribeiro, A. Preparation and solid state characterization on inclusion complexes formed between miconazole and methyl- β -cyclodextrin / A. Ribeiro, A.

Figueiras, D. Santos, F. Veiga // AAPS PharmSciTech. – 2009. – Vol. 9, №4. – P. 1102–1109.

3. Wang, W. Prediction of Free Drug Absorption in Cyclodextrin Formulation by a Modified Physiologically Based Pharmacokinetic Model and Phase Solubility 3-D Surface Graph / W. Wang, D. Ouyang // Pharm. Res. – 2021. – Vol. 38. – P. 1157–1168.

РОЛЬ ТАУ-БЕЛКОВ В ГЕНЕЗЕ БОЛЕЗНИ АЛЬЦГЕЙМЕРА

Царик Е.А., Леднёва И.О.

*Гродненский государственный медицинский университет,
Гродно, Республика Беларусь*

Актуальность. Изучение тау-белка и его влияния на болезнь Альцгеймера (БА) имеет большое значение в современной медицине. БА становится все более распространенной в связи с увеличением средней продолжительности жизни [1].

Цель. Изучение тау-белков и их роли в развитии болезни Альцгеймера.

Методы исследования. Выполнен обзор научной литературы и интернет-ресурсов.

Результаты и обсуждения: Болезнь Альцгеймера (БА) – одно из самых распространенных прогрессирующих нейродегенеративных заболеваний коры головного мозга и гиппокампа, приводящее к когнитивным нарушениям, которое было открыто в 1906 году Алоис Альцгеймером. Ключевую роль в патогенезе БА занимают растворимые олигомерные формы бета-амилоида, образующие сенильные бляшки. Одновременно в нейронах обнаруживаются нейрофибриллярные клубки, состоящие из уплотненных филаментов тау-белка [2].

Тау-белок был открыт в 1975 году как белок, ассоциированный с микротрубочками, который стимулирует полимеризацию тубулина. Он относится к группе белков цитоскелета и играет важную роль в центральной нервной системе (ЦНС), регулируя развитие нейронов, способствует сборке и стабильности микротрубочек, необходимых для транспортировки везикул. Тау играет решающую роль в аксональном транспорте, синаптической передаче, а также в поддержании стабильности генома и регуляции экспрессии генов. Помимо выше перечисленных функций, тау-белок участвует в замедлении движения ассоциированных с микротрубочками кинезиновых моторных белков вдоль микротрубочек.

В случае полноразмерной изоформы тау-белка стабилизация микротрубочек происходит через четыре тубулин-связывающих домена. Эта связь приводит к скоординированному действию киназ и фосфатаз. На способность регуляции связей с микротрубочками влияет фосфорилирование тау-белка. В здоровом мозге преимущественно присутствует тау-мономер, тогда как при БА содержится значительная доля тау-олигомеров, включая димеры, тримеры и высокомолекулярные полимеры. Впоследствии при различных