

КОМПЛЕКСООУТВОРЕННЯ МЕТАБОЛІТНИХ КАРДІОТОНІКІВ

Ніженковська І.В., Ніженковський О.І.

*Національний медичний університет ім. О.О. Богомольця, м. Київ
кафедра біоорганічної, біологічної та фармацевтичної хімії*

З метою корекції біохімічних та структурно-функціональних змін в міокарді тварин з серцевою недостатністю було вивчено більше 60 сполук з потенційною кардіотропною активністю, переважна більшість яких були похідними одного з головних субстратів циклу трикарбонових кислот сукцинату та попередника в синтезі нікотинамідних нуклеотидів НАД⁺ і НАДФ⁺ амінокислоти триптофану. Серед досліджених ФАС найбільш перспективними виявилися сполука суфан і краун-ефір похідне урацилу карбіцил. Суфан – дикалієва сіль N-сукциніл-D,L-триптофану, а карбіцил – 1,3-біс-(2-гідроксиетил)урацил. В якості препаратів порівняння використовувалися такі референтні препарати: β-адреноміметик добутамін, глікозидний кардіотонік строфантин-К. В наведених експериментальних дослідженнях було показано, що суфан і карбіцил проявляють виразливий позитивний інотропний ефект, в основі якого може бути їх взаємодія та комплексоутворення з компонентами біомембран і метаболітами, що модулюють інотропну активність фізіологічно-активних сполук (ФАС) через вплив на відповідні іонтранспортуючі та регуляторні системи кардіоміоцитів. Для вивчення цього питання були кількісно оцінені комплексоутворюючі властивості суфану і карбіцилу методом УФ-спектроскопії з визначенням констант стійкості утворених комплексів (K_{ct}) та розрахунково, квантово-хімічними методами, з комп'ютерним моделюванням молекул ФАС, розрахунками їх структурних та енергетичних характеристик і визначенням виграшу енергії ($E_{взаєм}$) при взаємодії ФАС з біолігандом. Результати вивчення комплексоутворення суфану вказують на високе значення K_{ct} комплексів суфану з основним ліпідним компонентом біомембран фосфотидимхоліном ($K_{ct} = 34,5$ л/м) і низьке (8,3 л/м) – при взаємодії з холестеролом. Був проведений кореляційний аналіз залежності K_{ct} суфана від структурних (геометрія, розподіл електронної щільності π (пі)-і σ (сігма) – електронів та заряду) і фізико-хімічних властивостей молекул біолігандів. Отримані результати свідчать, що суфан утворює комплекси з компонентами біомембрани за рахунок наявності в його молекулі вільної аміногрупи і ароматичної π -системи. Встановлені залежності між параметрами комплексоутворення суфану і структурною біолігандів мають значення в реалізації молекулярних механізмів дії цього препарату. При порівнянні середніх значень K_{ct} у двох досліджуваних ФАС з кардіотонічною активністю було показано, що карбіцил (K_{ct} середнє=30,97 л/м) утворює значно міцніші комплекси з більшістю лігандів, ніж суфан (K_{ct} середнє=12,72 л/м), що пов'язане з наявністю в молекулі карбіцилу двох гідроксиетильних груп. Виконані квантово-хімічні розрахунки вказують на участь у механізмах взаємодії суфану та карбіцилу з молекулою мембранного фосфоліпиду – диміристоїлфосфатидилхоліну водневих, електростатичних та гідрофобних зв'язків. Висловлене припущення, що взаємодія з бічними радикалами амінокислотних залишків в молекулах мембранних білків та полярними ділянками поверхневих фосфоліпідів сарколеми кардіоміоцитів може бути первинним механізмом реалізації кардіотропної активності вивчаємих фізіологічно активних речовин.