

1. Непосредственный механизм действия иАПФ заключается в прямой блокаде фермента с помощью четырёх сайтов химического взаимодействия, снижении образования ангиотензина II и распада брадикинина.

2. Дополнительные механизмы действия иАПФ связаны с их способностью взаимодействовать с цинк-связывающими последовательностями брадикининового рецептора 1 типа и матриксной металлопротеиназы 9.

Список литературы:

1. Небиеридзе Д.В., Сафарян А.С. Возможности ингибиторов АПФ в клинической практике // Эффективная фармакотерапия. – 2011. – №13. – с. 18-22.

2. Саблин А.В. Зофеноприл (Зокардис®) - новый ингибитор АПФ с выраженными антиишемическими свойствами // Новости медицины и фармации. – 2013. – №14. – с. 10.

3. Шевченко О.П., Шевченко А. О. Ингибиторы АПФ у больных сердечной недостаточностью // Российский кардиологический журнал. – 2008. – №5. – с. 7-12.

4. Activation of bradykinin B1 receptor by ACE inhibitors / T. Ignjatovic, F. Tan, V. Brovkovich [et al.] // International Immunopharmacology. – 2002. – №2. – p. 1787-1793.

5. Crystal structure of the human angiotensin-converting enzyme-lisinopril complex / R. Natesh, S.L. Schwager, H.R. Evans [et al.] // Nature. – 2003. – №421. – p. 551-554.

6. Interactions among ACE, kinins and NO / W. Linz, P. Wohlfart, B. Scholkens [et al.] // Cardiovasc Res. – 1999. – №43. – p. 549-561.

7. The bradykinin/B1 receptor promotes angiogenesis by up regulation of endogenous FGF-2 in endothelium via the nitric oxide synthase pathway / A. Parenti, L. Morbidelli, F. Ledda [et al.] // FASEB J. –2001. – Vol. 8. - №15. – p. 1487-1489.

8. Upregulation of bradykinin B1-receptor expression after myocardial infarction / C. Tschope, S. Heringer-Walther S, Koch M [et al.] // Br J Pharmacol. – 2000. – Vol. 8. - №129. – p. 1537-1538.

9. Yamamoto D., S. Takai Pharmacological Implications of MMP-9 Inhibition by ACE Inhibitors // Current Medicinal Chemistr. – 2009. – №16. – p. 1349-1354.

УДК 615.011.4

**Меньшикова И.Л., Катаева Н.Н., Белоконова Н.А.
ИССЛЕДОВАНИЕ КОМПЛЕКСООБРАЗУЮЩИХ СВОЙСТВ
ПРОТИВОВИРУСНЫХ АЗОЛОТРИАЗИНОВ И АЗОЛОПИРИМИДИНОВ
ПО ОТНОШЕНИЮ К ИОНАМ МАГНИЯ**

Кафедра общей химии

Уральский государственный медицинский университет

Екатеринбург, Российская Федерация

Menshikova I.L., Kataeva N.N., Belokonova N.A.
**RESEARCH OF COMPLEXING ABILITIES OF ANTIVIRAL
AZOLOTRIAZINES AND AZOLOPYRIMIDINES TOWARDS MAGNESIUM
IONS**

Department of general chemistry
Ural state medical university
Yekaterinburg, Russian Federation

E-mail: m.irina.1@mail.com

Аннотация. В статье изложены результаты исследования комплексообразующих свойств по отношению к ионам магния производных азолотриазинов и азолопиримидинов, обладающих противовирусной активностью. В работе использовался турбидиметрический метод. В ходе эксперимента были вычислены коэффициенты комплексообразующей активности исследуемых веществ заданной концентрации, сделаны выводы о значимости полученных измерений.

Annotation. The article presents the results of the research of complexing abilities of derivatives of azolotriazines and azolopyrimidines with antiviral activity towards magnesium ions. The turbidimetric method was used. During the experiment, the coefficients of the complexing activity of the reviewing substances in a certain concentration were calculated; conclusions about the significance of the measurements were made.

Ключевые слова: азолотриазины, азолопиримидины, комплексообразование, магний.

Key words: azolotriazines, azolopyrimidines, complex-formation, magnesium.

Введение

В связи с активным изменением генофонда и высокой контагиозностью вирусов гриппа необходимо проводить исследования, направленные на повышение эффективности существующих препаратов, а также разрабатывать новые, изучая их свойства, оказывающие влияние на гомеостаз организма [1]. Например, к таким свойствам можно отнести комплексообразующую активность лекарственных веществ в водных системах. Она позволяет оценить степень влияния препаратов на метаболизм тканей, в том числе и на обмен магния, дефицит которого могут вызывать различные препараты, связывая его, образуя с ним комплекс, что приводит к нарушению энергетического обмена в тканях [2].

2-Алкилтио-6-нитро-1,2,4-триазоло-[5,1-с][1,2,4]триазин-7-оны и 2-замещенные-5-метил-6-нитро-1,2,4-триазоло-[1,5-а]пиримидин-7(4Н)-оны относятся к группе конденсированных азолотриазинов – азотсодержащих гетероциклических систем, обладающих выраженным противовирусным эффектом [3,4,5]. Данные молекулярные соединения были синтезированы, чтобы усовершенствовать противовирусные средства аналогичной структуры, с целью

повышения их эффективности и снижения негативного влияния на организм [5]. В ходе исследования была проведена оценка возможного влияния данных веществ на метаболическую активность по отношению к ионам магния в организме.

Цель исследования – изучение комплексообразующих свойств 2-алкилтио-6-нитро-1,2,4-триазоло-[5,1-с][1,2,4]триазин-7-онов и 2-замещенных-5-метил-6-нитро-1,2,4-триазоло-[1,5-а]пиримидин-7(4Н)-онов в растворе путем определения коэффициента комплексообразующей активности веществ по отношению к ионам магния.

Материалы и методы исследования

Комплексообразующая активность вещества определяется по скорости протекания гетерогенной реакции образования фосфатов магния при добавлении к фосфатному буферу (со значением рН=9-9,2) растворимых соединений магния и исследуемого вещества. Скорость протекания модельного процесса позволяет оценить турбидиметрический метод, суть которого заключается в падении светопропускания за фиксированный промежуток времени после смешивания растворов [6].

Комплексообразующие свойства исследуемых веществ характеризуются коэффициентом комплексообразующей активности (Ka), рассчитываемым по авторской формуле (пат. РФ № 2680519) [6]:

$$K_a = (\Delta T_{\text{хол}} - \Delta T_{\text{лв}}) / (\Delta T_{\text{хол}} - \Delta T_{\text{станд}}),$$

где $\Delta T_{\text{хол}}$ – падение светопропускания в системе, не содержащей органических лигандов; $\Delta T_{\text{лв}}$ – падение светопропускания в системе, содержащей исследуемое лекарственное вещество в заданной концентрации; $\Delta T_{\text{станд}}$ – падение светопропускания в системе, содержащей трилон Б в заданной концентрации.

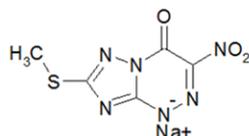
При значении этого коэффициента по отношению к ионам магния относительно трилона Б выше 0,4 делают вывод о способности вещества связывать ионы магния и создавать их внеклеточный дефицит [6].

Исследование комплексообразующей активности проводилось для веществ, приведенных в таблице.

Таблица 1

Структурные формулы и названия органических веществ, взятых в качестве лигандов

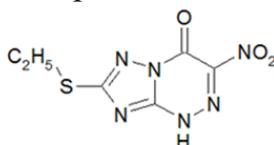
A



натриевая соль

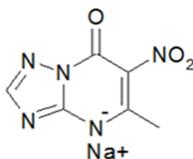
2-метилтио-6-нитро-1,2,4-триазоло-[5,1-с][1,2,4]триазин-7-она

B



2-этилтио-6-нитро-1,2,4-триазоло-[5,1-с][1,2,4]триазин-7-он

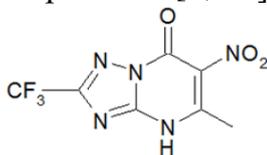
С



натриевая соль

5-метил-6-нитро-1,2,4-триазоло-[1,5-а]пиримидин-7(4Н)-она

Д



2-трифторметил-5-метил-6-нитро-1,2,4-триазоло-[1,5-а]пиримидин-7(4Н)-он

Действующее вещество **А** входит в состав такого противовирусного препарата как Триазавирин® [3]. Для него опытным путем была найдена концентрация (300 мг/л), при которой комплексообразование с ионами магния было наиболее эффективным. Для сравнительной оценки комплексообразующей активности все исследуемых органические лиганды были взяты в одинаковой концентрации – 300 мг/л. В качестве стандартного лиганда, активность которого принята за 1.0, использовался Трилон Б в концентрации 100 мг/л.

Светопропускание в водных растворах оценивалось методом спектрофотометрии. Спектрофотометрическое определение оптической плотности растворов проводили на приборе «СФ-2000».

Результаты исследования и их обсуждение

В ходе эксперимента были получены данные о значимом увеличении светопропускания в растворе, по сравнению с холостыми пробами, для веществ **А**, **В** и **Д** через 3 минуты после добавления соединения магния, что свидетельствует о снижении образования нерастворимых соединений и доказывает существование комплексообразующих свойств данных веществ по отношению к ионам магния. Вещество **С** никак не повлияло на изменение светопропускания полученного раствора.

Вычислив коэффициенты комплексообразующей активности экспериментальных веществ (данные вычислений представлены на рисунке), можно предположить, что вещества **А**, **В** и **Д** будут создавать внеклеточный дефицит магния, связывая его в комплексы [6]. Вещество **С** не будет влиять на метаболизм магния.

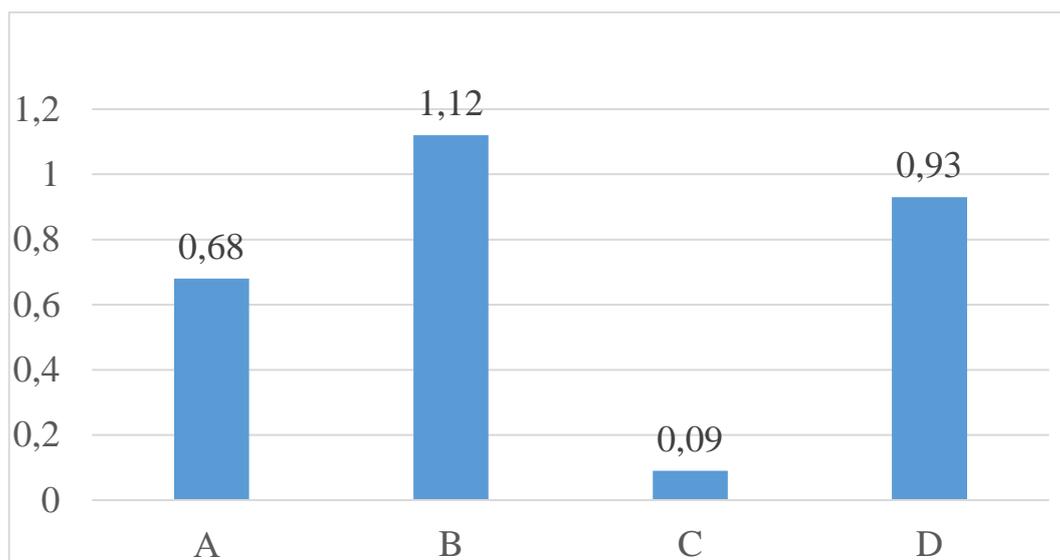


Рис.1. Коэффициент комплексобразующей активности водных растворов ($\omega=0,3\%$) исследуемых веществ

Выводы:

1. Производные азолтриазина **A, B, D** могут влиять на метаболизм магния, создавая во внеклеточной среде его дефицит, что негативно скажется на обмене тканей при применении данных веществ.

2. Вещество **C** – натриевая соль 5-метил-6-нитро-1,2,4-триазоло-[1,5-а]пиримидин-7(4Н)-она – предположительно не оказывает влияния на обмен магния *in vivo*, поэтому разработка и усовершенствование данного препарата является приоритетным направлением дальнейших исследований, например, создание противовирусных препаратов на основе данного действующего вещества.

Список литературы:

1. Базыкин, Г.А. Стремительная эволюция гриппа: как одни изменения влекут за собой другие / Г.А. Базыкин, Ю.Э. Стефанов // Природа : журн.. — 2014. — № 11.

2. Громова, О.А. Магний и «болезни цивилизации». Практическое руководство. / О. А. Громова, И. Ю. Торшин. – М. : ГЭОТАР- Медиа. – 2018. – 800 с.

3. Медведева, Н.Р. Редокс превращения и нуклеофильные замещения как возможные метаболические реакции препарата «Триазавирин». Химическое моделирование процессов метаболизма / Н. Р. Медведева, И. С. Сапожникова, В. Л. Русинов, Е. Н. Уломский // *Chimica Techno Acta*. — 2015. — Vol. 2. № 3. — С. 240-246.

4. Русинов, В.Л. Синтез нитропроизводных азоло[5,1-с][1,2,4]триазинов / В.Л. Русинов, А.Ю. Петров, И.Я. Постовский // *Химия гетероциклических соединений*. – 1980. – №9. – с. 1283-1285.

5. Саватеев, К.В. 6-Нитротриазоло[1,5]пиримидины в качестве перспективных структур для фармакотерапии септических состояний / К.В.

Саватеев, Е.Н. Уломский, В.В. Федотов и др. // Биоорганическая химия. – 2017. – Том 43. – с. 402-410.

6. Способ оценки комплексообразующих свойств лекарственных веществ по отношению к соединениям магния [Электронный ресурс]: пат. 2680519 Российская Федерация; МПК G01N 33/48, G01N 33/15 / Белоконова Н. А., Изможерова Н. В., Бахтин В. М. ; заявитель и патентообладатель ФГБОУ ВО УГМУ Минздрава России. – No 2017138727; заявл. 07.11.2017; опубл. 22.02.2019 // Изобретения. Полезные модели: офиц. бюл. – Москва: ФИПС, 2019. – No 6. URL: http://www1.fips.ru/wps/PA_FipsPub/res/BULLETIN/IZPM/2019/02/27/INDEX_RU.HTM.

УДК 615.19

**Мешкова В.В., Киседобрева В.О., Пономарев М.В., Шарова Е.А.
ОЦЕНКА МОРФОЛОГИЧЕСКИХ И АНАТОМИЧЕСКИХ
ОСОБЕННОСТЕЙ ЛИСТЬЕВ *SILYBUM MARIANUM* (L.) GAERTN.**

Кафедра управления и экономики фармации, фармакогнозии
Уральский государственный медицинский университет
Екатеринбург, Российская Федерация

**Meshkova V.V., Kisedobreva V.O., Ponomarev M.V., Sharova E.A.
ASSESSMENT OF MORPHOLOGICAL AND ANATOMICAL FEATURES
OF *SILYBUM MARIANUM* (L.) GAERTN LEAF**

Department of management and Economics of pharmacy, pharmacognosy
Ural state medical University
Yekaterinburg, Russian federation

E-mail: Vita.meshkova77@mail.ru

Аннотация. В статье представлены результаты макроскопического и микроскопического анализов листьев *Silybum marianum* (L.) Gaertn. полученных от растений находящегося во Ботанического сада УрО РАН. В результате исследования выделены основные морфологические и анатомо-биологические диагностические признаки нового для Фармакопеи лекарственного растительного сырья – листья расторопши пятнистой.

Annotation. The article presents the results of macroscopic and microscopic analyses of *Silybum marianum* (L.) Gaertn. leaves introduced Botanical garden of the Ural branch of the Russian Academy of Sciences. As a result of the study, the main morphological and anatomical and biological diagnostic features of a new medicinal plant raw material for the Pharmacopoeia – *Silybum marianum* (L.) Gaertn.

Ключевые слова: Расторопша, морфология, анатомия, диагностические признаки.