

NO-донорная активность полифункционального соединения 2-нитроксисукцинат 3-окси-6-метил-2-этилпиридина

Научный руководитель – Мищенко Денис Валерьевич

Приходченко Т.Р.¹, Мищенко Д.В.², Балакина А.А.³, Ступина Т.С.⁴

1 - Институт проблем химической физики РАН, Черноголовка, Россия, *E-mail: t_prikhodchenko@list.ru*; 2 - Институт проблем химической физики РАН, Черноголовка, Россия, *E-mail: mdv@icp.ac.ru*; 3 - Институт проблем химической физики РАН, Черноголовка, Россия, *E-mail: balakina@icp.ac.ru*; 4 - Институт проблем химической физики РАН, Черноголовка, Россия, *E-mail: stupina.tat@gmail.com*

Ключевой стратегической задачей Российского здравоохранения является снижение смертности от сердечно-сосудистых заболеваний. По данным Росстата ежегодно в России с диагнозом ишемическая болезнь сердца (ИБС) находится под наблюдением более 7,5 млн. больных, из которых ежегодно умирает около 0,5 млн. человек.

Важнейшую роль в патогенезе ИБС играет окислительный стресс, возникающий при нарушении равновесия между образованием свободных радикалов и активностью антиоксидантных систем организма. Антиоксиданты восстанавливают энергетический метаболизм кардиомиоцитов, защищают клетки от ишемии и реперфузионных повреждений и обеспечивают адекватное лечение ИБС.

Основой лечения ИБС является комплексная медикаментозная терапия, ведущую роль в которой играют нитратоподобные лекарственные средства, восполняющие недостаток NO, что обеспечивает нормализацию функции эндотелия и уменьшает потребность миокарда в кислороде, тем самым обеспечивая клинический эффект.

В ИПХФ РАН было разработано и синтезировано новое полифункциональное метаболически активное соединение 2-нитроксисукцинат 3-окси-6-метил-2-этилпиридина.

Способность 2-нитроксисукцинат 3-окси-6-метил-2-этилпиридина к генерации NO исследовали с применением различных методов. Для определения оксида азота в клетках *in vitro* использовался флуоресцентный краситель диацетат 4-амино-5-метиламино-2',7'-дифлуоресцеина (DAF-FM). Накопление NO в гомогенате печени мышей регистрировали по интенсивности сигнала электронного парамагнитного резонанса (ЭПР) нитрозильных комплексов гемсодержащих белков в области g-фактора $g=2,007$ после внесения исследуемого соединения. Активность NO-гуанилатциклазы определялась по уровню цГМФ при действии 2-нитроксисукцинат 3-окси-6-метил-2-этилпиридина на клетки Vero.

В результате проведенной работы показано, что 2-нитроксисукцинат 3-окси-6-метил-2-этилпиридина является донором оксида азота, что связано с присутствием в структуре молекулы группировки нитрояблочной кислоты. Кроме того, исследуемое соединение способно активировать образование NO в присутствии аргинина, что указывает на активацию NO-синтаз. Действие NO, образующегося при введении 2-нитроксисукцинат 3-окси-6-метил-2-этилпиридина, реализуется через накопление цГМФ при активации NO-гуанилатциклазы. Показано, что активное вещество вызывает активацию NO-гуанилатциклазы. Необходимость присутствия аргинина в клетках Vero показывает способность 2-нитроксисукцинат 3-окси-6-метил-2-этилпиридина активировать NO-гуанилатциклазу через активацию NO-синтаз.

Таким образом, накопление NO в клетках в присутствии 2-нитроксисукцинат 3-окси-6-метил-2-этилпиридина активирует NO-гуанилатциклазу. Этот процесс сопровождается накоплением цГМФ, что приводит к расслаблению гладкой мускулатуры кровеносных сосудов и оказывает сосудорасширяющее действие, восстанавливая кровоснабжение ишемизированного органа.

Работа выполнена в рамках ФЦП № гос.рег. АААА-А17-117121470046-4, а также по теме Государственного задания № гос.рег. АААА-А19-119071890015-6