

Методика синтеза *trans*-3-(*p*-диметиламиноциннамоил)-4-гидрокси-6-метилпирона-2

1,68 г (10 ммоль) дегидрацетовой кислоты (1), 1,49 г (10 ммоль) *p*-диметиламинобензойного альдегида (2) и 0,1 г *tris*-(гидроксиметил)-аминометан-ацетата кипятили в 30 мл изопропилового спирта в течение часа. Затем оставили смесь при комнатной температуре. Спустя сутки выпавшие кристаллы отфильтровали, промыли 5 мл этанола и сушили на воздухе. Получили 2,54 г (85 %) *trans*-3-(*p*-диметиламиноциннамоил)-4-гидрокси-6-метилпирона-2 (3). Т.пл. 222 – 223 °С.

Таким образом, следует отметить, что:

1. Изучена конденсация Кнёвенагеля дегидрацетовой кислоты и *p*-диметиламинобензойного альдегида в различных растворителях.
2. Установлено, что максимальный выход *trans*-3-(*p*-диметиламиноциннамоил)-4-гидрокси-6-метилпирона-2 наблюдается при проведении реакции в изопропиловом спирте.
3. Разработана экологически безопасная методика синтеза *trans*-3-(*p*-диметиламиноциннамоил)-4-гидрокси-6-метилпирона-2.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Rajendra, Y.* Solvent Free Microwave Assisted Condensation of Dehydroacetic Acid with Aromatic and Heteroaromatic Aldehydes / Y. Rajendra, K. K. Rajasekhar, B. Bhaskar rao, V. Shankarananth // International Journal of Innovative Pharmaceutical Research. – 2010. – Vol. 1(2). – P. 44–47.
2. *Baziz, N. A.* Solvent free microwave-assisted Knoevenagel condensation of dehydroacetic acid with benzaldehyde derivatives: A rapid, clean and environmentally friendly approach / N. A. Baziz, Y. Rachedi, F. Chemat and M. Hamdi // Asian. J. Chem. – 2008. Vol. 20, No. 4. – P. 2610–2622.
3. *Bondarev, S. L., Lyakhov, Pyrko A. N., Govorova A. A., Kalosha I. I., Knyukshto V. N.* The crystalline and molecular structure of *trans*-2-(dimethylaminobenzylideneacetyl)-5,5-dimethylcyclohexane-1,3-dione. Crystallography Reports. – 2005. – Vol. 50, No. 3. – P. 400–405.
4. *Пырко, А. Н.* Синтез и использование в качестве индикатора кислотно-основного титрования *trans*-3-(*p*-диметиламиноциннамоил)-4-гидрокси-6-метилпирона-2 / А. Н. Пырко, А. А. Драница // Экологический вестник. – 2015. – № 2. – С. 23–27.
5. *Пырко, А. Н.* α' , β' -Непредельные циклические β -трикетоны: Пат. № 8132 Республика Беларусь 2006.06.30 / А. Н. Пырко, С. Л. Бондарев, И. И. Калоса, В. Н. Кнюкшто.

ПЕРСПЕКТИВЫ ЛЕЧЕНИЯ ДИАБЕТА

PROSPECTS OF TREATMENT OF DIABETES

**Е. А. Шубенок¹, К. А. Белявская¹, Н. Ю. Трущенко¹, Н. В. Богданова¹,
Е. И. Квасюк¹, В. И. Степура², А. А. Маскевич², К. Я. Буланова¹
E. Shubenok¹, K. Belyavskaya¹, N. Truschenko¹, N. Bogdanova¹,
E. Kwasyuk¹, V. Stepuro², A. Maskevich², K. Bulanava¹**

¹Белорусский государственный университет, МГЭИ им. А. Д. Сахарова БГУ,
г. Минск, Республика Беларусь

²Гродненский государственный университет им. Я. Купалы,
г. Гродно, Республика Беларусь
bulanova_home@tut.by

¹Belarusian State University, ISEI BSU, Minsk, Republic of Belarus

²Grodno State University. Y. Kupaly, Grodno, Republic of Belarus

При действии средовых факторов, термических, механических и при инъекциях в организм, глобулярный инсулин преобразуется в β -складчатые белковые тяжи, не обладающие функциональной активностью, но способные к прогрессирующей самоассоциации. Показано, что $Mg \cdot ATP$, а также $Ap4A$ способны, в определенной мере, противодействовать этому процессу. Локальные термические воздействия на область проекции поджелудочной железы (50 °С в течение 30 мин) способны нормализовать уровень глюкозы в крови, возможно, за счет индукции образования шаперона HSP70A1B.

Under the action of environmental factors, thermal, mechanical and when injected into the body, globular insulin is converted into β -folded protein strands that do not have functional activity, but are capable of progressing self-association. It is shown that $Mg \cdot ATP$ and also $Ap4A$ are capable, to a certain extent, to counteract this process. Local thermal effect on the projection area of the pancreas (50 °C for 30 min) is able to normalize the level of glucose in the blood, possibly due to the induction of the formation of the chaperone HSP70A1B.

Ключевые слова: сахарный диабет, инсулин, инсулинорезистентность, шапероны HSP70 и HSP70A1B.

Keywords: diabetes mellitus, insulin, insulin resistance, chaperone HSP70 and HSP70A1B.

Сахарный диабет (СД2) является одной из самых острых проблем современной медицины. По данным ВОЗ количество больных СД составляло 108 миллионов человек (на 1980 г.), а за последующие 35 лет – возросло до 422 миллионов (8,5 % населения старше 18 лет). Согласно заключению экспертов ВОЗ, сахарный диабет занимает третье место среди непосредственных причин смерти после сердечнососудистых и онкологических заболеваний, а к 2030 г. диабет станет ведущей причиной смерти в мире. Следует отметить, что раньше СД-2 отмечался у населения старше 40–50 лет, но в настоящее время все чаще регистрируются случаи заболевания у детей. Большинство исследователей связывает прогрессирование этого заболевания с изменением экологии, усиливающимся техногенным стрессовым прессингом.

Основной проблемой данного заболевания является то, что кроме заместительной терапии, других подходов к лечению пока не разработано, а экспериментальные методы находятся в стадии тестирования на лабораторных животных. В заместительной терапии широко использовался свиной инсулин или инсулин крупного рогатого скота. При применении чужеродного инсулина с течением времени у человека появлялись антитела, что становилось причиной резистентности к вводимому препарату и усугубляло положение больных людей. В настоящее время широко применяется рекомбинантный человеческий инсулин, что позволяет достичь значительных успехов в лечении СД. Однако было обнаружено, что при действии средовых факторов, термических и механических воздействиях, а также при инъекциях рекомбинантный инсулин приобретает структурные изменения, при которых его глобулы преобразуются в β -складчатые белковые тяжи, не обладающие функциональной активностью, но способные к прогрессирующей самоассоциации [1]. Одно из решений проблемы трансформации глобул инсулина в β -складчатые белковые тяжи является поиск соединений, способных оказывать стабилизирующее действие на структуру фармакологических форм инсулина. С этих позиций наибольшее внимание привлекают некоторые нуклеотиды и полинуклеотиды, особенно, диаденозин -5',5'''-P₁,P₄-тетрафосфат (Ap4A), который способен стимулировать высвобождение инсулина, а также защищать белковые молекулы от деградации и конформационных нарушений. Механизмы стабилизации белковых молекул с помощью Ap4A практически не изучены.

Несомненно прогрессивный подход использования нуклеотидов с целью улучшения методов заместительной терапии все-таки не позволяет оставить без внимания решение главной проблемы СД-2 типа – отсутствие четкого понимания причин и механизмов развития инсулинорезистентности. Важно отметить, что при СД-2 в крови достаточное количество собственного инсулина, наличие которого не способствует усвоению глюкозы, но заместительная терапия рекомбинантным инсулином в этих условиях приводит к снижению уровня глюкозы в крови. Это наводит на мысль, что инсулиновый рецептор сохраняет функциональную активность у больных СД-2, а изменяется структура инсулина. Интересно, что была обнаружена связь между СД-2 и болезнью Альцгеймера и Паркинсона, патология которых определяется трансформацией глобулярных форм белков в β -складчатые белковые тяжи, что привело к предположению, что в условиях как *in vivo*, как и *in vitro*, в молекулах инсулина происходят преобразования α -цепей в β . Возникает вопрос, что удерживает молекулы инсулина от таких трансформаций у здоровых людей?

Известно, что в организмах низших и высших животных, а также у человека существует класс белков, которые препятствуют неправильным ассоциациям различных пептидов – это шапероны. Сложно регулируемые механизмы их функционирования определяют ускорение правильного свертывания полипептидных цепей и сборки белковых структур, замену стохастических процессов (медленных и чреватых ошибками) упорядоченными и целенаправленными. Шапероны обладают еще одной, очень важной способностью – обеспечивать правильное свертывание и сборку белков даже при наличии мутаций, которые в отсутствие шаперонов приводили бы к нефункциональным или сильно дефектным структурам.

HSP70 существует внутри клетки в виде комплекса с АТФ, что позволяет ему активно взаимодействовать с пептидными фрагментами. Образующиеся комплексы не являются достаточно прочными и для стабилизации необходима замена АТФ на АДФ в активном центре субстрат-связывающего домена. Этот процесс может быть осуществлен, либо за счет замены АТФ поступившим из цитоплазмы АДФ из цитоплазмы, либо за счет АТФ-азной активности самого HSP70. Ко-шаперон HSP40 также стимулирует гидролиз АТФ в связанном с HSP70 состоянии. Повышение концентрации АДФ приводит к увеличению сродства конститутивного HSC70 и индуцибельного HSP70A1B к белковому субстрату. Освобождение сформировавшегося белка-субстрата из комплекса HSP70-ADP-субстрат происходит при связывании с АТФ, которое индуцирует конформационные изменения в субстрат-связывающем домене. Образование комплексов шаперонов с пептидами существенно ингибируется AMP, cAMP.

Одной из задач является выявление причин дефицита конститутивного шаперона HSP70 при диабете: происходит ли ингибирование его функции или снижение экспрессии. Это позволит осуществлять целенаправленный поиск методов коррекции нарушений при формировании активных форм инсулина при диабете 2 типа, а также содействовать сохранению функциональной активности этих молекул *in vivo*.

К настоящему времени выявлено, что при инсулинорезистентности отмечается дефицит конститутивного шаперона HSP70, отвечающего за формирование правильной формы белков [2]. Учитывая тот факт, что индуцибельный шаперон HSP70A1B выполняет аналогичные функции, но его экспрессия стимулируется экстремальными условиями: повышенной температурой, стрессом и т. п., применены локальные термические воздействия на область проекции поджелудочной железы человека (50 °C в течение 30 мин), которые привели к длительной нормализации уровня глюкозы в крови.

Также в экспериментах *in vitro* с использованием тиофлавина Т [3], проведенных с целью определения влияния нуклеотидов на процессы преобразования глобул инсулина в β -складчатые белковые тяжи, способные к самоассоциации, выявлена возможность снижения образования фибриллярных тяжей в растворе инсулина (1 мг/мл) при температуре 50°C и постоянном помешивании в течение 24 ч, как в присутствии Mg-АТФ, так и Ар4А. Таким образом, определяется путь немедикаментозного способа терапии СД-2.

ЛИТЕРАТУРА

1. Некипелова, В. О. Агрегация инсулина в растворах / В. О. Некипелова // Биофарм. журн. – 2009. – Т. 1, № 3. – С. 3–9.
2. Kavanagh, K. Tissue-specific regulation and expression of heat shock proteins in type 2 diabetic monkeys. / K. Kavanagh, L. Zhang, J. D. Wagner // Cell Stress Chaperones. – 2009. – No. 14. – P. 291–299.
3. Маскевич, А. А. Флуоресцентные свойства тиофлавина Т при его встраивании в нативные и денатурированные белки / А. А. Маскевич, С. А. Курзенков, А. В. Лавыш. // Веснік Гродз. дзярж. універ. імя Я. Купалы. Сер. 2: Матэм., фізіка, інфармат., выліч. тэхн. і кіраван. – 2013. – №2(151). – С. 75–85.

МОНОДИСПЕРСНЫЕ КАРБОНАТНЫЕ МИКРОСФЕРЫ, ПОКРЫТЫЕ ПОЛИЭЛЕКТРОЛИТАМИ, ДЛЯ БИМЕДИЦИНСКОЙ АНАЛИТИКИ: ТЕХНОЛОГИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ПОЛУЧЕНИЯ

MONODISPERSE POLYELECTROLYTE-COATED CARBONATE MICROSPHERES FOR BIOMEDICAL ANALYTICS: TECHNOLOGICAL ASPECTS OF OBTAINING

А. А. Щербович¹, О. С. Кулакович², Н. Д. Стрекаль³, С. А. Маскевич¹
A. Scherbovich¹, O. Kulakovich², N. Strekal³, S. Maskevich¹

¹Белорусский государственный университет, МГЭИ им. А. Д. Сахарова БГУ,
г. Минск, Республика Беларусь

²Институт физики НАН Беларуси,
г. Минск, Республика Беларусь

³Гродненский государственный университет им. Я. Купалы,
г. Гродно, Республика Беларусь
scherbovich.a.a@gmail.com

¹Belarusian State University, ISEI BSU, Minsk, Republic of Belarus

²B. I. Stepanov Institute of Physics, National Academy of Sciences of Belarus, Minsk, Republic of Belarus

³Yanka Kupala State University of Grodno, Grodno, Republic of Belarus

В работе экспериментально определены технологические условия получения микросферолитов карбоната кальция высокой монодисперсности. Ключевыми факторами, определяющими размер и форму микрокристаллов, являются скорость и продолжительность перемешивания. Использовали технологию послойной адсорбции полиэлектролитов на микросферах карбоната кальция, начиная с поли (аллиламин гидрохлорида), а также с поли(стиролсульфонат натрия). Также получены полиэлектролитные микросферы с карбонатным ядром и без него, содержащие флуоресцирующие органические и полупроводниковые CdSe / ZnS метки и индолиновый спиропиран.

In this study, we experimentally determined the conditions for obtaining microspherulites of calcium carbonate with high monodispersity. The key factors determining the size and shape of microcrystals are the speed and duration of mixing. We used the technology of layer-by-layer adsorption of polyelectrolytes on calcium carbonate microspheres, starting with poly (allylamine hydrochloride) and poly (sodium styrenesulfonate). Microspheres with a carbonate core and without it, containing fluorescent organic and semiconductor CdSe / ZnS labels, as well as indoline spiropyran, have been prepared.

Ключевые слова: микросферы карбоната кальция, полиаллиламин гидрохлорид, полистиролсульфонат натрия, полые полиэлектролитные капсулы, флуоресцентные метки.

Keywords: calcium carbonate microspheres, poly (allylamine hydrochloride), poly (sodium styrenesulfonate), hollow polyelectrolyte shells, fluorescent labels.

Использование полиэлектролитных микрокапсул в качестве средств для адресной доставки и контролируемого высвобождения лекарственных средств, контрастных агентов и флуоресцентных зондов для визуализации *in vitro* и *in vivo* является перспективной линией исследований в медицине. Разработка терапевтических агентов, сочетающих функции лекарственных средств и инструментов для визуализации биомаркеров, применяющихся