

Е. А. Саватеева<sup>1</sup>, В. В. Емельянов<sup>1</sup>,  
А. В. Мусальникова<sup>1</sup>, Л. П. Сидорова<sup>1</sup>,  
Н. Е. Максимова<sup>1</sup>, Н. Н. Мочульская<sup>1</sup>,  
В. А. Черешнев<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>Уральский федеральный университет, 620002,  
Екатеринбург, ул. Мира, 28.  
E-mail: evvd@list.ru

<sup>2</sup>Институт иммунологии  
и физиологии УрО РАН,  
620049, Екатеринбург, ул. Первомайская, 106.

## Серосодержащие гетероциклические соединения с потенциальной противодиабетической активностью\*

Существенным звеном патогенеза сахарного диабета и его осложнений является неферментативное гликозилирование белков (НГБ). Однако современная эндокринология испытывает нехватку клинически эффективных лекарственных средств для его коррекции. Проведен скрининг 23 производных 1,3,4-тиадиазина на способность ингибировать реакцию НГБ *in vitro*, исследована взаимосвязь «структура – активность». Среди 23 соединений, подвергнутых скринингу, мы выделили 11 наиболее активных веществ, подавлявших накопление ФА на 20–70 %, против контроля. Лидерами среди этих веществ были соединения L-17, 2-Г-5-Ф и Н-10, снижавшие накопление ФА в 2–2,5 раза, по сравнению с контролем, и превосходившие по ингибирующей способности вещество сравнения G-SH. Таким образом, в проведенном исследовании впервые продемонстрирована способность ряда серосодержащих гетероциклических соединений класса 1,3,4-тиадиазинов ингибировать накопление начального продукта НГБ фруктозамина при инкубации бычьего сывороточного альбумина с глюкозой, проведена оценка взаимосвязи между структурой соединений и противогликозилирующей активностью. Выявленный биохимический механизм может иметь значение в реализации противодиабетической активности производных 1,3,4-тиадиазина.

\* Работа выполнена при поддержке гранта РФФИ 12-04-31852-мол\_а и средств Программы развития УрФУ на 2010–2020 гг.

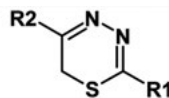
© Саватеева Е. А., Емельянов В. В., Мусальникова А. В., Сидорова Л. П., Максимова Н. Е., Мочульская Н. Н., Черешнев В. А., 2014

## Введение

Возрастающая распространенность сахарного диабета (СД) в современном мире определяет высокую актуальность поиска новых противодиабетических средств с различными механизмами действия. Существенным звеном патогенеза СД и его осложнений является неферментативное гликозилирование белков спонтанная химическая реакция между карбонильными группами моносахаридов и аминогруппами белков. Нашими предыдущими исследованиями показана способность веществ, имеющих тиольную группу, ингибировать накопление начального продукта НГБ фруктозамина. В связи с этим представляет интерес исследовать противогликозилирующую актив-

ность веществ, способных трансформироваться в тиольные производные. К таким соединениям относятся 1,3,4-тиадиазины – шестичленные гетероциклические соединения, содержащие два атома азота и один атом серы [1].

Представители класса 1,3,4-тиадиазинов обладают различными видами фармакологической активности: антиагрегантной, антикоагулянтной, анестезирующей, гипометаболической, противовоспалительной, радиопротекторной [2, 3].



$R_1, R_2 = \text{Alk, Ar, Het}$

## Результаты и обсуждение

В модельной системе в течение 7 недель инкубации происходит накопление фруктозамина (ФА), наиболее интенсивное – в первые 2 недели. Ингибиторы процесса снижают максимальный уровень накопления ФА и замедляют его достижение. Так, восстановленный глутатион (G-SH) снижал накопление ФА в 1,5–2 раза в первые 4 недели эксперимента. Однако к окончанию инкубации G-SH утрачивал ингибирующую активность, что, возможно, связано с окислением его тиольных групп [4].

Исследованные производные 1,3,4-тиадиазины обладали различной способностью блокировать накопление ФА в модельной системе (рис. 1). Среди 23 соединений, подвергнутых скринингу, мы выделили 11 наиболее активных веществ, подавлявших накопление ФА на 20–70 %, против контр-

оля. Лидерами среди этих веществ были соединения L-17, 2-Г-5-Ф и Н-10, снижавшие накопление ФА в 2–2,5 раза, по сравнению с контролем, и превосходившие по ингибирующей способности вещество сравнения G-SH.

Ингибирование реакции НГБ тиолами мы связываем с их способностью к образованию полуацеталей и тиоацеталей при взаимодействии с глюко-

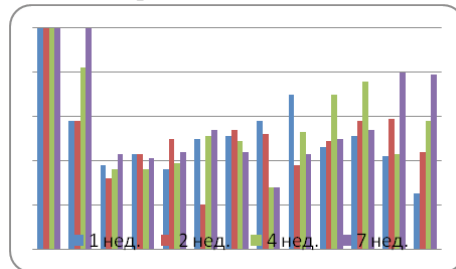


Рис. 1. Накопление фруктозамина при инкубации бычьего сывороточного альбумина с глюкозой и производными 1,3,4-тиадиазины, в процентах к уровню контрольного опыта

зой и промежуточными карбонильными продуктами НГБ [4, 5].

Окисление тиольной группы с образованием дисульфида является конкурирующим процессом, выводит тиолы из реакции с карбонильными соединениями и лишает их противогликозилирующей способности. В этих условиях преобладает образование ФА по аминогруппе G-SH, в связи с чем уровень ФА в модельной системе на поздних сроках инкубации повышался.

Механизм противогликозилирующего действия соединений класса 1,3,4-тиадиазина возможно связан с их способностью трансформироваться в SH-замещенные пиразолы, как это наблюдается при нагревании некоторых 1,3,4-тиадиазинов в кислых и щелочных средах [2, 3], или присоединять глюкозу к фрагменту тиадиазинового кольца после его раскрытия (рис. 2).

При анализе взаимосвязи «структура – противогликозилирующая активность» производных 1,3,4-тиадиазина установлено, что среди активных ингибиторов НГБ преобладали производные 5-арил-1,3,4-тиадиазина, содержащие амины и циклоалкиламины в положении 2 тиадиазинового кольца. Напро-

тив, среди веществ со слабой ингибирующей способностью преобладали 5-гетерил-1,3,4-тиадиазины.

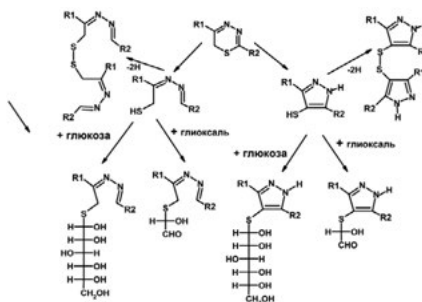


Рис. 2. Возможный механизм блокады НГБ производными 1,3,4-тиадиазина

Таким образом, в проведенном исследовании впервые продемонстрирована способность ряда серосодержащих гетероциклических соединений класса 1,3,4-тиадиазинов ингибировать накопление начального продукта НГБ фруктозамина при инкубации бычьего сывороточного альбумина с глюкозой, проведена оценка взаимосвязи между структурой соединений и противогликозилирующей активностью. Выявленный биохимический механизм может иметь значение в реализации противодиабетической активности производных 1,3,4-тиадиазина.

### Экспериментальная часть

В данной работе впервые исследована способность 23 серосодержащих гетероциклических соединений класса 1,3,4-тиадиазинов блокировать реакцию НГБ. В модельной системе, включавшей бычий сывороточный альбумин (Sigma, США) в концентрации 5 г/л, D-глюкозу и исследуемое вещество в эквимольной концентрации 20 ммоль/л, определяли концентрацию первичного продукта НГБ фруктоза-

мина (ФА) спектрофотометрическим методом по реакции с тиобарбитуровой кислотой через 1, 2, 4 и 7 недель инкубации. В качестве вещества сравнения, содержащего тиольную группу, в тех же условиях использовали восстановленный глутатион (Merck, Германия). В контрольном опыте бычий сывороточный альбумин инкубировали с D-глюкозой без ингибиторов НГБ.

1. Pfeiffer W.-D. *Comprehensive Heterocyclic Chemistry III*, 2010, 9, 401.
2. Patent RU2157210.
3. Patent RU2379306.
4. Emeliyanov V. V., Savateeva E. A., Maksimova N. E., Mochulskaya N. N. Chershev V. A. *Materials of the annual conference "Pharmacy and public health"*, 25 Feb 2010, Ekaterinburg, 27.
5. Emeliyanov V. V., Maksimova N. E., Mochulskaya N. N., Chershev V. A. *Voprosy Boil. Medic. Pharm. Khimii*, 2010, (1), 3.



**E. A. Savateeva<sup>1</sup>, V. V. Emelyanov<sup>1</sup>, A. V. Musalnikova<sup>1</sup>,  
L. P. Sidorova<sup>1</sup>, N. E. Maksimova<sup>1</sup>, N. N. Mochulskaya<sup>1</sup>,  
V. A. Chershev<sup>1,2</sup>**

<sup>1</sup>*Ural Federal University, 28, Mira street,  
620002, Ekaterinburg.  
E-mail: evvd@list.ru*

<sup>2</sup>*Institute of Immunology and Physiology UBRAS,  
106, Pervomaiskaya street, 620049, Ekaterinburg*

## **Sulfur-containing heterocyclic compounds with potential antidiabetic activity**

The essential link in the pathogenesis of diabetes mellitus and its complications is a non-enzymatic glycosylation of proteins. However, modern endocrinology lacks of clinically effective pharmaceuticals for its correction. The screening of 23 derivatives of 1,3,4-thiadiazine the ability to inhibit the reaction of non-enzymatic glycosylation of proteins *in vitro* was held, and 11 the most active compounds of them were selected, also the relationship «structure – activity» was investigated. An essential part of the pathogenesis of diabetes mellitus and its complications is non-enzymatic glycosylation of proteins. However, modern endocrinology lacks clinically effective medicines for its correction.