МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
ТЕРНОПІЛЬСЬКИЙ ДЕРЖАВНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ
ІМЕНІ І.Я. Горбачевського

НАУКОВО-ТЕХНІЧНИЙ ПРОГРЕС І ОПТИМІЗАЦІЯ ТЕХНОЛОГІЧНИХ ПРОЦЕСІВ СТВОРЕННЯ ЛІКАРСЬКИХ ПРЕПАРАТІВ

МАТЕРІАЛИ VII НАУКОВО-ПРАКТИЧНОЇ КОНФЕРЕНЦІЇ З МІЖНАРОДНОЮ УЧАСТЮ

27 - 28 вересня 2018 р.

Тернопіль
ТДМУ
«Укрмедкнига»
2018

УДК 615.1

Редакційна колегія: проф. Кліщ І.М., проф. Грошовий Т.А., проф. Марчишин С.М., проф. Фіра Л.С., доц. Вронська Л.В., доц. М.Б., доц. Чубка М.Б., ас. Дуб А.І., асп. Вонс Б.В.

Науково-технічний прогрес і оптимізація технологічних процесів створення лікарських препаратів: матеріали VII наук.-практ. конф. з міжнар. участю (27-28 вересня 2018 р.). – Тернопіль : ТДМУ, 2018. – 384 с.

© ТДМУ «Укрмедкнига», 2018

ПРОГНОЗУВАННЯ ВІРОГІДНОГО МЕХАНІЗМУ АНТИКОНВУЛЬСИВНОЇ ДІЇ N– (5-ЕТИЛ-[1,3,4] ТІАДІАЗОЛ-2-ІЛ)-НІТРОБЕНЗАМІДУ З ВИКОРИСТАННЯМ ДОКІНГОВИХ ДОСЛІДЖЕНЬ

І.В. Сич, М.В. Рахімова, І.А. Сич, Л.О. Гріневич, З.Г. Єрьоміна, Л.О. Перехода

Національний фармацевтичний університет
rakhimovamv@gmail.com

Для ряду 30 синтезованих на кафедрі медичної хімії НФаУ дизаміщених похідних 1,3,4-тіадіазолу сплановано та здійснено фармакологічний скринінг на наявність протисудомної активності. При дослідженні на моделі коразолових судом перспективними виявились 3 «сполуки-хіти» 5-заміщені похідні 2-(R-аміно)-1,3,4-тіадіазолу, одна з яких N– (5-етил-[1,3,4] тіадіазол-2-іл)-нітробензамід рекомендована для поглибленого вивчення та запатентована як «сполука-лідер». N–(5-етил-[1,3,4] тіадіазол-2-іл) –нітро-бензамід має сприятливі параметри біодоступності згідно «Правил Ліпінські» та відноситься до класу токсичності згідно комп'ютерного прогнозу. Метою даного дослідження є оцінювання *in silico* афінітету до однієї з протисудомних біомішеней ГАМК-амінотрансферази та висунення гіпотези щодо можливого механізму антиконвульсивної дії «сполуки-лідера». Для рецепторно-орієнтованого гнучкого докінгу використовували пакет програм Autodock 4.2.6. Підготовка лігандів проводилася за допомогою програми Vega ZZ, карти рецептору готували в програмах MGL Tools 1.5.6. та AutoGrid. Попередньо була проведена 3D-оптимізація перспективної сполуки методом молекулярної механіки MM+, напівемпіричним квантово-механічним методом PM3. Як мішень для докінгу використовували активний центр фермента ГАМК-АТ (ГАМК амінотрансферази) (PDB код 1OHW). Відомо, що молекулярний докінг складається з двох основних складових: генерування положень ліганду за допомогою просторового конформаційного пошуку (для визначення способів зв'язування ліганду з ензимом) та оцінки згенерованих положень за допомогою оціночної функції. Отримані в результаті докінгових досліджень значення оціночної функції утворення комплексу досліджуваної моле-

кули (ΔG = -8.29 ккал/моль) з ферментом ГАМК-АТ значно перевищує значення аналогічного комплексу з препаратом порівняння вальпроєвою кислотою (ΔG = -5.29 ккал/моль), що свідчить про високий афінітет «сполуки-лідера» до ферменту ГАМК-амінотрансферази.

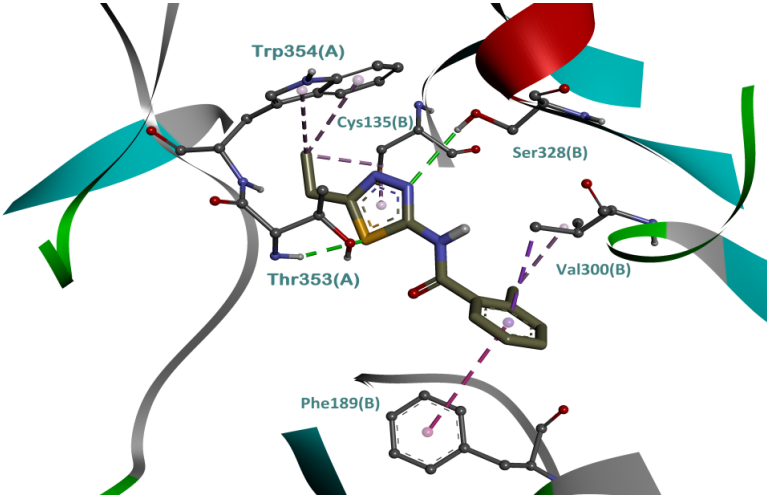

Рис. 1 Суперпозиція досліджуваної молекули з акцепторним сайтом ферменту ГАМК амінотрансферази

Як видно з рисунку у разі зв'язування з ферментом ГАМК-амінотрансферазою, нековалентні зв'язки утворюються між лігандом і амінокислотними залишками цистеїну Cys135, валіну Val 300(B), серину Ser328 і фенілаланіну Phe189. Додатковій стабілізації комплексу сприяє утворення гідрофобних контактів етильного радикалу з триптофаном Trp354. Введення нітрогрупи в фенільний радикал збільшило його ефективність для сайту гідрофобного зв'язування з амінокислотою валіном Val300. Крім того, комплекс вірогідно стабілізується за рахунок π-H, π-катіонної або π-π взаємодії фенільного кільця досліджуваної молекули з амінокислотами триптофаномTrp354 і фенілаланіном Phe189. Водневі зв’язки утворюють атоми Нітрогену та Сульфуру тіадіазольного кільця та Trp353 (A) і Ser328(B).

Отримані результати молекулярного докінгу свідчать про термодинамічну ймовірність і енергетичну сприятливість утворення комплексу між досліджуваною молекулою і ферментом ГАМК-амінотран-

сферазою, що може бути аргументом на користь ГАМК-ергічного механізму дії «сполуки-лідера».

ФАРМАКОЛОГІЧНА АКТИВНІСТЬ ПОХІДНИХ 4-R-5-(ТІОФЕН-2-ІЛМЕТИЛ)-4Н-1,2,4-ТРІАЗОЛІВ

О.А. Сугак, А.А. Сафонов, О.І. Панасенко, Є.Г. Книш

Запорізький державний медичний університет

mega_olj@ukr.net

Попит на фармацевтичному ринку синтетичних препаратів сприяє розвитку синтезу та створенню нових оригінальних лікарських засобів. Існує величезна кількість гетероциклічних систем, які вчені використовують у якості ядра перспективних субстанцій. Однією з таких систем є ядро 1,2,4-тріазолу. Існує велика кількість відомих субстанцій на основі цієї гетероциклічної системи, які використовуються як в фармації і ветеринарії, так і в інших галузях промисловості.

Не зважаючи на велику кількість публікації, що присвячені пошуку біологічно активних речовин серед похідних 1,2,4-тріазолу, майже не зустрічається відомостей відносно фармакологічної активності похідних 4-R-5-(тіофен-2-ілметил)-4Н-1,2,4-тріазолів.

Метою нашої роботи було дослідження фармакологічної (діуретичної, аналгетичної, актопротекторної, протитуберкульозної) активності похідних 4-R-5-(тіофен-2-ілметил)-4Н-1,2,4-тріазолів.

Матеріали та методи досліджень. Досліджувальні сполуки похідні 4-R-5-(тіофен-2-ілметил)-4Н-1,2,4-тріазолів синтезовані на кафедрі токсикологічної та неорганічної хімії Запорізького державного медичного університету. Було досліджено діуретичну активність (методом Є.Б. Берхіна), аналгетичну активність (методом «гаряча пластина»), актопротекторну активність (методом примусового плавання), протитуберкульозну активність (на прикладі штамів *M. Bovis).*

Результати та їх обговорення. В результаті досліджень знайдені речовини з досить високими показниками фармакологічної активності. Виявлені закономірності «будова – фармакологічна дія».

Висновки. Досліджено діуретичну, аналгетичну, актопротекторну, протитуберкульозну активність похідних 4-R-5-(тіофен-2-ілме-