

МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
НАЦІОНАЛЬНИЙ ФАРМАЦЕВТИЧНИЙ ФАКУЛЬТЕТ
факультет фармацевтичний
кафедра медичної хімії

КВАЛІФІКАЦІЙНА РОБОТА

на тему: «**ВИКОРИСТАННЯ МОЛЕКУЛЯРНОГО ДОКІНГУ З МЕТОЮ ОПТИМІЗАЦІЇ ПОШУКУ ПЕРСПЕКТИВНИХ НООТРОПІВВ РЯДУ БЕНЗИЛЗАМІЩЕНИХ ПОХІДНИХ 4-(АМІНОМЕТИЛ)-1-ПРОЛІДИН-2-ОНУ**»

Виконала: здобувачка вищої освіти групи Фс18(5,0д)-02 спеціальності 226 Фармація, промислова фармація освітньої програми Фармація

Інна ЄРЕСКОВА

Керівник: завідувачка кафедри медичної хімії, д.фарм.н., професор Ліна ПЕРЕХОДА

Рецензент: професор закладу вищої освіти кафедри фармакогнозії, д.фарм.н., професор Олег КОШОВИЙ

АНОТАЦІЯ

Метою роботи є пошук нових біологічно активних речовин ноотропної дії. Поставлене завдання досягається шляхом проведення докінгових досліджень до трьох ноотропних мішеней згенерованої бази з 10 сполук, основою яких є хімічна структура Небрацетама. Результати проведених докінгових досліджень свідчать, що всі сполуки бази мають афінитет до ноотропних біомішеней і є перспективними для пошуку серед них сполук, що будуть мати вплив на ЦНС. Виявлена найбільш перспективна сполука 3 для синтезу та експериментальної перевірки ноотропної активності.

Робота загальним об'ємом 43 сторінки, вона включає 3 розділи, висновки, 2 таблиці, 4 рисунки, 40 джерел літератури.

Ключові слова: докінг, піролідин-2-он, Небрацетам, ноотропна активність.

ANNOTATION

The aim of the work is to search for new biologically active substances with nootropic action. This task is achieved by conducting docking studies to three nootropic targets of the generated base of 10 compounds based on the chemical structure of Nebracetam. The results of the docking studies show that all compounds of the base have affinity to nootropic biotargets and are promising for the search for compounds that will have an impact on the CNS. The most promising compound 3 was found for synthesis and experimental verification of nootropic activity. The work consists of an introduction, 3 chapters, general conclusions, a list of references. It is set out on 43 pages, includes 2 tables, 4 pictures, 40 references.

Key words: docking, pyrrolidin-2-one, Nebracetam, nootropic activity

З М І С Т

	Стр.
ВСТУП	5
Розділ 1. ОГЛЯД АСОРТИМЕНТУ НООТРОПНИХ ЗАСОБІВ РІЗНОЇ ХІМІЧНОЇ БУДОВИ (Огляд літератури).	8
Висновки до розділу 1	22
Розділ 2. ТЕОРЕТИЧНЕ ОБГРУНТУВАННЯ ВИБОРУ ОБ'ЄКТІВ ТА МЕТОДІВ ДОСЛІДЖЕННЯ	23
2.1. Вибір об'єктів дослідження на основі ЛСП	22
2.2. Моделювання віртуальних структур шляхом модифікації хімічної структури Небрацетама	24
2.3. Тестування запланованих сполук на «лікоподібність»	29
Експериментальна частина	31
Висновки до розділу 2	32
Розділ 3. ДОКІНГОВІ ДОСЛІДЖЕННЯ ЗАПЛАНОВАНИХ СТРУКТУР ДО НООТРОПНИХ БІОМІШЕНЕЙ	33
Експериментальна частина	41
Висновки до розділу 3.	41
Загальні висновки	42
СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ	43
ДОДАТКИ	49

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ

БАР	Біологічно активні речовини
АФІ	Активний фармацевтичний інгредієнт
ВООЗ	Всесвітня Організація Охорони здоров'я
ЦНС	центральна нервова система
ЛСП	логіко-структурний підхід
ГАМК	гамма-аміномасляна кислота
ШКТ	шлунково кишковий тракт
ADME	всмоктування, розподіл, метаболізм та виведення
NMDAR	рецептор N-метил-d-аспартату

ВСТУП

Актуальність теми. Актуалізація нервової та психічної патології як однієї з провідних причин захворюваності, інвалідизації та смертності населення, вимагає від фармацевтичної та медичної галузей розвивати та впроваджувати у виробництво оригінальні ефективні і безпечні лікарські препарати нейротропного типу дії. Тому однією з задач фармацевтичної галузі України є пошук нових біологічно активних речовин, на основі яких можуть бути створені лікарські засоби нейротропної, зокрема, ноотропної дії. Очевидним є факт, що використання обчислювальних підходів *in silico* може сприяти оптимізації шляхів до успішної реалізації пошуку нових ноотропів, що є особливо цінним виходячи з актуальності та соціальної значущості поставлених цілей. *In silico* підходи можуть допомогти зменшити кількість лабораторних тварин в експериментальних дослідках на наявність ноотропної активності та мінімізувати ризики, пов'язані з поганим фармакокінетичним профілем та можливою токсичністю нових сполук.

У медичній практиці широко застосовуються ноотропні препарати групи рацетамів, в основі хімічної структури яких лежить пірролідиновий цикл, зокрема Небрацетам. Цей препарат показав високу активність, але поки що не введений у виробництво. Наразі він широко застосовується науковцями при спрямованому конструюванні нових біологічно активних молекул, що мають вплив на ЦНС. Його структура модифікується та на його основі створюються нові сполуки з заданими властивостями.

Мета дослідження. Доекспериментальне дослідження потенціалу нових сполук згенерованої бази на основі Небрацетаму з метою встановлення перспектив проведення фармакологічного вивчення їх ноотропної активності. *In silico* прогнозування ноотропної активності нових сполук згенерованої бази на основі Небрацетаму (4-(амінометил)-1-бензилпіролідін-2-ону) дасть можливість обґрунтування доцільності чи недоцільності синтезу

та проведення експериментального вивчення ноотропної активності цих сполук.

Завдання дослідження:

- Проаналізувати дані літературних джерел щодо існуючих ноотропів та обрати об'єкт модифікації з групи структурно подібних рацетамів;
- Згенерувати віртуальну базу з 10 сполук похідних Небрацетаму;
- Обрати метод *in silico* прогнозування та біомішені ноотропної активності;
- Провести докінгові дослідження сполук згенерованої бази до ноотропних біомішеней;
- Проаналізувати результати та обрати перспективні сполуки для проведення біологічних випробувань на наявність ноотропної активності в дослідах *in vivo*.

Об'єкт дослідження. Згенерована база з 10 сполук похідних 4-(амінометил)-1-бензилпіролідін-2-ону.

Предмет дослідження. *Online* прогноз ноотропної активності похідних 4-(амінометил)-1-бензилпіролідін-2-ону.

Методи дослідження. Логіко структурний підхід, докінгові дослідження.

Практичне значення отриманих результатів. Доведено, що всі 10 досліджуваних сполук похідних 4-(амінометил)-1-бензилпіролідін-2-ону є перспективними для пошуку на їх основі АФІ ноотропної активності. Виявлена найбільш перспективна для синтезу та проведення експериментальних досліджень ноотропної активності сполука 4-(амінометил)-1-2-метилфенілпіролідін-2-он.

Апробація результатів дослідження і публікації. Результати роботи були представлені у вигляді усної доповіді на засіданні студентського наукового товариства кафедри медичної хімії в рамках XXIX Міжнародної науково-практичної конференції молодих вчених та студентів «Актуальні

питання створення нових лікарських засобів» (19-21 квітня 2023 року, НФаУ, м. Харків). Результати конференцій висвітлені в тезах:

Використання молекулярного докінгу з метою оптимізації пошуку ноотропів / Єрескова І.В., Віслоус О.О., Сич І.А.; Н. к.: Перехода Л.О.// Актуальні питання створення нових лікарських засобів: матеріали ХХІХ міжнародної науково-практичної конференції молодих вчених та студентів (19-21 квітня 2023 р., м. Харків). – Харків: НФаУ, 2023. – 90 с.

Структура та обсяг кваліфікаційної роботи. Кваліфікаційна робота включає вступну частину, огляд даних наукової та патентної літератури, два експериментальних розділи, загальні висновки, перелік використаних літературних джерел. Робота викладена на 42 сторінках, включає 2 таблиці, 4 рисунки, 39 джерел літератури.

РОЗДІЛ I

ОГЛЯД АСОРТИМЕНТУ НООТРОПНИХ ЗАСОБІВ РІЗНОЇ ХІМІЧНОЇ БУДОВИ (Огляд літератури)

Ноотропні засоби – це лікарські препарати, які покращують мислення, пам'ять, здатність до навчання, стимулюють вищу інтегративну діяльність мозку. Препарати покращують пам'ять і розумову діяльність, полегшують навчання, підвищують стійкість мозку до гіпоксії та дії токсичних речовин, покращують мовні функції, зменшують запаморочення, головний біль, сонливість та апатію. На нервову діяльність у здорових людей ці препарати не мають впливу[1].

Ноотропи – єдина група нейротропних засобів, що з успіхом застосовуються як з метою фармакотерапії, так і фармакопрофілактики. На відміну від інших засобів, що спочатку створювалися та застосовуються з метою лікування окремої нозології, ідеологія створення та застосування ноотропів спрямована, перш за все, на регуляцію природних метаболічних процесів у центральній нервовій системі, їх нормалізацію в умовах впливу того чи іншого патогенного фактора, у тому числі стресу, а також при старінні, коли вікові зміни діяльності мозку створюють основу для подальшого розвитку певного захворювання.

За характером дії ноотропні засоби відрізняються від психостимуляторів рядом ознак: ефекти ноотропних препаратів проявляються тільки при тривалому застосуванні і не супроводжуються підвищенням фізичної працездатності, не впливають на емоційну сферу, не підвищують настрій. Вони не надають вираженої психостимулюючої або седативної дії, не викликають специфічних змін у біоелектричній активності мозку. Разом з тим, вони, в тій чи іншій мірі, стимулюють передачу збудження в центральних нейронах, полегшують передачу інформації між півкулями головного мозку і різними його відділами, відповідальними за окремі

складові пізнавальних функцій. Ноотропні препарати покращують енергетичні процеси і кровопостачання мозку, підвищують його стійкість до гіпоксії. Найбільш важливими проявами дії ноотропних засобів є активація інтелектуальних і мнестичних функцій, антигіпоксична активність. Здатність покращувати когнітивні функції дала підставу позначати препарати ноотропи як "стимулятори пізнання"[2].

Ноотропні засоби знайшли широке застосування при патологічних станах, що зумовлені та супроводжуються порушенням судинного тону та процесів обміну в ЦНС: інсульті (період реабілітації), розумовій відсталості у дітей, травмах черепа, епілепсії, старечому слабоумстві, атеросклерозі, гіпертонічній хворобі, лікуванні абстинентного синдрому при алкоголізмі, наркоманії, неврозах, нервових розладах, ішемії мозку, хворобі Мен'єра, астенії. Завдяки своїм властивостям ноотропні засоби стали широко використовуватися в різних областях медицини, у тому числі в геріатричній і педіатричній практиці.

Лікарські препарати ноотропної дії призначають дітям з метою лікування таких станів як нервовий тік (стан, коли скорочуються м'язи обличчя людини в незалежності від її волі); енурез (нетримання сечі, причиною якого, в більшості випадків, є невроз); заїкання (поширене порушення мови). Ноотропи рекомендуються і людям похилого віку, які мають проблеми з нічним відпочинком[3].

Застосування ноотропних препаратів залишається суперечливою темою, оскільки їх продаж і прийом суттєво відрізняються в різних країнах. Наприклад, компетентні державні органи США розглядають деякі ноотропи як харчові добавки, які не підлягають суворому регулюванню. Але в той же час, певні ноотропні препарати (Модафініл і Метилфенідат), що відпускаються за рецептом, схвалені Управлінням з санітарного нагляду за якістю харчових продуктів і медикаментів США (FDA) і застосовуються для лікування синдрому дефіциту уваги з гіперактивністю та хвороби Альцгеймера[4].

Існують також незатверджені ноотропи – це медикаменти, які не використовуються в США, хоча деякі з них і дозволені в інших країнах.

До незатверджених, тобто, заборонених у Сполучених Штатах Америки ноотропних препаратів відносять: Вінпоцетин; Хуперзін, Сульбутіамін та Фенібут [5]. Також не можна виготовляти та продавати медикаменти, до складу яких входять такі діючі речовини як Вінпоцетин, Октодрін; Фенібут; препарати групи рацетамів (Пірацетам, Анірацетам, Оксірацетам, Омберацетам (Ноопепт), Фенілпірацетам (Фенотропіл), Прамірацетам (Ноотропіл)) та інші. Заборона пояснюється тим, що перераховані вище лікарські засоби та діючі речовини можуть викликати звикання. Окрім того, ноотропи надають серйозні побічні ефекти. Через їх прийом може виникати підвищена нервозність, безсоння, відчуття тривоги та інші негативні стани.

В Австралії заборонені такі ноотропні препарати як Модафініл і Метилфенідат, оскільки вони можуть викликати залежність.

Державна служба України з лікарських засобів і контролю за наркотиками не бачить небезпеки у використанні ноотропів. Наразі вони не заборонені до використання і їх можна придбати в будь-якій аптеці. Наприклад, Фенібут, українці широко використовують починаючи з 60-х років 20 століття. Він входить до складу таких, загально відомих, препаратів як Біфрен; Максібрен, Нообут ІС; Ноофен; Ноотрофен[6].

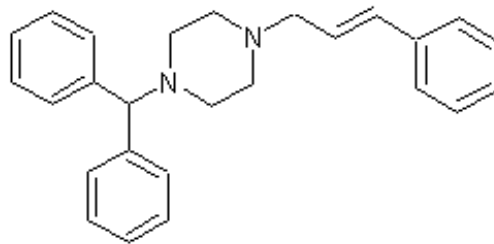
Асортимент фармацевтичного ринку ноотропних засобів України наразі нараховує загальну кількість торгівельних назв – 47, з них міжнародних непатентованих назв – 14. Вітчизняними виробниками представлені 65 % асортименту фармацевтичного ринку ноотропних засобів України, закордонними – 35 %. Всі ноотропи виробництва України мають у своєму складі виключно синтетичні активні фармацевтичні інгредієнти. Серед препаратів даної групи іноземного виробництва існують препарати, які містять рослинний компонент гінкго білоба. Лідерами серед іноземних виробників є Індія (21,7 %), Німеччина (12,7 %), Польща (10,8 %) та Іспанія (9,1 %). Препарати досліджуваної групи представлені у 9 лікарських формах,

серед яких переважають таблетки (61 %), розчини (17 %) і капсули (11 %). Частка монокомпонентних ноотропних лікарських засобів складає 95%, решта 5% – комбіновані препарати. Серед них монопрепарати синтетичного походження займають 87 % ринку, природного походження – лише 13 [7].

Класифікація ноотропних лікарських засобів

- 1. *Похідні дифенілпіперазину: Цинаризин*

Цинаризин (Cinnarizinum)



(E)-1- (дифенілметил)- 4-(3-фенілпроп-2- еніл) піперазин

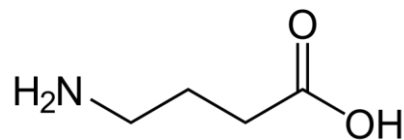
Цинаризин синтетичний препарат, що є похідним дифенілпіперазину та належить до групи блокаторів кальцієвих каналів з переважною дією на судини головного мозку [8]. Він є діючою речовиною таких препаратів як Стугерон, Евризам, Фезам. Антігістамінові та антидопамінергічні властивості цинаризину сприяють розвитку депресії, сонливості, підсилюють негативну дію алкоголю. Цинаризин має антихолінергічну активність та застосовується при різних порушеннях мозкового кровообігу, а саме: енцефалопатії, деменції, церебральному атеросклерозі, ішемічному інсульті, відновному періоді після інсультів та черепно-мозкових травм; при симптомах лабіринтних розладів із симптомами шуму у вухах, запаморочення, ністагму, нудоти та блювоти; для профілактики мігрені; для лікування та профілактики порушень периферичного кровообігу; для профілактики морської та авіаційної хвороби [20].

- 2. *Препарати нейроамінокислот.*

- 2.1. *Похідні ГАМК*: нікотиноїл гамма-аміномасляна кислота (Пікамілон), амінофенілмасляна кислота (Фенібут).

Гамма-аміномасляна кислота (ГАМК) використовується як лікарський засіб під назвою Аміналон, переважно, у геріатричній практиці і при лікуванні дітей з розумовою відсталістю. Ефект цього лікарського засобу розвивається повільно, тому зазвичай потрібен відносно тривалий курс його застосування [9].

Гамма-аміномасляна кислота (ГАМК)

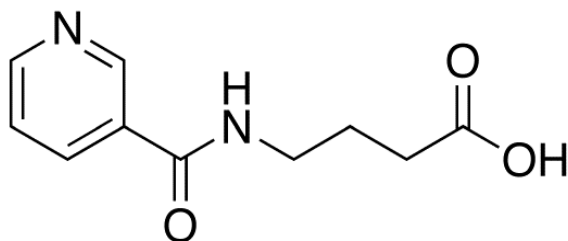


γ-Аміномасляна кислота

Незважаючи на появу нових ноотропних препаратів, що дають у ряді випадків, більш виражений ефект, Аміналон досі не втратив лікувального значення.

Нікотиноїл гамма-аміномасляна кислота за хімічною будовою може розглядатися як молекула, що одночасно містить ГАМК і нікотинову кислоту.

Пікамілон (*Picamilonum*)



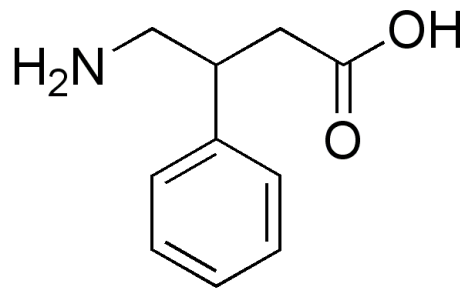
Нікотиноїл гамма-аміномасляна кислота

Пікамілон застосовують переважно для лікування дорослих, самостійно або в комплексній терапії як ноотропний і судинний засіб при порушеннях мозкового кровообігу легкої та середньої важкості, вегетосудинній дистонії, станах тривоги, страху, підвищеній дратівливості, абстиненції у хворих на

алкоголізм, а також для підвищення стійкості до фізичних і розумових навантажень[10].

Фенібут відноситься до ноотропів, що мають анксиолітичну активність. За хімічною структурою його можна розглядати як похідне ГАМК, в структуру якого введена неполярна фенільна група. Ця структурна модифікація молекули проведена з метою підвищення ліпофільності, що, в свою чергу, повинно сприяти полегшенню подолання гематоенцефалічного бар'єру. Ця властивість дуже важлива для препаратів, що повинні чинити вплив на ЦНС.

Фенібут (Phenybut)



γ -Аміно- β -феніломаєляна кислота

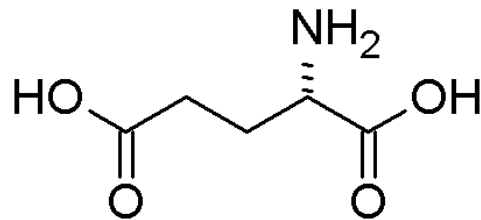
Фенібут застосовують при неспокої, тривозі, страху, безсонні, з метою профілактики захитування. Дітям призначають при заїканні. [11].

- 2.2. *Похідні глутамінової кислоти*: глутамінова кислота.

Кислота глутамінова - моноамінодикарбонова амінокислота. За хімічними властивостями є аліфатичною α -амінокислотою. За карбоксильною групою може відбуватися декарбоксілювання під дією ферменту глутаматдекарбоксилази унаслідок чого утворюється γ -аміномаєляна кислота. Для кислоти глутамінової характерні реакції дезамінування та переамінування, внаслідок яких утворюються бурштинова та α -кетоглутарова кислоти. Остання відіграє важливу роль у забезпеченні

реакції циклу трикарбонних кислот та в обміні протеїногенних амінокислот.

Кислота глутамінова



α -Аміноглутарова кислота

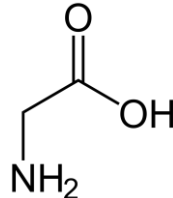
Кальцієві та магнієві солі кислоти глутамінової входять до лікарських препаратів (Кальцію глутамінат), які застосовують при психічних захворюваннях[12]. У педіатрії препарати з кислотою глутаміновою як активною діючою речовиною використовують при затримці психічного розвитку різної етіології, церебральних паралічах, при поліомієлітах у гострий період.

• 2.3. Гліцин і його похідні: гліцин, циклопролілгліцин (Ноопепт)

Гліцин – найпростіша аліфатична амінокислота, натуральний трансмітер у ЦНС, єдина амінокислота, що не має оптичних ізомерів. Ця амінокислота стимулює механізми гальмування в головному і спинному мозку. Грає роль в обміні багатьох біологічно активних речовин у ЦНС і метаболізмі вітаміну PP. Гліцин нормалізує та активує процеси захисного гальмування у центральній нервовій системі, зменшує психоемоційну напругу, підвищує розумову працездатність. Має деякі ноотропні властивості, покращує пам'ять і асоціативні процеси. Гліцин в ЦНС взаємодіє з NMDA-рецептором. Він покращує настрій, підвищує працездатність, нормалізує сон. Гліцин виявляє седативну (заспокійливу), м'яку транквілізуючу (протитривожну) і слабку антидепресивну дію, зменшує почуття тривоги, страху, психоемоційної напруги, посилює дію протисудомних препаратів, антидепресантів,

антипсихотиків. Гліцин включений до ряду терапевтичних препаратів лікування абстиненції, як допоміжний препарат, що надає слабо виражену седативну і транквілізуючу дію[13].

Гліцин (Glycine)



Амінооцтова або аміноетанова кислота

Широко використовуються не тільки препарати гліцину, дієтичні добавки з гліцином, а також і комбіновані препарати гліцину: Наприклад, комплексний препарат Елтацін містить гліцин, глютамінову кислоту та цистин. Приймають препарат сублінгвально як антиоксидантний засіб, що нормалізує окиснювально-відновні процеси і використання кисню в тканинах. Він підвищує скоротливу здатність міокарда і толерантність організму до фізичних навантажень, покращує якість життя хворих із серцевою недостатністю.

Широко використовується в медицині комплексний препарат Семак, який містить сім амінокислот, що входять в молекулу адренкортикотропного гормону. Семак не має адренкортикотропної активності, але надає активуючу (ноотропну, адаптогенну) дію на ЦНС. Застосовується при судинних порушеннях головного мозку, після перенесеної мозкової травми та нейрохірургічних втручань, при астеничних розладах різного генезу, з метою підвищення адаптації до екстремальних станів, при невритах. Руйнується в ШКТ, тому приймається інтраназально методом закапування [14].

- 3. Вітаміни.

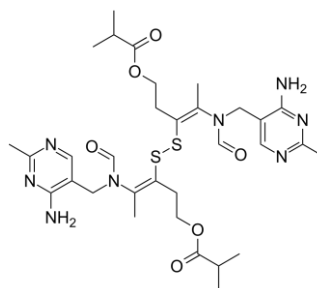
- 3.1. *Похідні вітамінів групи В*

Похідні вітамінів групи В – це ноотропи, отримані з вітамінів групи В. Вони впливають на рівень глутамату, холіну та дофаміну в мозку, і це робить їх корисними для лікування дегенеративних когнітивних розладів, лікування фізичної та психічної втоми, а також для поліпшення збереження пам'яті.

Похідні тіаміну: сульбутіамін (Енеріон)

Енеріон – синтезована оригінальна молекула, яка відрізняється від тіаміну наявністю додаткового дисульфідного зв'язку, ліпофільного естеру та відкритого тiazольного циклу. Завдяки цим структурним особливостям Енеріон добре розчиняється у ліпідах, що зумовлює швидке всмоктування його з шлунково-кишкового тракту та проникнення крізь гемато-енцефалічний бар'єр. Енеріон, на відміну від тіаміну, має специфічну нейротропність і накопичується у клітинах ретикулярної формації, гіпокампа та в зубчастій звивині, а також у клітинах волокон Пуркін'є та клубочках зернистого шару кори мозочка.

Енеріон

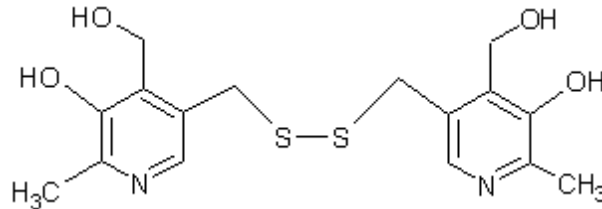


Застосування Енеріону покращує координацію рухів, уважність, здатність запам'ятовувати (за результатами тестів на здатність до навчання у тварин), збільшує резистентність до виникнення м'язової астенії та покращує резистентність кори головного мозку до гіпоксії.

Похідні піридоксину: Піритинол (Енцефабол)

За хімічною будовою представляю собою дисульфід піридоксину (вітаміну В₆), тобто дві молекули піридоксину, що з'єднані між собою дисульфідним містком.

Піритинол (Pyritinolum)



3,3–(дитіодиметилен) біс[5-гідроксі-6-метил-4-піридин метанол]

Піритинол (Енцефабол) відпускається за рецептами у багатьох країнах (з початку 70-х років минулого століття) і широко використовується для лікування когнітивних розладів та порушень здатності до навчання у дітей [13]. Покращення здатності та готовності до навчання та розумової діяльності було продемонстровано добровольцями при тривалому застосуванні Піритинолу на фоні гіпоксії [14].

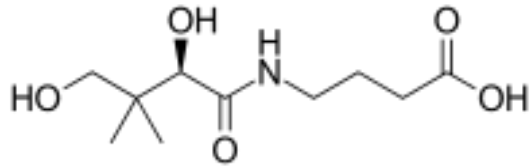
- *3.2. Похідні інших вітамінів*

Похідні пантотенової кислоти: гопантенова кислота (Пантогам), мемантін.

За хімічною структурою пантогам можна розглядати як молекулу пантотенової кислоти (В5), що включає залишок ГАМК.

За хімічною будовою гопантенат кальція можна розглядати як змінену молекулу пантотенової кислоти, що містить залишок ГАМК замість фрагменту аланіну.

Пантогам

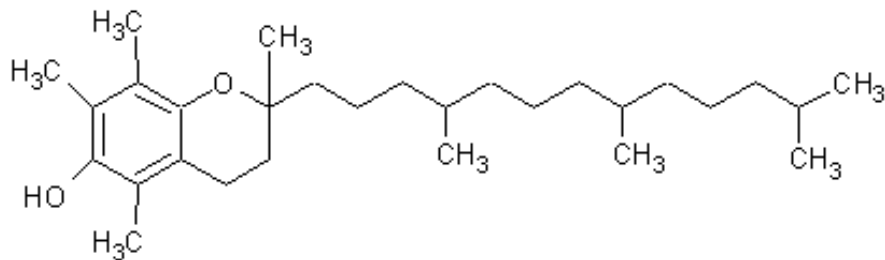


(R)-4-(2,4-дигідрокси-3,3-диметил-1-оксобутил) амінобутанова кислота

Токоферолу ацетат за хімічною будовою є складним етером ацетатної кислоти та альфа-токоферолу. Його біологічна роль в організмі людини полягає в блокуванні процесу окиснення поліненасичених жирних кислот, уповільненні перекисного окислення ліпідів та захисті ендogenous речовин від окиснення [15].

Токоферолу ацетат (Tocopheroli acetas)

(Вітамін E)

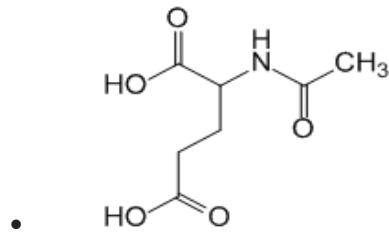
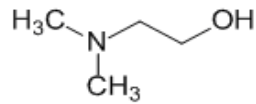


2,5,7,8-Тетраметил-2-(4',8',12'-триметилтридецил)хроман-6-іл ацетат

- 4 Препарати, що містять диметиламіноетанол: деанол ацеглюмат (Нооклерін)

Деанолу ацеглюмат сприяє загальній активізації, підвищенню інтересу до життя і спілкування, підвищенню концентрації уваги. Він є вельми ефективним при лікуванні депресивних станів в рамках шизофренії та інтелектуального виснаження, при нервових розладах, астеничних станах, особливо в геронтологічній практиці.

Деанолу ацеглюмат (Deanoli aceglumatis)



N-ацетилглутамат 2- (диметиламіно) етанол (1: 1)

Використання препарату в педіатричній практиці покращує концентрацію уваги, полегшує запам'ятовування і процес навчання дітей [16-17].

• 5. *Препарати групи рацетамів*

Однією з поширених груп ноотропів, які використовуються в медичній практиці, є препарати на основі п'ятичленного азаетероциклу пірролідону, що мають назву «рацетами».

Основним і найбільш поширеним представником групи рацетамів є Пірацетам [18]. Наразі синтезовано цілий ряд його безпосередніх аналогів і гомологів, але пірацетам надалі залишається основним класичним представником, тобто «золотим стандартом» цієї групи ноотропів. Представниками групи рацетамів є також Леветірацетам, Пірацетам, Анірацетам, Етирацетам, Фенілпірацетам, Оксирацетам, Селетрацетам, Дупрацетам. Наразі препарати Пірацетаму та його комбінацій складають більше половини обсягу ринку ноотропів в грошовому вираженні (відповідно даним системи дослідження ринку «Фармстандарт» компанії «МОРІОН»).

Пірацетам забезпечує захист тканин мозку від нестачі кисню — гіпоксії, стимулюючи альтернативні шляхи підтримки нормального рівня енергетичного обміну; сприяє нейтралізації токсичних речовин, що утворюються в умовах дефіциту кисню в мозку, – вільних радикалів, що надають шкідливий вплив на нейрони і зумовлюють їх дегенерацію і

загибель (саме цей механізм відіграє важливу роль у розвитку хвороби Паркінсона та хвороби Альцгеймера).

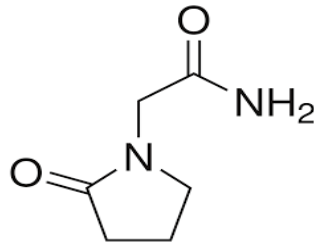
Пірацетам має нейропротекторний ефект; має стимулюючу дію на процеси біосинтезу білка в нервових клітинах, підвищує якість цих процесів; нормалізує порушення при старінні, стресі та різних захворюваннях мозку співвідношення нейромедіаторів у різних ділянках ЦНС, синхронізує діяльність різних відділів мозку; покращує кровотік у судинах мозку за рахунок зменшення судинного спазму, ослаблення процесів утворення тромбів, зниження в'язкості крові.

Важлива перевага Пірацетаму – відсутність зв'язування з білками крові та утворення метаболітів, що робить його застосування більш прогнозованим та суттєво знижує ризик розвитку можливих побічних ефектів. Важливу роль грає можливість комбінування Пірацетаму з різними лікарськими засобами як нейротропного, так і соматичного типу дії.

У клінічній практиці у Пірацетаму було виявлено цілу низку позитивних ефектів, а саме: покращення пам'яті, уваги, здатності до навчання; активізацію розумової та фізичної працездатності; усунення запаморочення, дзвону у вухах; стабілізацію психоемоційного статусу; нормалізацію настрою; і як наслідок – підвищення інтересу до життя та соціальної активності [19].

Пірацетам застосовується при хронічних порушеннях мозкового кровообігу, нейроциркуляторній дистонії, неврозах (особливо з явищами фізичної та психічної астенії), хронічному стресі, а також відмічених у похилому віці порушеннях вищих психічних функцій. Слід наголосити на необхідності тривалого (не менше 3-4 тижнів) прийому Пірацетаму для досягнення вираженого ноотропного ефекту.

Пірацетам(Piracetamum)



2-оксо-1-піролідін ацетамід

Механізмів впливу Пірацетаму на центральну нервову систему, ймовірно, декілька: зміна швидкості поширення збудження у головному мозку; посилення метаболічних процесів у нервових клітинах; поліпшення мікроциркуляції шляхом впливу на реологічні характеристики крові, при цьому його судинорозширювальна дія відсутня. Пірацетам покращує зв'язки між півкулями головного мозку і синаптичну провідність у неокортикальних структурах. Пірацетам пригнічує агрегацію тромбоцитів і відновлює еластичність мембрани еритроцитів, зменшує адгезію еритроцитів, чинить протекторну та відновлювальну дії при порушенні функції головного мозку внаслідок гіпоксії та інтоксикації, електроконвульсивної терапії. Пірацетам знижує вираженість і тривалість вестибулярного ністагму, в якості монотерапії ефективний при лікуванні кортикальної міоклонії [20].

Пірацетам добре всмоктується з травного тракту при пероральному прийомі, і за 40 хвилин досягає максимальної концентрації в крові та проникає в різні органи і тканини, у тому числі в тканини мозку, де чинить позитивний вплив на обмінні процеси і кровообіг. Стимулює окислювально-відновні процеси, посилює утилізацію глюкози, покращує регіонарний кровоток в ішемізованих ділянках мозку [21]. Пірацетам практично не метаболізується, виводиться нирками. Поліпшення енергетичних процесів під впливом Пірацетаму призводить до підвищення стійкості тканин мозку при гіпоксії і токсичних впливах [22].

Висновки до розділу 1

- Проаналізовані хімічна структура, механізм дії, властивості, переваги та недоліки основних представників ноотропних препаратів;
- На основі проведеного аналізу теоретично обґрунтовані доцільність та продовження пошуку нових препаратів ноотропної дії серед похідних піролідону.

ТЕОРЕТИЧНЕ ОБГРУНТУВАННЯ ВИБОРУ ОБ'ЄКТІВ ТА МЕТОДІВ ДОСЛІДЖЕННЯ

2.1 Вибір об'єктів дослідження на основі ЛСП

Логіко-структурний підхід – один із прогресивних шляхів пошуку нових АФІ, що передбачає абстрактне мислення, тобто створення теорії хімічних основ фізіологічної активності та використання її для направленої синтезу лікарських речовин. Він базується на накопиченні і систематизації емпіричних даних про зв'язок хімічної будови і біологічної активності речовин. Створення нових лікарських засобів - це завжди трудомісткий і тривалий процес, який потребує значних фінансових витрат. В ньому беруть участь представники багатьох професій: хіміки, фармацевти, фармакологи, токсикологи, лікарі-клініцисти, біологи та ін.. Дослідження не завжди успішні (можна синтезувати сотні тисяч сполук і тільки одна з них стане лікарським засобом). Наразі існує багато теорій пошуку нових ліків [23].

Основні напрямки пошуку нових лікарських засобів:

- Емпіричне вивчення, або метод «проб і помилок» (скринінг) (відкриття пеніцилінів, сульфаніламідних препаратів)
- Виявлення нових властивостей у лікарських засобів шляхом спостереження за їх дією на різні системи (відкриття антитромботичної активності аспірину)
- Модифікація структур вже існуючих лікарських засобів (прокаїн-прокаїнамід, циметидин – ранітидин)
- Цілеспрямований синтез нових структур з наперед заданими властивостями та передбачуваною активністю (антигіпертензивний засіб - лозартан, препарат для лікування глаукоми - дорзоламід, препарат для лікування хвороби Альцгеймера – донепезіл).

Класична схема створення ліків передбачає традиційний підхід, тобто метод проб і помилок. Хіміки-органіки синтезують різноманітні сполуки і

передають їх на тестування біологічної активності. Активність хімічних сполук відкривають, як правило, за аналогією з природними препаратами або шляхом перебору, іноді випадково. За допомогою такого емпіричного методу знаходили і нині знаходять біологічно активні структури, які потім стають ліками. Наразі вже синтезовано близько 20 млн. сполук. Але з усього цього різноманіття подальше застосування в клінічній практиці знайшла тільки одна десятитисячна частина.

В наш час принципово змінився підхід до пошуку нових ліків. Спрямовану розробку нових лікарських препаратів з наперед заданими властивостями називають драг-дизайном (drug - ліки, design - проектування, конструювання). Напрямок пошуку БАР, який виник на стику органічної хімії, геноміки, протеоміки, біохімії, молекулярної біології, медицини, фармакології, біохімії та комп'ютерного моделювання отримав назву «раціональний драг-дизайн».

Наразі процес розробки лікарських засобів об'єднує експериментальні синтетичні та фармакологічні методи з підходами *in silico*. Постійне вдосконалення цього процесу зумовлено його міждисциплінарністю, тобто можливістю крім залучення удосконаленої методології органічного синтезу також використовувати новітні досягнення в суміжних науках.

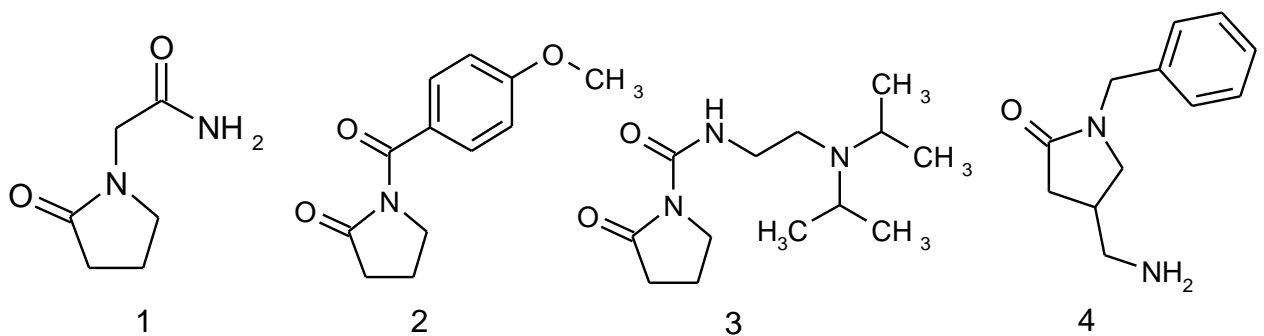
Основні переваги використання *in silico* технологій в драг-дизайні – це скорочення часу випуску нових ліків на ринок і зниження вартості розробки. «*In silico*» – термін, що означає створення комп'ютерних моделей експериментів, що відбуваються у природі чи в лабораторних умовах. Отримані моделі *in silico* замінюють експерименти на лабораторних тваринах. Наразі синтезуються тільки ті сполуки, що є перспективними за даними *in silico* досліджень [24].

На стадії планування кваліфікаційної роботи нами проаналізований сучасний асортимент існуючих препаратів ноотропної дії відповідно до хімічної будови. Однією з перспективних груп психоактивних ноотропних

засобів, що виявляють здатність чинити стрес-протекторну дію при різних стресорних впливах, є рацетами.

2.2. Моделювання віртуальних структур шляхом модифікації Небрацетама.

В основі хімічної структури відомих ноотропних лікарських засобів групи рацетамів таких як Пірацетам (1), Анірацетам (2), Прамірацетам (3) лежить піролідіновий цикл [25].



Інформація про застосування Пірацетаму(1) при різних порушеннях нервової системи міститься в доказовій базі даних Кокрана. Пірацетам включений до Британського національного формуляра, а загальний принцип формулярної системи – використання ліків з доведеною ефективністю їх дії при певному патологічному процесі [26].

Небрацетам (4) є амінометильним похідним піролідінону, що має в своїй структурі бензильний замісник та амінометильну групу. Він був вперше синтезований в Німеччині в 1980-х роках, виготовлявся компанією Boehringer Ingelheim. Небрацетам є агоністом М1-мускаринових рецепторів, полегшує гангліонарну мускаринову передачу шляхом впливу на пресинаптичні ділянки.

Небрацетам досліджувався як препарат, що покращує когнітивні функції, але більшість досліджень проводилася тільки на лабораторних тваринах. Було показано, що у дозі 10, 20 мг/кг він захищає нейрони у крис

лінії Вістар вагою 200-250 г, які зазнають впливу низького рівня кисню та низького рівня цукру в крові на скополаміновій моделі. Небрацетам також захищає від токсичності глутамату, імовірно, шляхом модуляції надходження кальцію, на тваринних моделях хвороби Альцгеймера

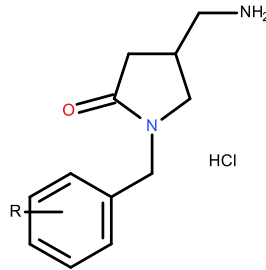
Небрацетам покращував пам'ять у дозозалежний спосіб. Він також захищав від загибелі нейрони на щурячій моделі інсульту, спричиненої ішемією (нестачею кисню). Сполука також була протестована як можливий антидепресант, імовірно тому, що її механізм дії (зменшення дофамінергічного та серотонінергічного поглинання) подібний до інших загально вживаних антидепресантів. Тільки деякі дослідження Небрацетаму як можливого антидепресанту були проведені за участю людей на волонтерах-добровольцях[27]. Одержані результати показали, що разова доза Небрацетаму змінює мозкові хвилі у здорових добровольців, у яких спостерігалось підвищення альфа-активності та пов'язане з цим зниження повільної активності та швидкої активності у лобовій корі головного мозку. Ці результати свідчать про те, що Небрацетам може покращувати лінгвістичне навчання та обробку пам'яті. Дослідження у пацієнтів з деменцією показало, що значне клінічне покращення відбулося через 8 тижнів. Однак інші дослідження не підтвердили цей висновок.

Нами обрано Небрацетам як об'єкт дослідження та запланована його хімічна модифікація шляхом введення замісників різної природи. Проведення досліджень *in silico* дозволить оцінити вплив різних замісників на прояв ноотропної активності та оптимізувати пошук нових ефективних сполук в цьому ряду похідних. На перспективність Небрацетаму як обраного об'єкта дослідження додатково вказує те, що як базова структура він має невелику молекулярну масу та значний синтетичний потенціал.

Загально відомо, що прогноз вірогідних гіпотетичних структур є доцільним, якщо, по перше, вихідні реагенти, розчинники, каталізатори є доступними, схеми синтезу базових структур вже розроблені та, по друге, існує теоретична ймовірність синтезувати заплановані структури з

достатніми виходами цільових сполук. У разі виявлення перспективності запланованих сполук, при проведенні їх синтезу передбачається можливість введення в структуру замісників в різні положення фенільного кільця вже на стадії формування циклу.

Заплановані структури представлені на Рис.2.1.



R= H (**1**), 3-CH₃(**2**), 2-CH₃(**3**), 4-C₂H₅(**4**),

4-і C₃H₇(**5**), 4-OCH₃(**6**), 4-Cl(**7**),

3-Cl(**8**), 3-Br(**9**), 2-Cl(**10**)

Рис.2.1. Згенерована база похідних Небрацетаму

Метою наступної модифікації структури Небрацетаму було введення структурних замісників, здатних позитивно впливати на підвищення ліпофільності, що дасть можливість конструювати більш біодоступні сполуки даного ряду.

Ліпофільність, як один із чинників, що визначає розподіл в організмі молекул біологічно активних речовин, є важливою характеристикою нерозчинних у воді речовин. Зростання ліпофільності корелює з підвищенням біологічної активності, зниженням водорозчинності, підвищенням швидкості проникнення через шкіру, збільшенням міри зв'язування з білками плазми, прискоренням настання піку активності і, у деяких випадках, скороченням тривалості дії [28].

Експериментальне значення коефіцієнта ліпофільності найчастіше визначається за допомогою стандартної бінарної системи *n*-октанол - вода.

Hansch вибрав *n*-октанол як стандартний розчинник для виміру $\log P$ завдяки його формальній схожості з ліпідами: довгий алкільний ланцюг і функціональна група, що має як протондонорні, так і акцепторні властивості [29]. Як відомо, існує тісний взаємозв'язок між ліпофільністю і поєднанням лікарських речовин із білками плазми крові. При цьому зв'язування речовин із білками плазми, збільшується із зростанням їх ліпофільності [30]. Загально відомо також [31], що один з принципів стратегії створення препаратів, мішені дії яких знаходяться в ЦНС, полягає в тому, що БАР повинна мати ліпофільність, що є достатньою для проникнення в нервову тканину, а потім перетворюватися *in situ* в більш гідрофільну молекулу, що не дозволяє лікарському засобу елімінувати в системний кровообіг.

Співвідношення розчинності речовини в органічному і водному шарах має назву парціального коефіцієнта (P). Цей коефіцієнт характеризує спорідненість молекули до ліпідної фази в порівнянні з водною і є кількісною характеристикою ліпофільності [32]. Після того, як Hansch виявив кореляцію між біологічною активністю речовини і константою його розподілу в системі *n*-октанол-вода ($P_{o/w}$), значення $\log P_{o/w}$ стали використовувати як параметр ліпофільності. Вибір *n*-октанолу, як фази порівняння, заснований на тому, що баланс полярних і неполярних фрагментів у молекулі октанолу щонайкраще імітує ліпофільні властивості ліпідів і протеїнів у клітинах і тканинах тварин і рослин [33]. Параметри ліпофільності характеризують перенос речовини через межу розділу фаз і використовуються для опису розподілення речовини в ліпідних шарах біомембран, опису зв'язування розчинених речовин із біомакромолекулами та оцінки біодоступності ксенобіотиків [34]. Наразі накопичено багато відомостей про залежність дії лікарських речовин від їх хімічної структури. Враховуючи цю залежність, можна синтезувати лікарські речовини з певними фармакологічними властивостями.

Фармакокінетика і фармакодинаміка лікарських речовин залежить також від їх фізико-хімічних властивостей: ліпофільності, гідрофільності,

полярності, ступеня іонізації тощо [35]. Величина $\log P$ між -1 і +5 є оптимальною для речовин, призначених для перорального вживання: якщо величина менша -1, то речовина буде погано всмоктуватися з кишечника; при $\log P > 5$ – сполука буде мати значну ліпофільність і буде здатна надовго затримуватися в ліпідних шарах, що також утруднить її абсорбцію [36].

- 2.3 Тестування запланованих сполук на «лікоподібність»

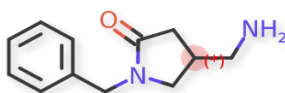
Для оцінки фармакологічного потенціалу синтезованих сполук нами здійснено прогноз їх біодоступності з використанням правил П'яти Ліпінського та Вебера. Згідно правила П'яти Ліпінського [37] біодоступними є сполуки, які відповідають наступним критеріям:

- $\log P < 5$;
- молекулярна маса < 500 ;
- кількість акцепторів водневого зв'язку < 10 ;
- кількість донорів водневого зв'язку < 5 .

Результати розрахунків критеріїв лікоподібності (тестування на відповідність Правилам П'яти Ліпінського) досліджуваної сполуки з використанням програми ACD/Labs Percepta Platform - PhysChem Module представлені в таблиці 2.1

Таблиця 2.1.

Критерії лікоподібності досліджуваної сполуки,
розраховані з використанням програми ACD/LABS



2D структура

(+/-)-4-(Амінометил)-1-бензил-2-піролідинон

<u>ACD/LogP</u> (коефіцієнт розподілу)	0.39
#H bond acceptors (кількість акцепторів водневого зв'язку)	3
#H bond donors: (кількість донорів водневого зв'язку)	2
#Freely Rotating Bonds: (кількість зв'язків, здатних до вільного обертання)	3
Молекулярна маса	204
Polar Surface Area: (площа полярної поверхні молекули TPSA)	46 Å ²

Одержані результати дозволяють зробити припущення, що досліджувана сполука та 10 сполук згенерованої бази повністю відповідають критеріям лікоподібності, що свідчить про їх потенційну пероральну біодоступність. Правила Ліпінського доповнюють правила Вебера (*Veber*) [38]. Згідно з ними біодоступні сполуки повинні мати наступні властивості:

- кількість зв'язків, здатних до вільного обертання, ≤ 10 (оптимально < 7);
- площа полярної поверхні молекули TPSA $\leq 140\text{Å}^2$;
- сумарна кількість донорів і акцепторів водневого зв'язку ≤ 12 .

У правилі Вебера молекулярна маса не враховується. Стверджується, що у випадку, якщо молекула відповідає вищезазначеним вимогам, величина молекулярної маси не має критичного значення.

Одержані результати розрахунків свідчать, що сполуки повністю відповідають правилам Вебера. Їх критерії відповідності правилам Вебера:

- кількість зв'язків, здатних до вільного обертання дорівнює 3 (< 7 , тому є оптимальним);
- площа полярної поверхні молекули TPSA дорівнює 46Å^2 ($\leq 140\text{Å}^2$);
- сумарна кількість донорів і акцепторів водневого зв'язку дорівнює 5 (≤ 12).

В процесі оптимізації досліджень на вимоги до параметрів молекул був також накладений фільтр Гоше:

- Коефіцієнт розподілу $\log P$ в діапазоні від -0,4 до +5,6;
- Молярна рефракція від 40 до 130;
- Молекулярна маса від 180 до 480;
- Загальна кількість атомів від 20 до 70.

Одержані результати свідчать, що сполуки згенерованої бази повністю відповідають правилам Гоше.

На сучасному етапі методології дизайну нових лікарських засобів допускається відхилення від одного із зазначених критеріїв. Якщо відхилень два і більше, молекула вважається безперспективною в процесі створення ліків. Досліджувані нами молекули є перспективними.

Всі описані вище Правила (Правилам П'яти Ліпінського, Правила Вебера, Правила Гоше) описують молекулярні властивості, що важливі для фармакокінетики препарату в організмі людини, включаючи всмоктування, розподіл, метаболізм та виведення ("ADME"), але вони не передбачають, чи є сполука фармакологічно активною. З метою передбачення ноотропної активності нами заплановано проведення віртуального скринінгу.

Нами заплановано проведення віртуального скринінгу з використанням докінгових досліджень для похідних Небрацетаму з замісниками в різних положеннях.

Експериментальна частина

Структура Небрацетаму була нами згенерована за допомогою програми Molinspiration у 2D форматі та переведена у формат mSMILES. Одержаний mSMILE має вигляд послідовності атомів:

miSMILES: O=C3CC(c1n[nH]c(=S)n1CC(=O)N2CCCCC2)CN3Cc4ccccc4

На наступному етапі проведених нами досліджень були розраховані параметри, що визначають відповідність сполуки Правилам П'яти Ліпінського, Правилам Вебера та Правилам Гоше. Розрахунки проведені з

використанням 2D структури Небрацетаму у програмі ACD/Labs Percepta Platform - PhysChem Module.

Висновки до розділу 2

1. На основі логіко структурного підходу обрано Небрацетам як перспективний об'єкт модифікації та дослідження ноотропної активності похідних на його основі.

2. Шляхом модифікації Небрацетама введенням замісників різної електронної природи в фенільний радикал, згенерована віртуальна база з 10 сполук для проведення *in silico* досліджень

3. Проведено тестування Небрацетаму та 10 похідних на його основі на відповідність фізико-хімічних параметрів Правилам П'яти Ліпінського, Правилам Вебера та Правилам Гоше з використанням програми ACD/Labs Percepta Platform - PhysChem Module. Встановлено, що сполуки мають сприятливий фармакокінетичний профіль.

РОЗДІЛ 3

МОЛЕКУЛЯРНИЙ ДОКІНГ ЗАПЛАНОВАНИХ СТРУКТУР ДО НООТРОПНИХ МІШЕНЕЙ

Метою наступного етапу дослідження є доекспериментальне дослідження потенціалу сполук запланованої бази сполук шляхом моделювання їх зв'язування з ноотропними мішенями та встановлення перспектив проведення фармакологічного вивчення ноотропної активності.

Нова стратегія розвитку сфери наукових експериментальних досліджень націлена на зменшення кількості дослідів на лабораторних тваринах та заміну їх рівноцінними альтернативними методами *in silico*. На жаль, процедура валідації таких методів, тобто підтвердження рівноцінності отриманих за їх допомогою результатів та даних досліджень на тваринах, є дуже складною. Але, в науковій літературі є дані співпадіння результатів комп'ютерних розрахунків з використанням молекулярного докінгу та біологічного експерименту від 80 до 90 %.

Віртуальний скринінг – сукупність комп'ютерних методів, що дозволяють у віртуальних «бібліотеках» хімічних структур ідентифікувати сполуки, які мають підвищену ймовірність прояву наперед заданих фармакологічних властивостей (комп'ютерне сканування баз хімічних сполук). В основі високоефективного скринінгу на біомішені є ствердження, що будь-яка хвороба на молекулярному рівні є наслідком порушення роботи білків або генів, що їх кодують. Для пошуку сполуки-кандидата у потенційні ліки, потрібно знати її біомішень, тобто макромолекулу білку в організмі людини, на яку майбутні ліки повинні впливати.

Біомішень (biotarget or host or lock) – це макромолекулярна біологічна структура, зв'язана з певною функцією, порушення якої призводить до

захворювання і на яку необхідно вчинити певну дію. Основні біомішені: ферменти, рецептори, ДНК.

Ліганд (ligand or guest or key) – це хімічна сполука (як правило, низькомолекулярна), що зв'язується з рецептором, специфічно взаємодіє з мішенню і модифікує її клітинну відповідь. Геном людини містить близько 20000 генів; але дія ліків, які наразі використовуються в медицині, направлена не більше ніж на 500 «мішеней». Тобто, потенційно не вивченими є від 5 до 10 тисяч біомішеней.

Вибір стратегії використання різних *in silico* підходів з метою моделювання біологічної активності речовин визначається наявністю інформації про структуру лігандів і мішеней. Це моделювання може відбуватися за трьома напрямками.

Перший напрямок використовується у випадку коли структура мішені відома, а структура ліганду – ні. В цьому випадку відбувається конструювання ідеального «ключа» (тобто медіатора), що підходить під природний «замок» (тобто рецептор або фермент). Широко використовуються методика de novo дизайн (тобто дизайн «з нуля»), віртуальний скринінг та молекулярний докінг.

Другий напрямок використовується коли структура ліганду відома, а структура мішені – ні. В цьому випадку відбувається конструювання «замку» під наявний природний «ключ». Широко використовуються технології комп'ютерного моделювання активної молекули в тривимірному просторі за допомогою програм типу CAD (Computer Assisted Design). Для звужування пошуку на можливу кількість лігандів науковцями накладається ряд обмежень (фільтрів), які можуть суттєво звужити пошук.

Третій напрямок використовується коли структури ліганду і мішені відомі. В цьому випадку відбувається фактично модифікація структури молекули в активному центрі рецептора. In silico підходи використовуються з метою покращення ліганд – рецепторної взаємодії та ADMET (Absorption,

Distribution, Metabolism, Excretion, Toxicity) параметрів структури – кандидата в ліки.

Молекулярний докінг – один із найперспективніших методів скринінгу, що дозволяє дослідити афінність певної сполуки до конкретної біологічної мішені, іншими словами, виявити інгібітор того чи іншого ензиму, який у біологічному експерименті буде найкраще блокувати молекулярну мішень.

В віртуальному скринінгу виділяють дві незалежні (але взаємопов'язані) складові процедури докінгу:

- 1) розрахунок оцінюючої (скорингової) функції;
- 2) алгоритм конформаційного пошуку.

Основні поняття, що використовуються в докінгових дослідженнях:

Scoring (Скорингова функція) – процес оцінки зв'язування (афінності) ліганда та мішені шляхом підрахунку числа сприятливих міжмолекулярних взаємодій, таких як водневі зв'язки і т.д.

Binding mode – орієнтація ліганда по відношенню до рецептора, а також найкраща конформація ліганда та рецептора у випадку, коли вони пов'язані один з одним.

Ranking (Ранжування) – процес класифікації лігандів в певному порядку на основі передбачення вільної енергії зв'язування ліганда з конкретною мішенню.

Загально відомо, що препарати групи рацетамів здатні впливати на глутаматні та ацетилхолінові рецептори. Тому заплановані нами докінгові дослідження будуть спрямовані саме на ці ноотропні мішені (глутаматний рецептор N-метил-d-аспартату (NMDAR), ацетилхоліновий мускариновий та ацетилхоліновий нікотинівий рецептори. В нашому дослідженні структури лігандів (заплановані нами 10 сполук віртуальної бази) та структури ноотропних мішеней відомі. В такому випадку для швидкого віртуального скринінгу з метою пошуку сполук - хітів (hit identification), тобто молекул, які потенційно можуть зв'язуватися з білком-мішенню може бути використаний докінг. За допомогою док-оціночної функції можна оцінити

перспективу зв'язування з рецептором. Більш негативні значення скорингових функцій будуть свідчити про кращий афіннітет сполуки до ноотропної біомішені. Одержана структура хіт стане основою для розробки більш потужних і селективних інгібіторів даної мішені.

Вибір ноотропних біомішеней проводився нами з банку даних 3-D структур білків і нуклеїнових кислот Protein Data Bank, PDB. Інформація, що отримана методами рентгенівської кристалографії або ЯМР-спектроскопії, вноситься до бази даних біологами і біохіміками з усього світу, і доступна через мережу інтернет. Кожна структура, опублікована в PDB банку має чотиризначний ідентифікатор (комбінація цифр і букв латинського алфавіту).

Іонотропний рецептор глутамату NMDA-рецептор (NMDAR) - рецептор, що селективно зв'язує N-метил-D-аспартат (NMDA). Структурно NMDA-рецептор є гетеротетрамером з двох типів субодиниць — NR1 і NR2. У неактивній формі канал рецептора закритий іоном магнію. Іон магнію віддаляється при деполяризації постсинаптичної мембрани, на якій знаходиться рецептор. Одночасно з цим для функціонування рецептора в синаптичну щілину повинен потрапити глутамат. Така активація рецептора викликає відкриття іонного каналу, неселективного до катіонів, що веде до притоку в клітину Na^+ і, в невеликому об'ємі, Ca^{2+} , а K^+ покидає клітину. Іони кальцію, що увійшли через канал, активують білкову кіназу САМК-II. Відбувається її автофосфорилування і фосфорилування ряду білків нейрона-реципієнта. Цей процес грає ключову роль в синаптичній пластичності, а отже і в процесах навчання і пам'яті.

Структура цього рецептора визначена криогенною електронною мікроскопією, він має код в Protein Data Bank (базі білків) PDB ID: 5UOW [39] (Рис. 3.1.)

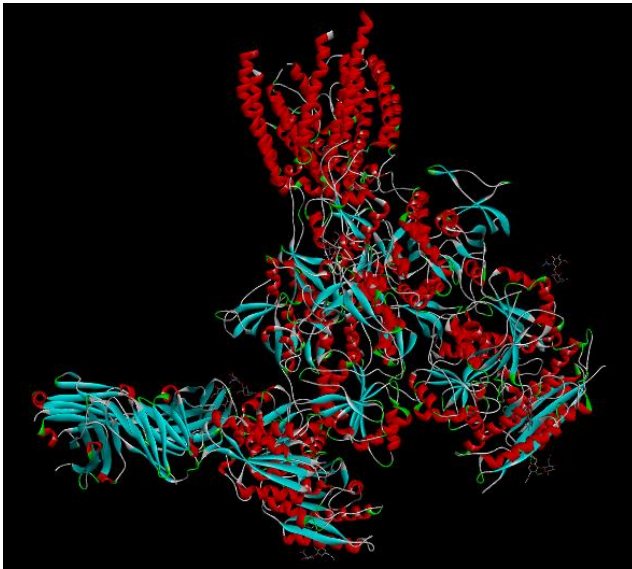


Рис. 3.1. Кристалографічна модель PDB ID: 5UOW співкристалізована з гліцином, глутаматом.

Нікотинний ацетилхоліновий рецептор – підвид ацетилхолінових рецепторів, який забезпечує передачу нервового імпульсу через синапси і активується ніотином. Цей рецептор входить до групи рецепторів-іонних каналів разом з ГАМК_A-, гліциновим та серотоніновим 5-HT₃- рецепторами. Нікотинні рецептори ацетилхоліну – це пентамерні іонні канали, які опосередковують швидку хімічну нейротрансмісію. В ЦНС дисфункція нікотинних ацетилхолінових рецепторів в гіпокампі та корі великих півкуль призводить до виникнення хвороби Альцгеймера. Для докінгових досліджень був обраний нікотинний рецептор $\alpha 3\beta 4$. Структури рецептора в комплексі з ніотином, а також $\alpha 3\beta 4$ -селективним лігандом АТ-1001, доповнені молекулярною динамікою можуть прогнозувати селективність агоністів [40]. Ця мішень має код в Protein Data Bank PDB ID: 6PV7 і представлена на рис. 3.2.



Рис.3.2. Кристалографічна модель PDB ID: 6PV7, співкристалізована з нікотинном та $\alpha 3\beta 4$ -селективним лігандом АТ-1001.

Мускаринові рецептори ацетилхоліну М1-М5 зв'язані з G-білками та регулюють багато життєво важливих функцій центральної та периферичної нервової системи. Зокрема, підтипи рецепторів М1 та М4 стали цільовими мішенями у пошуку нових препаратів для лікування неврологічних розладів, таких як хвороба Альцгеймера та шизофренія [41]. Для дослідження нами були обрані кристалічні структури мускаринових рецепторів М1 та М4, які пов'язані із зворотним агоністом тиотропієм (рис. 3.3).

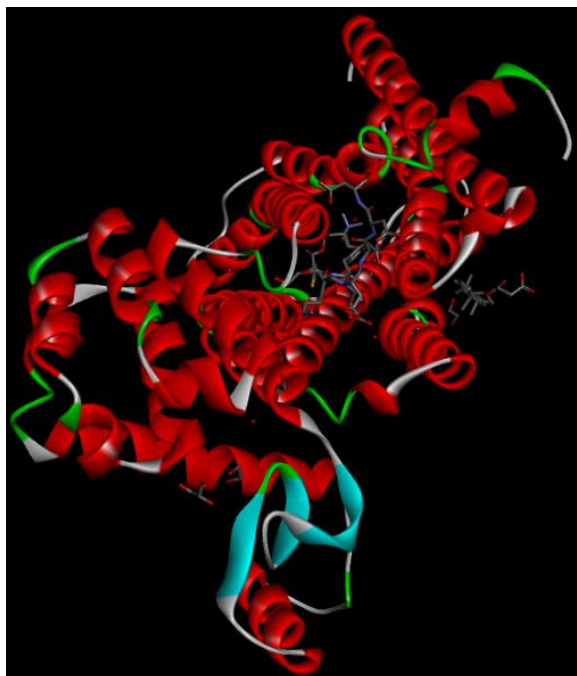


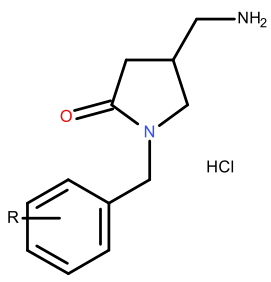
Рис. 3.3. Кристалографічна модель PDB ID: 5CXV, співкристалізована з антагоністом *Tiotropium*.

За результатами проведеного молекулярного докінгу була обчислені Скорингові функції, які вказують ентальпійний вклад у величину вільної енергії зв'язування (Afinity DG) для найкращих конформаційних положень 10 тестованих сполук та Небрацетаму, Пірацетаму та Прамірацетаму. За результатами проведеного молекулярного докінгу до ноотропних мішеней сполук віртуальної бази було виявлено, що всі сполуки мають афінитет до ноотропних біомішеней (табл. 3.1).

Інгібуюча активність перспективних молекул відносно досліджуваних рецепторів (PDB ID: 5UOW, 5CXV, 6PV7) реалізується шляхом утворення між ними стабільних комплексів. Стійкість утворених комплексів забезпечується за рахунок енергетично вигідного геометричного розташування лігандів в активному центрі цих рецепторів, а також утворення між ними міцних міжмолекулярних водневих зв'язків, міжмолекулярних електростатичних та донорно-акцепторних взаємодій з переносом заряду (π - σ , π -Сульфур, π -аніон, карбон водневий зв'язок, π - π , Alk і π -Alk).

Таблиця 3.1

Значення Afinity DG для найкращих конформаційних положень бензилзаміщених похідних амінометилпірролідин-2-ону в комплексі з нейротропними мішенями (PDB ID: 5UOW, 5CXV, 6PV7)

				
#	R	Afinity DG, kcal/mol		
		5UOW	5CXV	6PV7
НЕБРАЦЕТАМ	H	-6.2	-7.1	-6.0
2	3-CH ₃	-7.2	-7.6	-6.6
3	2-CH ₃	-9.0	-9.3	-7.2
4	4-C ₂ H ₅	-6.7	-8.2	-6.6
5	4-i C ₃ H ₇	-8.4	-8.7	-7.0
6	4-OCH ₃	-6.4	-8.1	-6.0
7	4-Cl	-7.1	-8.5	-6.5
8	3-Cl	-7.4	-8.5	-6.2
9	3-Br	-7.4	-8.8	-6.6
10	2-Cl	-6.5	-7.8	-5.8

За результатами досліджень всі сполуки є перспективними та потребують експериментального вивчення. Найбільш перспективну структуру, що має певний розмір і геометрію та місця взаємодоповнюючої

взаємодії з біологічною мішенню і таку конформацію, яка найкращим чином взаємодіє з білковим сайтом зв'язування, має сполука **3**, що за хімічною будовою є (4-(амінометил)-1-(2-метил)бензил-2-піролідіноном (Рис. 3.4).

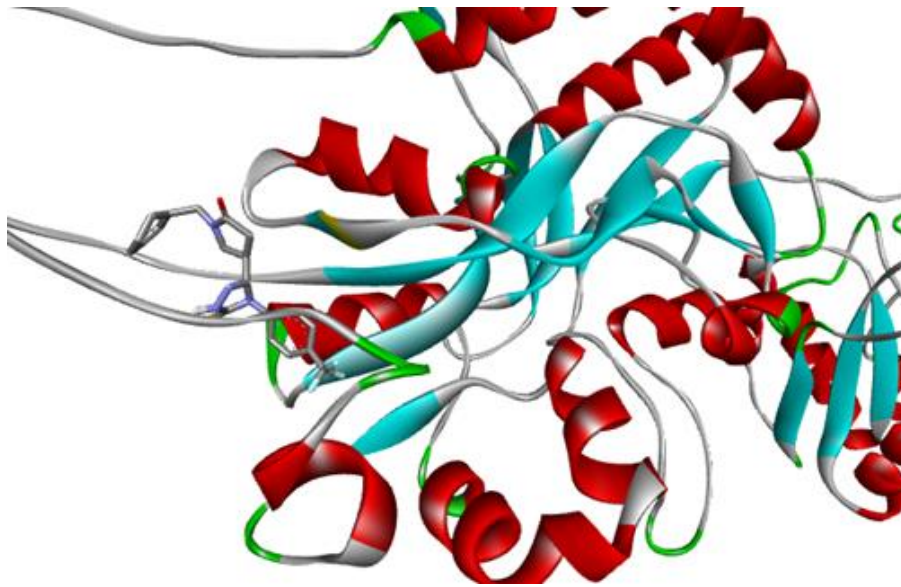


Рис. 3.4. (4-(Амінометил)-1-(2-метил)бензил-2-піролідінон в актиному сайті рецептора PDB ID: 5CXV

Змодельовану сполуку планується синтезувати, перевірити її наявність ноотропної активності і, якщо така виявиться, проводити подальші дослідження її токсичності та фармакокінетичних параметрів.

Експериментальна частина

З метою проведення докінгових досліджень, а саме, рецепторно-орієнтованого гнучкого докінгу використовували пакет програм Autodock 4.2. Підготовка та оптимізація лігандів проводилася за допомогою програм MGL Tools 1.5.6 та Avogadro (відповідно). Як біологічні мішені для докінгу використані активні центри макромолекул з Protein Data Bank нейротропних

рецепторів, що мають PDB ID коди 5UOW, 5CXV, 6PV7. Мапи рецептора готували в програмах MGL Tools і AutoGrid. З PDB файлу ID: були видалені молекули води, іони і ліганд. Встановлені стандартні параметри докінгу.

Висновки до розділу 3.

- Результати проведених докінгових досліджень свідчать, що всі сполуки згенерованої бази мають афінитет до ноотропних біомішеней і перспективні для подальших синтетичних досліджень.
- Виявлена найбільш перспективна для експериментальних досліджень сполука 4-(амінометил)-1-2-метилфенілпіролідин-2-он.

ЗАГАЛЬНІ ВИСНОВКИ

- ❖ Проаналізовані хімічна структура, механізм дії, властивості, переваги та недоліки основних представників ноотропних препаратів;
- ❖ На основі проведеного аналізу теоретично обґрунтовані доцільність та продовження пошуку нових препаратів ноотропної дії серед похідних піролідону.
- ❖ На основі логіко структурного підходу обґрунтовано актуальність створення нових лікарських засобів на основі піролідону та обрано Небрацетам як перспективний об'єкт модифікації та дослідження ноотропної активності похідних на його основі.
- ❖ Шляхом модифікації Небрацетама введенням замісників різної електронної природи в фенільний радикал, згенерована віртуальна база з 10 сполук для проведення *in silico* досліджень.
- ❖ Проведено тестування Небрацетаму на 10 похідних на його основі на відповідність фізико-хімічних параметрів Правилам П'яти Ліпінського, Правилам Вебера та Правилам Гоше з використанням програми ACD/Labs Percepta Platform - PhysChem Module.
- ❖ Результати проведених докінгових досліджень свідчать, що всі сполуки згенерованої бази мають афінитет до ноотропних біомішеней і перспективні для подальших синтетичних досліджень.
- ❖ Виявлена найбільш перспективна сполука 4-(амінометил)-1-2-метилфенілпіролідин-2-он для подальших досліджень ноотропної активності.

СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

1. Nootropics: Emergents drugs associated with new clinical challenges / L. Saiz Garcia, A. Montes Reula, V. Portilla Fernandez, N. Pereira Sanchez, E. Olmo Lopez, A.S. Mancha Heredero, M.E. Rosero Enriquez, Martinez Parreño // *European Psychiatry*. – 2017. – 41. – P. S877-S878. <https://doi.org/10.1016/j.eurpsy.2017.01.1769>
2. "Nootropic". *Lexico Dictionaries*. Archived from the original on September 29, 2020. Retrieved July 3, 2021.
3. Савельєва, О. В. Аналіз фармацевтичного ринку ноотропних засобів в Україні / О. В. Савельєва, Г. С. Шумова, І. М. Владимірова // *ScienceRise*. – 2015. – № 11/4 (16). – С. 30–36. doi : 10.15587/2313-8416.2015.54873.
4. Котвіцька, А. А. Оцінка епідеміологічного стану судинно–мозкових захворювань серед населення України та шляхи його покращення / А. А. Котвіцька, І. О. Лобова // *Управління, економіка та забезпечення якості в фармації*. – 2013. – № 2. – С. 74–80. – Режим доступу : http://nbuv.gov.ua/UJRN/Uezyaf_2013_2_14.
5. Аналіз сегмента ноотропних препаратів і обґрунтування доцільності створення нових лікарських засобів на основі пірацетаму та кислоти бурштинової / М. В. Лелека, О. М. Заліська // *Фармацевтичний часопис*. - 2012. - № 1. - С. 87-91
6. Nootropics: Emergents drugs associated with new clinical challenges / L. Saiz Garcia, A. Montes Reula, V. Portilla Fernandez, N. Pereira Sanchez, E. Olmo Lopez, A.S. Mancha Heredero, M.E. Rosero Enriquez, Martinez Parreño // *European Psychiatry*. – 2017. – 41. – P. S877-S878.
7. Багандалиева С. М. Средства, применяемые при нарушениях кровообращения мозга / С. М. Багандалиева // *Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований*. — 2014. — №1. — С. 82.

8. Ключева Е.Г., Александров М.В., Панина Е.Б. Цереброваскулярные заболевания. Головная боль: учебное пособие. Часть I. / Е.Г. Ключева, М.В. Александров, Е.Б. Панина // — СПб.: изд-во СЗГМУ им. И.И. Мечникова. — 2014. — 52 с
9. Folmer, R. H. A. (2016). Integrating biophysics with HTS-driven drug discovery projects. *Drug Discovery Today*, 21(3), 491-498.
10. Cardinal, LB. Technological Innovation in the Pharmaceutical Industry: The Use of Organizational Control in Managing Research and Development. *Organ Sci* 2001;12:19-36. doi:10.1287/ orsc.12.1.19.10119.
11. European Monitoring Centre for Drugs and Drug Addiction, EMCDDA–Europol 2014 Annual Report on the implementation of Council Decision 2005/387/JHA, Implementation reports, Publications Office of the European Union, Luxembourg, 2015.
12. Ben-Menahem, SM, Von Krogh, G, Erden, Z, Schneider, A. Coordinating knowledge creation in multidisciplinary teams: Evidence from early stage drug discovery. *Academy of Management Journal*. 2016 Aug;59(4):1308-38.
13. Gao, Y., O’Caoimh, R., Healy, L., Kerins, D. M., Eustace, J., Guyatt, G., Sammon, D. & Molloy, D. W. (2013). Effects of centrally acting ACE inhibitors on the rate of cognitive decline in dementia. *BMJ Open*, 3, 1-8.
14. Swati, V. Nootropic medicinal plants: Therapeutic alternatives for Alzheimer’s disease / V. Swati, S. L. Kothari, S. Kachhwaha // *Journal of Herbal Medicine*. – 2019. – 17(18). – P. 1-17. <https://doi.org/10.1016/j.hermed.2019.100291>.
15. <https://www.cochranelibrary.com/>
16. Nootropics: Emergent drugs associated with new clinical challenges / L. Saiz Garcia, A. Montes Reula, V. Portilla Fernandez, N. Pereira Sanchez, E. Olmo Lopez, A.S. Mancha Heredero, M.E. Rosero Enriquez, Martinez Parreño // *European Psychiatry*. – 2017. – 41. – P. S877-S878. <https://doi.org/10.1016/j.eurpsy.2017.01.1769>

17. Farooq MU, Min J, Goshgarian C, Gorelick PB (September 2017). "Pharmacotherapy for Vascular Cognitive Impairment". *CNS Drugs (Review)*. **31** (9): 759–776. [doi:10.1007/s40263-017-0459-3](https://doi.org/10.1007/s40263-017-0459-3)
18. Клінічна фармація : підруч. для студ. вищ. навч. закл. / за ред. В.П. Черних, І. А. Зупанець, І.В. Купновицької. – Х. – НФаУ – Золоті сторінки, 2013. – 912 с.
19. Zovko Koncic, M.; Tomczyk, M. New insights into dietary supplements used in sport: Active substances, pharmacological and side effects. *Curr. Drug Targets* **2013**, *14*, 1079–1092.
20. Bravo-Martínez J, Arenas I, Vivas O, Rebolledo-Antúnez S, Vázquez-García M, Larrazolo A, García DE (October 2012). "A novel CaV2.2 channel inhibition by piracetam in peripheral and central neurons". *Experimental Biology and Medicine*. **237** (10): 1209–1218. [doi:10.1258/ebm.2012.012128](https://doi.org/10.1258/ebm.2012.012128)
21. Santos, R., Ursu, O., Gaulton, A., Bento, A. P., Donadi, R. S., Bologa, C. G., Karlsson, A., Al-Lazikani, B., Hersey, A., Oprea, T. I. & Overington, J. P. (2017). A comprehensive map of molecular drug' targets. *Nature Reviews Drug Discovery*, *16*(1), 19-34.
22. Hodson, R. (2018) The future of medicine. *Nature*. [Doi.org/10.1038/d41586-018-02472-6](https://doi.org/10.1038/d41586-018-02472-6).
23. University of California San Francisco (2020) What Will Health and Medicine Look Like in 2050? UCSF magazine. Online: <https://magazine.ucsf.edu/what-will-health-and-medicine-look-2050>.
24. Chisholm-Burns, M. A., Schwinghammer, T. L., Wells, B. G., Malone, P. M., DiPiro, J. T., & Kolesar, J. M. (2015). *Pharmacotherapy Principles and Practice*, Fourth Edition. NY: McGraw Hill Professional.
25. Chen, Y. C. (2015). Beware of docking! *Trends in Pharmacological Science*, *36*(2), 78-95.
26. Pires, D.E., Kaminskas, L.M., and Ascher, D.B., 2018, "Prediction and Optimization of Pharmacokinetic and Toxicity Properties of the Ligand" in

- Computational Drug Discovery and Design, Eds. Gore, M., and Jagtap, U., pp. 271–284, Humana Press, New York, United States.
27. Sho, Yamashita. Chemoenzymatic total synthesis and determination of the absolute configuration of (S)-nebracetam / Sho Yamashita, Nobuyuki Mase, Kunihiro Takabe // *Tetrahedron*. – 2008. – 19. – P. 2115-2118. <https://doi.org/10.1016/j.tetasy.2008.09.004>.
 28. Shaker, B., Ahmad, S., Lee, J., Jung, C., and Na, D., 2021, In silico methods and tools for drug discovery, *Comput. Biol. Med.*, 137, 104851.
 29. Souza Neto, L.R., Moreira-Filho, J.T., Neves, B.J., Maidana, R.L.B.R., Guimarães, A.C.R., Furnham, N., Andrade, C.H., and Silva, F.P., 2020, In silico strategies to support fragment-to-lead optimization in drug discovery, *Front. Chem.*, 8, 93.
 30. Bhosle, V.K., Altit, G., Autmizguine, J., and Chemtob, S., 2017, “Basic Pharmacologic Principles” in *Fetal and Neonatal Physiology*, 5th Ed., Eds. Polin, R.A., Abman, S.H., Rowitch, D.H., Benitz, W.E., and Fox, W.W., Elsevier, Philadelphia, United States, 187–201.
 31. Kumar A., Voet A., Zhang K. Y. Fragment based drug design: from experimental to computational approaches. (АНГЛ.)// *Current Medicinal Chemistry*.-2012.-Vol. 19,no. 30.- P. 5128-5147. doi:10.2174/092986712803530467
 32. Lipinski, CA; Lombardo, F; Dominy, BW; Feeney, PJ (March 2001). "Experimental and computational approaches to estimate solubility and permeability in drug discovery and development settings". *Advanced Drug Delivery Reviews*. **46** (1–3): 3–26. doi:10.1016/S0169-409X(00)00129-0. PMID 11259830.
 33. Cryo-EM structures of the trimeric NMDA receptor and its allosteric modulation / W. Lu , J. Du, A. Goehring, E. Gouaux // *Science*. – 2017. – 355. DOI: 10.1126/science.aal3729.
 34. Anton Semenets, Marharyta Suleiman, Victoriya Georgiyants, Sergiy Kovalenko, Natalia Kobzar, Lina Grinevich, Mikhail Pokrovskii, Mikhail

- Korokin, Vladislav Soldatov, Vera Bunyatyan, Lina Perekhoda. Theoretical justification of a purposeful search of potential neurotropic drugs. *ScienceRise: Pharmaceutical Science*. 2020, №4(26), 4-17.
35. Molecular docking studies of N-substituted 4-methoxy-6-oxo-1-arylpyridazine-3-carboxamide derivatives as potential modulators of glutamate receptors / H. I. Severina, V. A. Georgiyants, S. M. Kovalenko, N. V. Avdeeva, A. I. Yarcev, S. N. Prohoda. // *Research Results in Pharmacology*. 2020. – 6(1). – P. 69-82. DOI 10.3897/rrpharmacology.6.52026.
36. Agonist Selectivity and Ion Permeation in the alpha 3 beta 4 Ganglionic Nicotinic Receptor / A. Gharpure, J. Teng, C.M. Zhuang, Y., Noviello Walsh Jr.R.M., R. Cabuco, R.J. Howard, N.T. Zaveri, E. Lindahl , R.E. Hibbs // *Neuron*. – 2019. – 104. – P. 501. DOI: 10.1016/j.neuron.2019.07.030
37. Structure of the human M1 muscarinic acetylcholine receptor bound to antagonist Tiotropium / B. Sun, D. Feng, X. Li, T.S. Kobilka, B.K. Kobilka // *Nature*. – 2016. – 531. – P. 335-340.
38. Lorenz Deutschenbaur, Johannes Beck, Anna Kiyhankhadiv, Markus Mühlhauser, Stefan Borgwardt, Marc Walter, Gregor Hasler, Daniel Sollberger, Undine E Lang. Role of calcium, glutamate and NMDA in major depression and therapeutic application. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 2016, 4(64), 325-33. doi: 10.1016/j.pnpbp.2015.02.015.
39. Agonist Selectivity and Ion Permeation in the alpha 3 beta 4 Ganglionic Nicotinic Receptor / A. Gharpure, J. Teng, C.M. Zhuang, Y. Noviello, Jr.R.M. Walsh, R. Cabuco, R.J. Howard, N.T. Zaveri, E. Lindahl, R.E. Hibbs // *Neuron*. – 2019. – 104. – P. 501.
40. Structure of the human M1 muscarinic acetylcholine receptor bound to antagonist Tiotropium / B. Sun, D. Feng, X. Li, T.S. Kobilka, B.K. Kobilka // *Nature*. – 2016. – 531. – P. 335-340.

ДОДАТКИ



МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
НАЦІОНАЛЬНИЙ ФАРМАЦЕВТИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ

ДИПЛОМ І СТУПЕНЯ

нагороджується

Єрескова Інна

у секційному засіданні студентського
наукового товариства кафедри
медичної хімії

XXIX Міжнародна науково-практична
конференція молодих вчених та студентів
**«Актуальні питання створення нових
лікарських засобів»**

В.о. ректора
Національного фармацевтичного
університету



Алла КОТВИЦЬКА

19-21 квітня 2023 р.
м. Харків



Національний фармацевтичний університет

Факультет фармацевтичний
Кафедра медичної хімії
Ступінь вищої освіти магістр
Спеціальність 226 Фармація, промислова фармація
Освітня програма Фармація

ЗАТВЕРДЖУЮ
Завідувачка кафедри
медичної хімії

Ліна ПЕРЕХОДА
«22» серпня 2022 року

ЗАВДАННЯ
НА КВАЛІФІКАЦІЙНУ РОБОТУ ЗДОБУВАЧКИ ВИЩОЇ ОСВІТИ

Інни ЄРЕСКОВОЇ

1. Тема кваліфікаційної роботи: «Використання молекулярного докінгу з метою пошуку перспективних ноотропів в ряду бензилзаміщених похідних 4-(амінометил)-1-піролідин-2-ону», керівник кваліфікаційної роботи: Ліна ПЕРЕХОДА, д.фарм.н., професор затверджений наказом НФаУ від «6» березня 2022 року № 59.
2. Строк подання здобувачем вищої освіти кваліфікаційної роботи квітень 2023 р.
3. Вихідні дані до кваліфікаційної роботи: аналіз даних наукової літератури відносно використання комп'ютерних технологій в розробці та створенні нових ліків; дані літератури відносно перспективності пошуку нових ноотропів серед похідних пірролідинового ряду, дані літератури щодо можливості використання методів *in silico* з метою прогнозування активності та токсичності.
4. Зміст розрахунково-пояснювальної записки (перелік питань, які потрібно розробити): обрати перспективний об'єкт дослідження; провести комп'ютерний прогноз потенційної ноотропної активності за допомогою докінгових досліджень; провести прогноз біодоступності з використанням Правил Ліпінського, Вебера та Гоше.
5. Перелік графічного матеріалу (з точним зазначенням обов'язкових креслень): таблиць – 2, рисунків – 4.

6. Консультанти розділів кваліфікаційної роботи

Розділ	Ім'я, ПРІЗВИЩЕ, посада консультанта	Підпис, дата	
		завдання видав	завдання прийняв
1	Ліна ПЕРЕХОДА, завідувачка кафедри медичної хімії	22.08.2022	23.08.2022
2	Ліна ПЕРЕХОДА, завідувачка кафедри медичної хімії	30.11.2022	30.11.2022
3	Ліна ПЕРЕХОДА, завідувачка кафедри медичної хімії	30.02.2023	30.02.2023

7. Дата видачі завдання: «22» серпня 2022 року.

КАЛЕНДАРНИЙ ПЛАН

№ з/п	Назва етапів кваліфікаційної роботи	Термін виконання етапів кваліфікаційної роботи	Примітка
1	Огляд хімічної будови та механізмів дії ноотропних засобів (Огляд літератури).	вересень жовтень 2022 р.	виконано
2	Теоретичне обґрунтування вибору об'єкту дослідження та планування дизайну роботи. Матеріали та методи.	листопад грудень 2022 р.	виконано
3	Тестування на відповідність Правилам Ліпінського, Вебера, Гоше	січень лютий 2023 р.	виконано
4	Вибір біомішеней та докінгові дослідження	березень 2023 р	виконано
5	Оформлення кваліфікаційної роботи та подання до Екзаменаційної комісії	квітень 2023 р.	виконано

Здобувачка вищої освіти

Інна ЄРЕСКОВА

Керівник кваліфікаційної роботи

Ліна ПЕРЕХОДА

ВИТЯГ З НАКАЗУ № 59
по Національному фармацевтичному університету

від 06 березня 2023 року

Затвердити тему, керівника та рецензента кваліфікаційної роботи здобувачу вищої освіти денної форми навчання фармацевтичного факультету НФаУ 2023 року випуску:

№ з/п	Прізвище, ім'я по батькові здобувача вищої освіти	Тема кваліфікаційної роботи (українською мовою)	Тема кваліфікаційної роботи (англійською мовою)	Керівник кваліфікаційної роботи	Рецензент кваліфікаційної роботи
1.	Єрескова Інна Вікторівна	Використання молекулярного докінгу з метою оптимізації пошуку перспективних ноотропів в ряду бензил-заміщених похідних 4-(амінометил)-1-піролідин-2-ону	The use of molecular docking to optimize the search for of pro-mising nootropics in the series of benzyl substituent derivatives 4-(aminomethyl)-1-pyrrolidin-2-one	проф. Перехода Л. О.	проф. Кошовий О. М.

ПІДСТАВА: службова записка завідувача кафедри про затвердження теми кваліфікаційної роботи, керівника та рецензента.

Вірно: пров. фахівець деканату



Н. В. Фоменко

ВИСНОВОК

Комісії з академічної доброчесності про проведену експертизу щодо академічного плагіату у кваліфікаційній роботі здобувача вищої освіти

№ 112464 від « 24 » квітня 2023 р.

Проаналізувавши випускну кваліфікаційну роботу за магістерським рівнем здобувача вищої освіти денної форми навчання Єрескової Інни Вікторівни, 5 курсу, Фс18(5,0д)-02 групи, спеціальності 226 Фармація, промислова фармація, на тему: «Використання молекулярного докінгу з метою оптимізації пошуку перспективних ноотропів в ряду бензилзаміщених похідних 4-(амінометил)-1-піролідин-2-ону / The use of molecular docking to optimize the search for of promising nootropics in the series of benzyl substituent derivatives 4-(ami-nomethyl)- 1-pyrrolidin-2-one», Комісія з академічної доброчесності дійшла висновку, що робота, представлена до Екзаменаційної комісії для захисту, виконана самостійно і не містить елементів академічного плагіату (копіляції).

Голова комісії,
професор



Інна ВЛАДИМИРОВА

7%

28%

ВІДГУК

**наукового керівника на кваліфікаційну роботу ступеня вищої освіти
магістр, спеціальності 226 Фармація, промислова фармація**

Інни ЄРЕСКОВОЇ

на тему: «Використання молекулярного докінгу з метою пошуку перспективних ноотропів в ряду бензилзаміщених похідних 4-(амінометил)-1-піролідин-2-ону».

Актуальність теми. Більшість ноотропів в Україні є дженериками відомих закордонних брендів. Імпортозаміщення є одним з завдань фармації, тому розширення асортименту ноотропних препаратів вітчизняного виробництва є вельми актуальним. Оптимізація розробки нових ліків шляхом використання комп'ютерних технологій, які дадуть змогу заощадити кошти та зменшити кількість лабораторних тварин в експерименті, завжди є актуальним завданням фармацевтичної науки.

Практична цінність висновків, рекомендацій та їх обґрунтованість.

Достовірність одержаних результатів досліджень не викликає сумнівів, враховуючи, що для проведення *in silico* досліджень використовувались найсучасніші, загально відомі комп'ютерні програми, розроблені в Європейських країнах.

Оцінка роботи. Робота виконана на високому науковому рівні, висновки логічні та обґрунтовані. Загальна оцінка роботи є позитивною.

Загальний висновок та рекомендації про допуск до захисту.

Кваліфікаційна робота Інни ЄРЕСКОВОЇ за актуальністю та об'ємом виконаних досліджень відповідає існуючим вимогам та може бути рекомендована до захисту в Екзаменаційній комісії.

Науковий керівник _____

Ліна Перехода

07 квітня 2023 р.

РЕЦЕНЗІЯ

на кваліфікаційну роботу ступеня вищої освіти магістр, спеціальності
226 Фармація, промислова фармація

Інни ЄРЕСКОВОЇ

на тему: «Використання молекулярного докінгу з метою пошуку перспективних ноотропів в ряду бензилзаміщених похідних 4-(амінометил)-1-піролідин-2-ону».

Актуальність теми. Кваліфікаційна робота Інни ЄРЕСКОВОЇ присвячена цілеспрямованому пошуку нових біологічно активних субстанцій ноотропної дії.

Теоретичний рівень роботи. Усі наукові положення і висновки, сформульовані Інною ЄРЕСКОВОЮ, ґрунтуються на одержаних результатах теоретичних і експериментальних досліджень, викладені коректно і є науково обґрунтованими.

Пропозиції автора з теми дослідження. За результатами комп'ютерного прогнозування була визначена перспективність синтезу 10 досліджуваних похідних піролідин-2-ону та рекомендоване експериментальне тестування однієї сполуки на ноотропну активність на лабораторних тваринах.

Практична цінність висновків, рекомендацій та їх обґрунтованість. Комп'ютерне прогнозування ноотропної активності є теоретичним та практичним підґрунтям для цілеспрямованого синтезу та подальших експериментальних досліджень ноотропної активності нової субстанції з групи піролідин-2-ону.

Недоліки роботи. Суттєвих недоліків не виявлено.

Загальний висновок і оцінка роботи. Кваліфікаційна робота Інни ЄРЕСКОВОЇ виконана на високому науковому рівні, акуратно оформлена, за об'ємом проведених досліджень відповідає всім вимогам і може бути рекомендована до захисту у ЕК.

Рецензент _____

проф. Олег КОШОВИЙ

«14» квітня 2023 р.

ВИТЯГ

**з протоколу засідання кафедри медичної хімії
№ 10 від 21 квітня 2023 р.**

ПРИСУТНІ: проф. Ліна ПЕРЕХОДА, доц. Вадим ЗУБКОВ, доц. Ірина СИЧ, доц. Віталій ЯРЕМЕНКО, доц. Ілля ПОДОЛЬСЬКИЙ, доц. Наталія КОБЗАР, доц. Марина РАХІМОВА, доц. Маргарита СУЛЕЙМАН, ас. Олена БЕВЗ, ас. Ольга ВІСЛОУС.

ПОРЯДОК ДЕННИЙ:

Звіт про стан виконання кваліфікаційної роботи здобувачки вищої освіти фармацевтичного факультету Фс18(5,0д)-02, спеціальності «226 Фармація, промислова фармація», освітньої програми Фармація Інни ЄРЕСКОВОЇ на тему: «Використання молекулярного докінгу з метою пошуку перспективних ноотропів в ряду бензилзаміщених похідних 4-(амінометил)-1-піролідин-2-ону».

СЛУХАЛИ: доповідь здобувача вищої освіти фармацевтичного факультету Фс18(5,0д)-02 групи, спеціальності «226 Фармація, промислова фармація», освітньої програми Фармація Інни ЄРЕСКОВОЇ на тему: «Використання молекулярного докінгу з метою пошуку перспективних ноотропів в ряду бензилзаміщених похідних 4-(амінометил)-1-піролідин-2-ону», керівник завідувачка каф. медичної хімії, д.фарм.н., проф. Ліна ПЕРЕХОДА

УХВАЛИЛИ: рекомендувати кваліфікаційну роботу Інни ЄРЕСКОВОЇ до офіційного захисту в Екзаменаційній комісії.

**Зав. кафедри медичної хімії,
професор**

Ліна ПЕРЕХОДА

**Секретар кафедри медичної хімії,
доцент**

Марина РАХІМОВА

НАЦІОНАЛЬНИЙ ФАРМАЦЕВТИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ

ПОДАННЯ
ГОЛОВІ ЕКЗАМЕНАЦІЙНОЇ КОМІСІЇ
ЩОДО ЗАХИСТУ КВАЛІФІКАЦІЙНОЇ РОБОТИ

Направляється здобувачка вищої освіти Інна ЄРЕСКОВА до захисту кваліфікаційної роботи за галузю знань 22 Охорона здоров'я спеціальністю 226 Фармація, промислова фармація освітньою програмою Фармація на тему: «Використання молекулярного докінгу з метою пошуку перспективних ноотропів в ряду бензилзаміщених похідних 4-(амінометил)-1-піролідин-2-ону». Кваліфікаційна робота і рецензія додаються.

Декан факультету _____ / Микола ГОЛІК /

Висновок керівника кваліфікаційної роботи

Здобувачка вищої освіти Інна ЄРЕСКОВА виконала кваліфікаційну роботу у повному обсязі у відповідності до виданого завдання та у встановлені терміни. Керівник кваліфікаційної роботи

_____ Ліна ПЕРЕХОДА

«07» квітня 2023 р.

Висновок кафедри про кваліфікаційну роботу

Кваліфікаційну роботу розглянуто. Здобувачка вищої освіти Інна ЄРЕСКОВА допускається до захисту даної кваліфікаційної роботи в Екзаменаційній комісії.

Завідувачка кафедри
медичної хімії

_____ Ліна ПЕРЕХОДА

« 21квітня» 2023 року

Кваліфікаційну роботу захищено

у Екзаменаційній комісії

«» червня 2023 р.

З оцінкою _____

Голова Екзаменаційної комісії,

доктор фармацевтичних наук, професор

_____ / Лена ДАВТЯН /