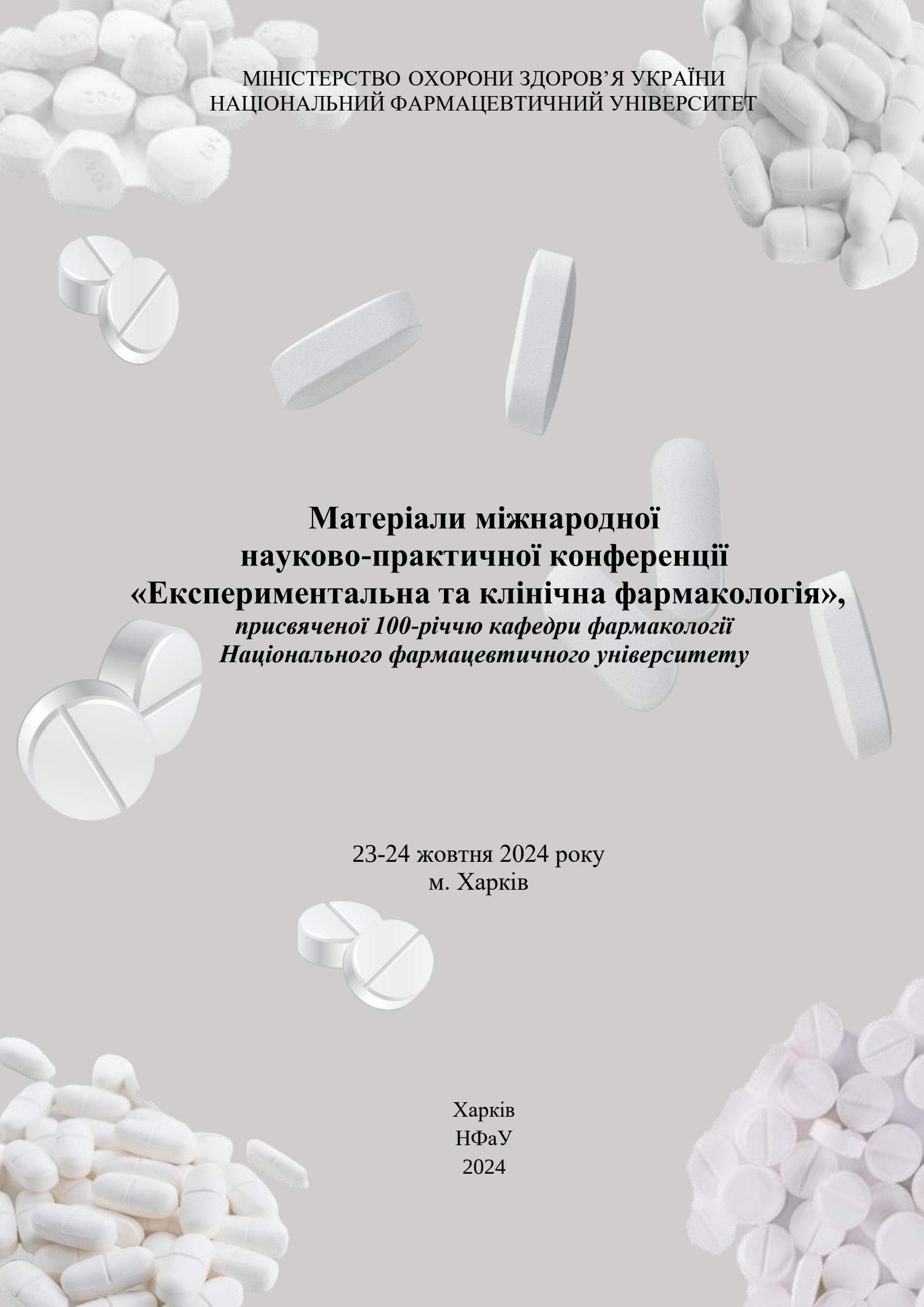




МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
НАЦІОНАЛЬНИЙ ФАРМАЦЕВТИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ

**Матеріали міжнародної
науково-практичної конференції
«Експериментальна та клінічна фармакологія»,
*присвяченої 100-річчю кафедри фармакології
Національного фармацевтичного університету***

23-24 жовтня 2024 року
м. Харків

Харків
НФаУ
2024

МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
НАЦІОНАЛЬНИЙ ФАРМАЦЕВТИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ

**Матеріали міжнародної
науково-практичної конференції
«Експериментальна та клінічна фармакологія»,
*присвяченої 100-річчю кафедри фармакології
Національного фармацевтичного університету***

23-24 жовтня 2024 року
м. Харків

*Реєстраційне посвідчення УкрІНТЕІ
№611 від 11 грудня 2023 року*

Харків
НФаУ
2024

Aging and disease. 2018, Vol. 9(1). P. 143-150.
<https://doi.org/10.14336/AD.2017.0306>.

13. Comprehensive and critical view on the anti-inflammatory and immunomodulatory role of natural phenolic antioxidants / Pisoschi A. M., Iordache F., Stanca L. et al. *European Journal of Medicinal Chemistry*. 2023, Vol. 265. P. 18-23. <https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2023.116075>.

14. The Structural Integrity of the Model Lipid Membrane during Induced Lipid Peroxidation: The Role of Flavonols in the Inhibition of Lipid Peroxidation / Sadzak A., Mravljak J., Maltar-Strmečki N. et al. *Antioxidants (Basel)*. 2020, Vol. 9(5). P. 430. <https://doi.org/10.3390/antiox9050430>.

15. Stewart A. G., Beart P. M. Inflammation: maladies, models, mechanisms and molecules. *British Journal Pharmacology*. 2016. Vol. 173(4). P. 631-634. <https://doi.org/10.1111/bph.13389>.

ДОСЛІДЖЕННЯ АНТАГОНІСТИЧНОЇ ДІЇ ДО NMDA-РЕЦЕПТОРІВ ГЛУТАМАТУ ПОХІДНИХ ТІЄНО[2,3-d]ПІРИМІДИНУ

Северіна Г.І.¹, Власов С.В.², Власова О.Д.¹, Головченко О.С.¹,
Гриненко В.В.¹, Георгіянци В.А.¹.

¹Національний фармацевтичний університет, м. Харків, Україна

²Інститут високих технологій, Київський національний університет
імені Тараса Шевченка, м. Київ, Україна

Вступ. Нейродегенеративні захворювання – це виснажливі стани, що призводять до прогресуючого погіршення стану або загибелі нервових клітин. Це викликає когнітивну дисфункцію, деменцію та уповільнення рухової функції [1]. Для лікування нейродегенеративних захворювань зараз застосовують різноманітні лікарські засоби, які виявляють часткову ефективність, але все ж не здатні запобігти прогресуванню нейродегенеративному процесу, тим паче повністю його зупинити. Вищезазначене вимагає пошуку нових методів лікування, що передбачають використання нових хімічних сполук для лікування нейродегенерації. Піримідин – важливий гетероциклічний фармакофор, що викликає широкий інтерес науковців завдяки своєму терапевтичному потенціалу щодо модуляції нейродегенерації. Дослідники з усього світу виявили значущість піримідинових сполук для когнітивних функцій мозку та віднесли його до привілейованих похідних щодо впливу на ЦНС [2]. Серед похідних піримідину визначені біологічно активні речовини з різними механізмами модуляції нейродегенерації – інгібування ацетилхолінестерази, моноамінооксидази А та Б, запобігання нейрозапалення, блокування аденозинових рецепторів, іонотропних та метаботропних рецепторів глутамату тощо. Все більше значення набуває пошук мультитаргетного впливу на різні ланки патогенезу нейродегенерації. Застосування антагоністів NMDA-рецепторів, таких як Мемантин, пом'якшує ексайтотоксичну дію глутамату шляхом низькоафінного зв'язування з NMDA рецепторами, чим підтримують фізіологічну синаптичну активність. Крім того,

блокада специфічних підтипів NMDA рецепторів, може забезпечити ефективність проти Аβ-індукованого фосфорилування тау-білка та клітинної токсичності [3]. Тож цей напрямок модуляції вважається одним із найперспективніших. Кристалічна будова NMDA-рецепторів відома досить давно, для багатьох агоністів/антагоністів визначені сайти зв'язування та їх амінокислотний склад. Однак, лише у 2022 р. було доведено унікальність механізму дії Мемантину та визначено його фіксацію у порі іонотропного каналу [4]. Це відкриває можливості для пошуку речовин з кращими показниками афінності до цього сайту.

Мета дослідження. Метою представленого дослідження було визначення молекулярних механізмів дії нових синтезованих похідних тієнопіримідину на NMDA-рецептори глутамату.

Матеріали і методи. Methods of organic synthesis; physical and chemical methods of analysis; *Molecular docking study* – AutoDock Vina and AutoDockTools 1.5.6 programs, BIOVIADraw 2017R2, Chem3D, Discovery Studio Visualizer 2017/R2.

Тема НДР. «Молекулярне моделювання та синтез інноваційних похідних піримідину як перспективних засобів для лікування нейродегенеративних захворювань» (номер держреєстрації 0124U002006, 2024–2025 pp.)

Результати. Для дослідження нами були синтезовані похідні тієно[2,3-d]піримідину загальної будови, сконструйовані на основі гібрид-фармакофорної

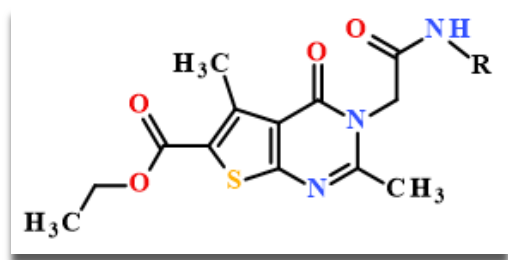


Рис. 1 Будова сконструйованих лігандів

концепції з лінкерними залишками амінокислот (рис. 1). Як макромолекулу використано іонотропний NMDA-рецептор (GluN1-2B) глутамату у конформації з селективним блокаторм – Мемантином (PDB ID 7SAD), виділеного з *Rattus norvegicus* у 2022 р. Мемантин має свою унікальну кишеню зв'язування з рецептором і формує специфічні взаємодії з амінокислотними залишками, що й обумовлює його фармакологічний ефект. Для оцінки ефективності використаних параметрів докінгу при відтворенні експериментальних даних конформаційного розміщення було проведено докінг нативного референсуліганду у активний сайт процедурою ре-докінгу. Досягнуто відтворюваності зв'язків при фіксації в активних сайтах, які описані в літературі. Ступінь афінності до сайту інгібітора NMDA рецептора для усіх синтезованих сполук перевищувала афінність Мемантину, що складає -5.8 ккал/моль.

концепції з лінкерними залишками амінокислот (рис. 1). Як макромолекулу використано іонотропний NMDA-рецептор (GluN1-2B) глутамату у конформації з селективним блокаторм – Мемантином (PDB ID 7SAD), виділеного з *Rattus norvegicus* у 2022 р. Мемантин має свою

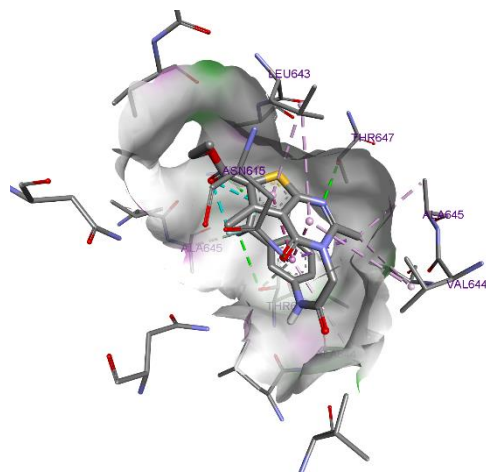


Рис. 2. Положення ліганду в активному сайті NMDA-рецептора

Фіксація в порі каналу усіх досліджуваних лігандів відбувається за участі ключових, для прояву інгібувальної здатності, залишків амінокислот – аланіну (Ala644), лейцину (Leu643), валіну (Val644), з якими формуються міцні короткі гідрофобні зв'язки. Найліпші показники афінності (-8,6 ккал/моль) визначено для етил 2,5-диметил-4-оксо-3-(2-оксо-2-[[4-(трифторметилфеніл) аміно}етил)-3,4-дигідротієно[2,3-d]піримідин-6-карбоксилату (рис. 2.).

Висновки. Визначено високий ступінь афінності синтезованих 3-ацетамідних похідних 2-метилтієно[2,3-d]піримідину до сайту інгібітора NMDA-рецептора, що доводить доцільність та перспективність подальших *in vivo* досліджень.

Список літератури

1. Gan L., Cookson M.R., Petrucelli L., La Spada A.R. Converging pathways in neurodegeneration, from genetics to mechanisms. *Nat. Neurosci.* 2018. Vol. 21 (10). P. 1300–1309.
2. Pant S., Kapri A., Nain S. Pyrimidine analogues for the management of neurodegenerative diseases. *European Journal of Medicinal Chemistry Reports.* 2022. Vol. 6. P. 100095
3. Jinping L., Lirong C., Yizhi S., Hui L., Yan W. The Role of NMDA Receptors in Alzheimer's Disease. *Frontiers in Neuroscience.* 2019. Vol.13.
4. Chou T.H., Epstein M., Michalski K., Fine E., Biggin P.C., Furukawa H. Structural insights into binding of therapeutic channel blockers in NMDA receptors. 2022. *Nat. Struct. Mol. Biol.* Vol. 29. P. 507-518

НООТРОПНА АКТИВНІСТЬ І МОЛЕКУЛЯРНИЙ ДОКІНГ ПЕРСПЕКТИВНОЇ СУБСТАНЦІЇ 1-БЕНЗИЛ-4-{4-[2-ОКСО-2- (ПІПЕРИДИН-1-ІЛ)ЕТИЛ]-5-СУЛЬФАНІЛІДЕН-4,5-ДИГІДРО-1H-1,2,4- ТРИАЗОЛ-3-ІЛ}ПІРОЛІДИН-2-ОНУ

Сулейман Р.М.¹, Семенець А.П.¹, Подольський І.М.², Штриголь С.Ю.¹,
Коваленко С.М.³, Георгіянич В.А.¹, Перехода Л.О.¹

¹Національний фармацевтичний університет, м. Харків, Україна

² Інститут підвищення кваліфікації спеціалістів фармації
Національного фармацевтичного університету, м. Харків, Україна

³Харківський національний університет імені В. Н. Каразіна, м.
Харків, Україна

Вступ. Когнітивні порушення, зокрема деменція в найближчі десятиліття вимагають цілеспрямованих зусиль для подальшого зменшення їх поширеності в суспільстві. Також зниження когнітивних функцій і, зокрема, втрата пам'яті є ключовими ознаками хвороби Альцгеймера, тому не дивно, що зростає велика кількість досліджень, зосереджених на пошуках препаратів для лікування цієї хвороби. В результаті пошуку нового ноотропу була одержана речовина 1-бензил-4-{4-[2-оксо-2-(піперидин-1-іл)етил]-5-сульфаніліден-4,5-дигідро-1H-1,2,4-тріазол-3-іл}піролідін-2-он, яка за критеріями навчання та антиамнестич-

Важливою складовою комплексної терапії є індивідуалізація лікування, що враховує тяжкість травми, супутні патології та реакцію пацієнта на медикаменти. Застосування індивідуально підібраних схем, заснованих на патогенетичних особливостях кожного конкретного випадку, дозволяє значно покращити прогнози відновлення пацієнтів і підвищити якість їхнього життя.

Список літератури

1. Haarbauer-Krupa, J., Pugh, M. J., Prager, E. M., Harmon, N., Wolfe, J., & Yaffe, K. (2021). Epidemiology of chronic effects of traumatic brain injury. *Journal of neurotrauma*, 38(23), 3235-3247.
2. Werner, C., & Engelhard, K. (2007). Pathophysiology of traumatic brain injury. *British journal of anaesthesia*, 99(1), 4–9.
3. Tani, J., Wen, Y. T., Hu, C. J., & Sung, J. Y. (2022). Current and potential pharmacologic therapies for traumatic brain injury. *Pharmaceuticals*, 15(7), 838.
4. Schepici, G., Silvestro, S., Bramanti, P., & Mazzon, E. (2020). Traumatic brain injury and stem cells: an overview of clinical trials, the current treatments and future therapeutic approaches. *Medicina*, 56(3), 137.
5. Crupi, R., Cordaro, M., Cuzzocrea, S., & Impellizzeri, D. (2020). Management of traumatic brain injury: from present to future. *Antioxidants*, 9(4), 297.
6. Ismail, H., Shakkour, Z., Tabet, M., Abdelhady, S., Kobaisi, A., Abedi, R. & Salameh, J. (2020). Traumatic brain injury: oxidative stress and novel antioxidants such as mitoquinone and edaravone. *Antioxidants*, 9(10), 943.
7. Taylor, M. A., & Kokiko-Cochran, O. N. (2024). Context is key: glucocorticoid receptor and corticosteroid therapeutics in outcomes after traumatic brain injury. *Frontiers in Cellular Neuroscience*, 18, 1351685.

ДИГОКСИН ПОСИЛЮЄ АНТИКОНВУЛЬСИВНИЙ ПОТЕНЦІАЛ КЛАСИЧНИХ ПРОТИЕПІЛЕПТИЧНИХ ЗАСОБІВ ЗА РАХУНОК ВЛАСНИХ ГАМК-ЕРГІЧНИХ ВЛАСТИВОСТЕЙ

Цивунін В.В., Штриголь С.Ю., Северіна Г.І.

Національний фармацевтичний університет, м. Харків, Україна

Вступ. Рефрактерна (поліфармакорезистентна) епілепсія є актуальною медико-соціальною проблемою. Одним із можливих шляхів досягнення умовного контролю нападів у такому випадку може бути використання в схемах лікування на додачу до класичних протиепілептичних засобів (ПЕЗ) препаратів із інших фармакологічних груп, що мають адитивний протисудомний потенціал, зокрема, серцевого глікозиду дигоксину. Проте не з'ясованими залишаються механізми антиконвульсивної дії дигоксину, що потребує відповідних досліджень.

Мета дослідження. Дослідити можливі ГАМК-ергічні механізми антиконвульсивної дії дигоксину, зокрема, як ад'юванта до класичних протиепілептичних засобів.

Матеріали і методи. У досліджах *in vivo* використовували білих нелінійних статевозрілих мишей обох статей. Дигоксин вводили тваринам підшкірно у субкардіальній дозі 0,8 мг/кг на тлі попередньо введених в шлунок класичних ПЕЗ: вальпроату, карбамазепіну, ламотриджину, топірамату, леветирацетаму, фенобарбіталу та клоназепаму в субефективних дозах ($\frac{1}{2}$ ED₅₀). Антагоністи ГАМК (пентилентетразол, пікротоксин, бікукулін) використовували для моделювання гострих судом, пентилентетразолом додатково індукували у тварин кіндлінг. Молекулярний докінг *in silico* проводили із використанням програмних пакетів AutoDock Vina та AutoDockTools 1.5.6.

Тема НДР. «Обґрунтування вдосконалення лікування поліфармакорезистентної епілепсії шляхом комбінованого використання класичних антиконвульсантів з іншими препаратами» (номер держреєстрації **0120U102460**, 2020–2022 pp.)

Результати. За умов ГАМК-негативних конвульсій *in vivo* встановлено потужні захисні властивості дигоксину *per se* на моделях гострих пароксизмів, а також помірну антиконвульсивну дію за пентилентетразолового кіндлінгу. При цьому доведено здатність дигоксину виразно посилювати протисудомний потенціал класичних ПЕЗ, забезпечуючи максимальний захисний ефект їх субефективних доз. Встановлено також значне збільшення пулу ГАМК у мозку тварин на тлі застосування комбінації дигоксину з вальпроатом натрію. За результатами докінгу *in silico* встановлено, що дигоксин виявляє високу афінність до ГАМК-ергічних біомішеней: бензодіазепінового сайту ГАМК_A-рецептора, ГАМК_A-сайту нейростероїдів, а також ідентичну ретигабіну афінність до вольтаж-залежних калієвих каналів KCNQ2, що доведено регулюють релізінг ГАМК.

Висновки. За сукупністю результатів, отриманих *in vivo* та *in silico*, встановлено, що ад'ювантний протисудомний потенціал дигоксину пов'язаний із наявністю ГАМК-ергічних властивостей.

PINEAPPLE WEED (*MATRICARIA DISCOIDEA* DC.) HERB EXTRACTS WITH SOPORIFIC ACTIVITY

Oleh Koshovyi^{1,2}, Janne Sepp², Igor Kireyev¹, Ain Raal²

¹National University of Pharmacy, Kharkiv, Ukraine

²Institute of Pharmacy, Faculty of Medicine, University of Tartu, Tartu, Estonia

Introduction. Pineapple weed (*Matricaria discoidea* DC., Asteraceae) herb is an essential oil containing raw material with spasmolytic and anti-inflammatory activity, also rich in phenolics. Recently, we found a total of 44 terpenoids, 16 phenolic compounds in the aqueous-ethanolic extract of *M. discoidea* herb, and the dry extract showed a promising soporific activity [1], which can be improved by the well-known strategy – the conjugation with amino acids [2].

The aim of the study. The aim of this research was to study phytochemical composition and soporific activity of the *M. discoidea* dry extract and its amino acid preparations with potential uses in the pharmaceutical practice.