

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, Георгіяни 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

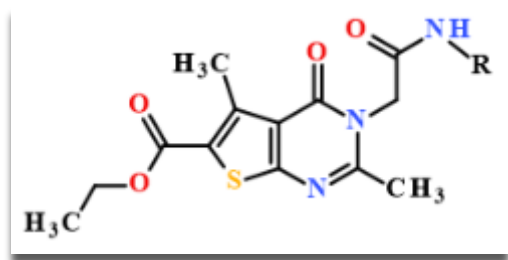


Рис. 1 Будова сконструйованих лігандів

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

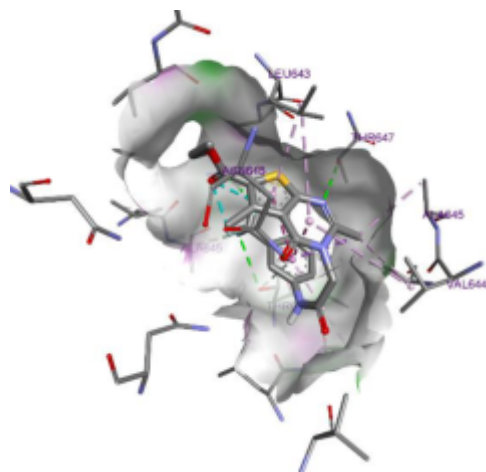


Рис. 2. Положення ліганду в активному сайті NMDA-рецептора

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

НЕЙРОПРОТЕКТОРНІ ВЛАСТИВОСТІ АДЕМОЛУ ПРИ ЧЕРЕПНО-МОЗКОВІЙ ТРАВМІ У ЩУРІВ

Семененко С.І., Дорошкевич І.О., Семененко О.М., Вітрук Т.К.

Вінницький національний медичний університет, м. Вінниця, Україна

Вступ. У зв'язку з війною в Україні, за останні роки визначається значне зростання як загального травматизму загалом, так і мозкового травматизму зокрема. Пошкодження центральної нервової системи (ЦНС) в учасників бойових дій посідають друге місце після кульових та осколкових поранень тулуба та кінцівок, проте найчастіше діагностують поєднання загального та мозкового травматизму. Тільки за період 2014-2016 рр. в неврологічний стаціонар Військово-медичного клінічного центру північного регіону надійшло більше 800 військовослужбовців із закритою ЧМТ, зумовленою вибуховою хвилею. У сучасних війнах частота ЧМТ досягає 34,4 % від загальної кількості поранених, а пошкодження черепа – 76 % від кількості постраждалих неврологічного профілю. Все це свідчить про те, що в сучасних військових конфліктах ЧМТ значно впливає на боєздатність військовослужбовців.

Патофізіологічними механізмами вторинного пошкодження мозку є еволюційно вироблені каскадні біохімічні стресові реакції, які індукуються у відповідь на первинне ушкодження і розвиваються з плином часу. Призводячи до ішемії мозку, вони істотно посилюють тяжкість стану постраждалих з ЧМТ,