

Адемол на 21 добу ЧМТ проти 4 доби вірогідно збільшував активність ензимів антиоксидантного захисту – супероксиддисмутази, глутатіонпероксидази та каталази на 42 %, 25 %, 37 % відповідно.

Висновки. Первинна церебропротекція раннього періоду модельної ЧМТ показала, що використання фармакологічного засобу з поліфункціональними властивостями 1-адамантилтилокси-3-морфоліно-2-пропанолу гідрохлориду (Адемолу) дозволяє достовірно знизити летальність та неврологічний дефіцит у щурів з травматично пошкодженим головним мозком, стримувало гіперактивацію анаеробного гліколізу, зменшувало ознаки лактат-ацидозу, запобігало накопиченню активних кисневих інтермедіатів та сповільнювало перебіг реакцій вільнорадикального окиснення ліпідів та протеїнів в структурах головного мозку щурів.

**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, Георгіянець 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}піролідин-2-он, яка за критеріями навчання та антиамнестичної активності перевищувала показники референс препарату Пірацетаму і є перспективною для подальших досліджень.

Мета дослідження. Вивчення ноотропної активності та можливих механізмів дії перспективної субстанції 1-бензил-4-{4-[2-оксо-2-(піперидин-1-іл)етил]-5-сульфаніліден-4,5-дигідро-1H-1,2,4-тріазол-3-іл}піролідин-2-ону.

Матеріали та методи. Для фармакологічного скринінгу обрана базовою модель скополамін-індукованої амнезії для вивчення впливу речовин на формування та відтворення пам'ятного сліду у тесті умовного рефлексу пасивного уникнення. Для рецептор-орієнтованого гнучкого докінгу використовували пакет програм Autodock 4.2. Як біологічні мішені були використані

кристалографічні моделі рецептора ацетилхоліну (PDB ID: 6ZFZ) і AMPA рецептора (PDB ID: 3LSF).

Тема НДР. «Фармакологічне вивчення біологічно активних речовин та лікарських засобів» (номер держреєстрації 0114U000956, 2024–2033 рр.).

Результати. Оцінку ноотропної активності визначали кількістю тварин, які досягли критерію навчання та за значеннями антиамнестичної активності (АА). Здатність до навчання була порушена при амнезії, викликаній скополаміном: на 66,6% менше мишей порівняно з контролем ($p < 0,01$) досягли критерію навчання, тоді як цей показник був успішно досягнутий усіма тваринами контрольної групи. У групі препарату порівняння Пірацетаму критерію навченості досягли 83,33% мишей, що на 50% більше, ніж у групі контролю амнезії ($p < 0,05$), а антиамнестична активність склала 49,4 %. За критеріями навчання та АА досліджувана речовина перевищувала показники референс препарату Пірацетаму більше ніж у 2 рази. Досліджувана сполука повністю усунула амнезувальний ефект скополаміну: критерію навченості досягли 100% тварин, АА становила 106.4%.

Виходячи з хімічної структури досліджувана речовина є молекулярним гібридом Небрацетаму, який має агоністичний механізм дії на мускариновий (M1) ацетилхоліновий рецептор. Враховуючи приналежність до піролідонових ноотропів більшість з них, зокрема референс-препарат Пірацетам має вплив на рецептор AMPA шляхом позитивної алостеричної модуляції. Тому для проведення докінгу з метою встановлення можливого механізму дії були обрані саме ці біологічні мішені. В результаті стиковки було виявлено, що кращий афінітет досліджуваної молекули в енантімерних конфігураціях (R і S) спостерігався відносно мускаринової мішені (R: Affinity dg = -9,8 ккал/моль; S: Affinity dg = -9,6 ккал/моль), аніж до рецептора AMPA (R: Affinity dg = -7,0 ккал/моль; S: Affinity dg = -7,3 ккал/моль). Згідно одержаних значень скорингової функції тестована молекула має кращий афінітет ніж рефренс препарат Небрацетам (R: Affinity dg = -7,6 ккал/моль; S: Affinity dg = -7,5 ккал/моль) та співкристалізований агоніст 77LH281 (Affinity dg = -9,0 ккал/моль). На рис. 1 наведені суперпозиції енантімерів R і S в активному сайті мускаринового (M1) рецептора в порівнянні зі співкристалізованим лігандом.

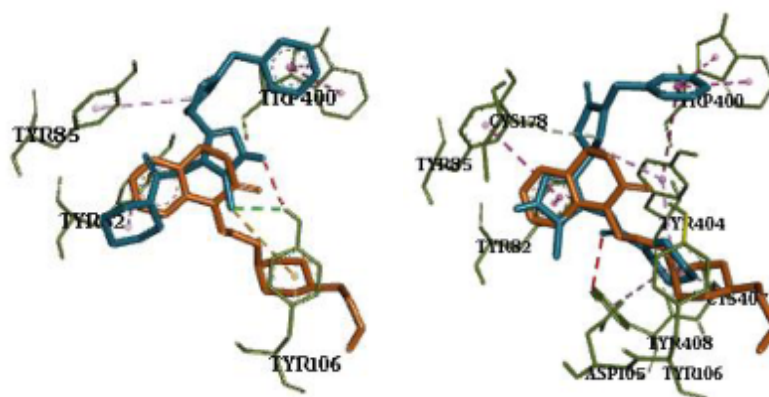


Рис. 1. Суперпозиції досліджуваної молекули (синя) і ліганда 77LH281 (оранжева) в активному сайті мускаринового (M1) ацетилхолінового рецептора: зліва – R енантімер, справа – S енантімер.

Виходячи з одержаної візуалізації стиковки ймовірно ноотропний ефект реалізується за участі S енантіомерної конфігурації молекули, про що свідчать наведені способи зв'язування в порівнянні з лігандом-агоністом.

Висновки. Фармакологічні та докінгові дослідження ноотропної активності 1-бензил-4-{4-[2-оксо-2-(піперидин-1-іл)етил]-5-сульфаніліден-4,5-дигідро-1H-1,2,4-тріазол-3-іл}піролідин-2-ону свідчать про перспективність поглиблених досліджень та подальшої хімічної модифікації.

АНАЛІЗ ПЕРСПЕКТИВНИХ НАПРЯМІВ ФАРМАКОЛОГІЧНОЇ КОРЕКЦІЇ ЧЕРЕПНО-МОЗКОВОЇ ТРАВМИ

Хімчик В.В., Левих А.Е.

Дніпропетровський державний медичний університет, м. Дніпро, Україна

Вступ. Черепно-мозкова травма (ЧМТ) є однією з основних причин захворюваності, інвалідності та смертності серед осіб віком до 45 років у світі. Щорічно 64–74 мільйони людей отримують ЧМТ [1]. Саме в Україні ЧМТ – одна з найгостріших проблем, оскільки внаслідок повномасштабної війни на території нашої країни ризик отримання ЧМТ мають як військовослужбовці, так і цивільні особи. За даними офіційної статистики, в Україні до початку повномасштабного вторгнення кількість ЧМТ складала 120 тис. випадків/рік, а через активні військові дії такі показники зросли вдвічі.

Мета дослідження. Проаналізувати актуальну інформацію щодо медикаментозного лікування при ЧМТ, а також визначити чинники, від яких залежить вибір препарату.

Тема НДР. «Вивчення інертних газів як засобів первинної нейропротекції при травматичних та нетравматичних ураженнях мозку (клініко-експериментальне дослідження)» (номер держреєстрації **0123U100225**, 2023–2025 рр.).

Результати. ЧМТ визначається як «зміна функції мозку або ознака патології мозку, спричинена зовнішньою силою». Оскільки первинне пошкодження, яке представляє собою пряме механічне пошкодження, не піддається терапевтичному впливу, метою лікування є обмеження вторинного пошкодження (відстроченого немеханічного пошкодження). На це впливають зміни церебрального кровотоку (гіпо- та гіперперфузія), порушення цереброваскулярної ауторегуляції, церебральна метаболічна дисфункція та неадекватна церебральна оксигенація. Крім того, ексайтотоксичне пошкодження клітин і запалення можуть призвести до апоптотичної та некротичної смерті клітин [2].

Медикаментозне лікування є лише частиною комплексного підходу до лікування ЧМТ. До основних груп препаратів, що застосовуються при ЧМТ, відносяться осмотичні діуретики, глюкокортикоїди, протисудомні препарати, анальгетики, нейропротектори, вазопресори. Призначення та дозування визначаються індивідуально для кожного пацієнта з урахуванням тяжкості травми та супутніх захворювань.