

5. Hierarchic system of QSAR models (1D – 4D) on the base of simplex representation of molecular structure / V.E. Kuz'min, A.G. Artemenko, P.G. Polischuk [et al] // *J. Mol Model.* 2005. Vol. 11. P. 457-467. doi:[10.1007/s00894-005-0237-x](https://doi.org/10.1007/s00894-005-0237-x)

6. The effect of nitroaromatics composition on their toxicity *in vivo*. 1D QSAR research / V.E. Kuz'min, E.N. Muratov, A.G. Artemenko [et al] // *Chemosphere.* 2008. V. 72. P. 1373-1380. <https://doi.org/10.1016/j.chemosphere.2008.04.045>

7. From basic physics to mechanisms of toxicity: the «liquid drop» approach applied to develop predictive classification models for toxicity of metal oxide nanoparticles / N. Sizochenko, B. Rasulev, A. Gajewicz [et al] // *Nanoscale* . 2014. Vol. 6. P. 13986-13993. doi:[10.1039/c4nr03487b](https://doi.org/10.1039/c4nr03487b)

8. Batsanov S. S. Van der Waals R–adii of Elements / S. S. Batsanov // *Inorganic Materials.* 2001. Vol. 37, № 9. P. 871-885.

9. Virtual Screening and Molecular Design Based on Hierarchical QSAR Technology / Kuz'min V.E., Artemenko A.G., Muratov E.N. [et al]. – Springer-Verlag New York Inc. Recent Advances in QSAR Studies Methods and Applications. Series: Challenges and Advances in Computational Chemistry and Physics, 2010. – Vol. 8. Part I, Chapter 5. – 423 p. doi: [10.1007/978-1-4020-9783-6_5](https://doi.org/10.1007/978-1-4020-9783-6_5)

10. The advancement of multidimensional QSAR for novel drug discovery - where are we headed? / Tao Wang, Xin-song Yuan, Mian-Bin Wu [et al] // *Expert Opinion on Drug Discovery.* 2017. Vol. 12, №8. P. 769-784. doi:[10.1080/17460441.2017.1336157](https://doi.org/10.1080/17460441.2017.1336157)

11. Asma, K., Romina, N., Amanda, N.A., Jean-Philippe, T., Timothy, J.K., Edward, W.C.L., Kenong, X., Phong, A.T., Andrea, J.O.C., Bruce, G.M., Richard, D.B., Yanling, H., Alan, M.C.N., Aleksandra, B.D., Ravi, S., Snjezana, T.H., 2019. Biocompatible and biodegradable magnesium oxide nanoparticles with in vitro photostable near-infrared emission: short-term fluorescent markers. *Nanomaterials.* 9, 1360. <https://doi.org/10.3390/nano9101360>

**ПОШУК ТА ВИВЧЕННЯ СПОЛУК З АНАЛЬГЕТИЧНОЮ,
ПРОТИЗАПАЛЬНОЮ ТА ФРИГОПРОТЕКТОРНОЮ ДІЄЮ
СЕРЕД НОВИХ ПОХІДНИХ 5,7-ДІАЦИЛ-3-Н(АЛКІЛ)-6-АРИЛ-5Н-
[1,2,4]ТРИАЗОЛ[3,4-*b*][1,3,4]ТІАДІАЗИНУ**

Коваль А.Я.¹, Штриголь С.Ю.², Лесик Р.Б.¹

**¹Львівський національний медичний університет
імені Данила Галицького, Львів, Україна**

²Національний фармацевтичний університет, м. Харків, Україна

Вступ. За даними Всесвітньої організації охорони здоров'я, у розвинених країнах біль за поширеністю можна порівняти з пандемією. Найбільш частою причиною звернення хворих за невідкладною медичною допомогою залишається больовий синдром (52% усіх випадків), зокрема на первинному рівні з 14,5 млн. екстрених звернень помірний больовий синдром був виявлений у 2 млн. пацієнтів (14% випадків), виразний – у 2,9 млн. пацієнтів (20%

випадків). Сьогодні клініка та фармацевтична промисловість потребують нових лікарських засобів, анальгетиків зокрема, оскільки відомі препарати не повною мірою задовольняють вимоги сучасної клінічної практики. Саме тому проводиться пошук нових сполук із знеболювальними властивостями, які б могли стати основою для створення нового більш ефективного та безпечного лікарського засобу. Також актуальною проблемою є профілактика та лікування холодової травми (загального охолодження, відмороження), для чого використовують фригопротекторні засоби. Фригопротекторний ефект значною мірою пов'язаний з протизапальними властивостями.

Мета дослідження. Встановити залежність анальгетичного та/чи протизапального ефектів у нових похідних 5,7-діацил-3-*H*(алкіл)-6-арил-5*H*-[1,2,4]триазоло[3,4-*b*][1,3,4]тіадіазину від хімічної структури, виявити найбільш ефективну сполуку із знеболювальною та/чи протизапальною дією та провести поглиблене вивчення її фармакологічних властивостей і безпечності на предмет придатності для створення нового лікарського засобу.

Матеріали і методи. В якості об'єктів дослідження нами було обрано 23 нові біологічно активні сполуки похідні 5,7-діацил-3-*H*(алкіл)-6-арил-5*H*-[1,2,4]триазоло[3,4-*b*][1,3,4]тіадіазину. Оцінку анальгезуючої активності сполук проводили на моделях термічної («гаряча пластина») та хімічної (оцтовокислі «корчі») стимуляції, а вивчення антиноцицептивної активності – на моделі вісцерального болю (оцтовокислі «корчі»). Гостру токсичність сполук вивчали *in vivo* при одноразовому внутрішньошлунковому введенні. Цитотоксичність сполук вивчалась на лініях клітин J774.2 та НЕК 293Т. Для визначення можливого механізму дії досліджуваних сполук використали техніку молекулярного докінгу. Оцінку дозозалежності знеболювального ефекту та визначення опіоїдєргічної складової в механізмі дії проводили на моделі ноноцептивного болю «Гаряча пластина» в мишей. Поведінкові реакції досліджували в тесті «Відкрите поле». Фригопротекторну активність вивчали на моделі гострого загального охолодження в мишей та щурів.

Результати. Встановлено, що більшість досліджуваних речовин виявили виразний антиноцицептивний ефект на моделях термічної та хімічної ноцицептивної стимуляції, який реалізується як на центральному, так і на периферичному рівні. Окремі сполуки в експерименті виявляли анальгезуючу активність, що була близька до такої у кеторолаку чи переважала його. Вивчення протизапальної дії досліджуваних сполук на моделі карагенінового набряку показало, що більшість з них виявляють суттєвий ефект, який наближається до дії препарату порівняння диклофенаку натрію.

Для подальшого дослідження відібрано сполуки з вираженою антиноцицептивною дією. При визначенні гострої токсичності зазначених сполук при одноразовому внутрішньошлунковому введенні розраховано ЛД₅₀, яка для 1-(5-ацетил-3-метил-6-феніл-5*H*-[1,2,4]триазоло[3,4-*b*][1,3,4]тіадіазин-7-іл)-етанону (IFT_247) становила 2840±340 мг/кг (IV клас токсичності за класифікацією Hoge та Sterner – малотоксичні речовини). Результати цитотоксичності сполук на псевдонормальні клітини засвідчили, що концентрація напівмаксимального інгібування на лінії клітин J774.2 становила

15,32-49,53 мкМ, а на лінії НЕК 293Т – 13,63-356,26 мкМ. Таким чином, невисокі токсикометричні параметри досліджуваних сполук є одним із аргументів для їх поглибленого доклінічного вивчення.

Скринінгові дослідження найактивніших сполук на фригопротекторні властивості на моделі гострого загального охолодження (ГЗО) засвідчили, що така активність не є загальною ознакою сполук цього ряду. Потужні фригопротекторні властивості проявило похідне IFT_247 (статистично значуще збільшення часу життя мишей на моделі ГЗО) та не поступається референс-препарату диклофенаку натрію.

Згідно з результатами молекулярного докінгу встановлено, що досліджувані сполуки потенційно виявляють свій протизапальний вплив переважно через вплив на 5-ліпоксигеназоактивуючий протеїн (FLAP) та в меншій мірі 5-ліпоксигеназу (5-LOX). Вплив на ЦОГ-1 та ЦОГ-2 є меншим у порівнянні з референтними лікарськими засобами, однак ця взаємодія може збільшувати сумарний протизапальний ефект досліджуваних речовин.

За результатами проведених досліджень для подальшого поглибленого вивчення визначено сполуку-лідера – IFT_247. Найменша з випробуваних доз сполуки IFT_247 5 мг/кг спричинила слабкий знеболювальний ефект на рівні тенденції (приріст 34,9%). Збільшення дози до 15 мг/кг спричинило більший ефект (приріст 68,1%, $p < 0,01$). Ефект дози 25 мг був найбільшим (приріст 149,6%, $p < 0,001$), а підвищення дози до 35 мг/кг не посилювало його (приріст 135,9%, $p < 0,001$). Отже, анальгетична дія сполуки IFT_247 залежить від дози, а максимальною ефективною можна вважати дозу 25 мг/кг і саме її взято для наступних експериментів.

Аналіз результатів вивчення опіоїдергічного механізму сполуки IFT_247 демонструє, що блокатор опіоїдних рецепторів налоксон не вплинув на її знеболювальний ефект. У тесті «Гаряча пластина» ця сполука *per se* збільшила латентний період (ЛП) облизування задньої лапи в середньому на 54%. На тлі дії налоксону ЛП ноцицептивної реакції зріс на 72,8%, відмінності з показником групи досліджуваної сполуки *per se* відрізняються на рівні тенденції. Для порівняння аналогічний експеримент виконано з класичним анальгетиком-антипіретиком метамізолом натрію. Середній приріст ЛП ноцицептивної реакції за його використання *per se* становив 306,3%, а за попередньої блокади опіоїдних рецепторів налоксоном – 204,4%, тобто зменшувався в середньому на третину, а медіана фінального латентного часу зменшилася в 2 рази при майже однаковому вихідному значенні. Отже, опіоїдергічний механізм, очевидно, не бере участі в анальгетичній дії сполуки IFT_247.

У тесті відкритого поля не виявлено суттєвого впливу сполуки IFT_247 на поведінку мишей. Єдиною значущою відмінністю було збільшення кількості болюсів ($p < 0,05$), проте решта показників емоційних реакцій та їх вегетативного супроводу (грумінг, уринації) не відрізнялися від контрольних значень. Таким чином, досліджувана сполука не спричиняє ані стимулювального, ані пригнічую вального впливу на ЦНС.

Сполука IFT_247 у дозах 25 мг/кг у мишей і 18 мг/кг у щурів при внутрішньоплунковому введенні виявляє виразну фригопротекторну активність та на рівні диклофенаку натрію збільшує час життя мишей за ГЗО; запобігає розвитку ДВЗ-синдрому в найгострішому періоді гострої холодової травми; пригнічує запальну відповідь переважно шляхом зменшення вмісту лейкотриєну В₄ і тотальних лейкотриєнів (це підтверджує результати молекулярного докінгу щодо можливості впливу на FLAP та 5-LOX), а також прозапальних цитокінів IL-1 β і TNF- α ; запобігає падінню рівня NOS. За характером впливу на гемостаз, запальні маркери та NOS сполука IFT-247 наближається до препарату порівняння диклофенаку натрію, що має доведені фригопротекторні властивості.

Висновки. Досліджуванім похідним 5,7-диацил-3-*H*(алкіл)-6-арил-5*H*-[1,2,4]триазоло[3,4-*b*][1,3,4]тіадіазинів притаманна суттєва антиноцицептивна та помірна антиексудативна активність. Найбільш активною структурою є IFT_247, що не поступається чи переважає кеторолак на моделях ноцицептивної стимуляції оцтової кислоти «корчі» та «гаряча пластина». IFT_247 чинить дозозалежний знеболювальний ефект, максимально ефективною є доза 25 мг/кг. У механізмі анагетичної дії сполуки не бере участі опіоїдєргічний вплив. Зазначена сполука не спричиняє ані стимулювального, ані пригнічувального впливу на ЦНС. Сполука IFT_247 може стати основою для створення нового лікарського засобу з анагетичною, протизапальною та фригопротекторною дією.

ПАГОНИ *VIBURNUM OPULUS* L. – ПЕРСПЕКТИВНИЙ ВИД ЛІКАРСЬКОЇ РОСЛИННОЇ СИРОВИНИ

Пантюхіна А.¹, Носікова О.¹, Хворост О.², Рудник А.³

¹ Харківський ліцей № 107, м. Харків, Україна

² Національний фармацевтичний університет, м. Харків, Україна

³ Ніжинський державний університет імені Миколи Гоголя,
м. Ніжин, Україна

Вступ. Сьогодення диктує нам нові підходи до забезпечення населення України доступними та ефективними лікарськими засобами. Зважаючи на процеси, що відбуваються у соціумі, на перший план зараз виходять доступні бюджетні препарати. Калина звичайна *Viburnum opulus* L. – поширена в Україні у дикорослому та культивованому стані багаторічна рослина. До ДФУ 2.0 введено монографії «Калини кора» та Калини плоди». Гілки к. звичайної за літературними відомостями містять ефірну олію (в її складі саліцин) та дубильні речовини. Поширеність калини звичайної, аспекти її фармакологічної дії та доступність сировини спонукали нас почати фармакогностичне вивчення пагонів цієї рослини.

Мета дослідження. Визначити ряд товарознавчих параметрів асимілюючих та здерев'янілих неолистяних пагонів калини звичайної.