

МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ

Національний фармацевтичний університет

Факультет медико-фармацевтичних технологій

Кафедра фармацевтичної хімії

КВАЛІФІКАЦІЙНА РОБОТА

на тему: **«МОЛЕКУЛЯРНИЙ ДОКІНГ ТА АДМЕТ-ОЦІНКА
ПОТЕНЦІЙНИХ НООТРОПІВ, ЩО МІСТЯТЬ
ФРАГМЕНТ ПРОЛІДИН-2-ОНУ»**

Виконала: здобувачка вищої

освіти групи 226Ф 20КФм(5,5з)

спеціальності: 226 Фармація, промислова

фармація освітньо- професійної програми

Клінічна фармація

Анжеліка СОЛОВЙОВА

Керівник: професор закладу вищої освіти

кафедри фармацевтичної хімії, д.фарм.н.,

проф. Ліна ПЕРЕХОДА

Рецензент: професор закладу вищої освіти

кафедри кафедри фармакогнозії та

нутриціології,

д.фарм.н., проф. Тетяна ГОНТОВА

Харків – 2026 рік

АНОТАЦІЯ

Робота присвячена дизайну, ADMET-прогнозуванню та молекулярному докінгу потенційних ноотропних молекул, що містять фрагмент піролідін-2-ону. Результати *in silico* досліджень вказують на перспективність подальшого синтезу та фармакологічного вивчення потенційних кандидатів. Робота складається із вступу, трьох розділів, висновків, списку використаної літератури, що включає 64 найменування. Зміст роботи викладено на 50 сторінках машинописного тексту, робота містить 7 таблиць та 17 рисунків.

Ключові слова: піролідін-2-он, ноотропна активність, *in silico* методи, ADMET-параметри, молекулярний докінг.

ANNOTATION

The work is devoted to the use of design, ADMET prediction, and molecular docking of potential nootropic molecules containing a pyrrolidin-2-one fragment. The results of *in silico* studies indicate the promise of further synthesis and pharmacological investigation of potential candidates. The study consists of an introduction, three chapters, conclusions, and a list of references, which includes 64 sources. The content of the work is presented on 50 pages of typescript and contains 7 tables and 17 figures.

Keywords: pyrrolidin-2-one, nootropic activity, *in silico* methods, ADMET parameters, molecular docking.

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ

ЧМТ	Черепно мозкова травма
ЦНС	Центральна нервова система
ГЕБ	Гематоенцефалічний бар'єр
AMPA	Альфа-аміно-3-гідрокси-5-метил-4-ізоксазолпропіонова кислота)
NMDA	N-метил-D-аспартат
PDB	Protein Data Bank
LD ₅₀	Летальна доза 50%
ГАМК	Гамма-аміномасляна кислота
P-gp	P-глікопротеїн
НПЗЗ	Нестероїдні протизапальні засоби
LOAEL	Lowest-observed-adverse-effect level

ЗМІСТ

	стор.
ВСТУП	5
РОЗДІЛ 1. НООТРОПИ: ЇХ ЗНАЧЕННЯ У ПОКРАЩЕННІ КОГНІТИВНИХ ФУНКЦІЙ ТА МЕХАНІЗМИ ДІЇ (ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ)	8
1.1. Класифікація та загальна характеристика ноотропів.....	9
1.2. Рацетамові ноотропи: безпечні когнітивні підсилювачі.....	11
1.3. Нейромедіаторні механізми дії рацетамів.....	21
ВИСНОВКИ ДО РОЗДІЛУ 1	28
РОЗДІЛ 2. ХАРАКТЕРИСТИКА ТА АРГУМЕНТАЦІЯ ВИБОРУ ОБ'ЄКТІВ І МЕТОДІВ ДОСЛІДЖЕННЯ	29
2.1. Матеріали та методи.	
2.2. Конструювання структур та молекулярні біомішені для докінгу	30
ВИСНОВКИ ДО РОЗДІЛУ 2	36
РОЗДІЛ 3. <i>IN SILICO</i> ПРОГНОЗ ПАРАМЕТРІВ ADMET ТА НООТРОПНОЇ АКТИВНОСТІ НОВИХ РАЦЕТАМІВ	
3.1. Використання платформи pkCSM для розрахунку та оцінки параметрів ADMET	37
3.2. Молекулярний докінг потенційних прототипів ноотропів	38
ВИСНОВКИ ДО РОЗДІЛУ 3	48
ЗАГАЛЬНІ ВИСНОВКИ	49
СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ	51
ДОДАТКИ	59

ВСТУП

Актуальність теми. Пошук нових ефективних ноотропних засобів залишається одним із ключових напрямів сучасної нейрофармакології, що пов'язано зі зростанням частоти когнітивних дисфункцій у людей різних вікових груп. Особливої актуальності ця проблема набуває після пандемії COVID-19, оскільки постковідний синдром, як показали дослідження, часто супроводжується зниженням пам'яті та уваги.

Незважаючи на наявність класичних рацетамових ноотропів, їх ефективність не завжди є оптимальною. Попри те, що ці лікарські речовини здатні посилювати нейрональну пластичність, впливати на енергетичний обмін і покращувати хімічну нейротрансмісію, багато з них характеризуються відносно низькою біодоступністю, потребою у високих дозах або відсутністю чіткої селективності щодо молекулярних біомішеней.

В цьому плані особливу увагу привертає структурний фрагмент піролідин-2-ону, який лежить в основі рацетамів. Цей каркас визначає здатність молекули до зв'язування з відповідними рецепторами та підтримує баланс між гідро- і ліпофільністю. Модифікація цього фрагмента дозволяє створювати похідні з кращою проникністю через гематоенцефалічний бар'єр (ГЕБ) та створює умови для кращого аффінітету до ноотропних мішеней.

Для забезпечення оптимальної модифікації таких похідних потрібно залучити системну оптимізацію електронних, стеричних та фармакофорних параметрів, що визначають взаємодію з ключовими мішенями ЦНС. Для розробки потрібно врахувати можливість впливу нових молекул на холінергічні та глутаматергічні шляхи, що важливо для нейропластичності та довготривалої потенціації. А поєднання в одній структурній матриці різних фармакофорів створити більш ефективні та безпечні серії.

На сьогодні, *in silico* технології відіграють ключову роль у прискоренні пошуку нових «лікоподібних» молекул. Методи фармакофорного моделювання, молекулярного докінгу, та ADMET-прогнозування дають змогу визначити потенційну активність, токсичність та здатність нових

сполук проникати в ЦНС. Сукупність цих методів підвищує не тільки ефективність пошуку, але й знижує витрати на подальші експериментальні дослідження, що робить розробку інноваційних когнітивних препаратів цілеспрямованою та результативною.

Метою дослідження є дизайн, ADMET-прогнозування та молекулярний докінг потенційних ноотропних молекул, що містять фрагмент піролідін-2-ону.

Завдання дослідження:

- створити потенційні структури для подальшого дослідження;
- спрогнозувати за допомогою онлайн *платформи pKCSM* параметри Ліпінського та ADMET;
- провести докінгові дослідження отриманих молекул до M1 ацетилхолінового рецептора та рецептра AMPA;
- надати рекомендації щодо подальших експериментальних досліджень.

Об'єкт дослідження. Похідні з фрагментом піролідін-2-ону, фармакофорне моделювання, дослідження параметрів ADMET, докінгові дослідження.

Предмет дослідження – прогнозування фармако-кінетичного профілю і токсичності; молекулярний докінг.

Методи дослідження. Комп'ютерні методи прогнозування параметрів ADMET, молекулярний докінг.

Елементи наукових досліджень. На базі ноотропу з фрагментом піролідін-2-ону, Небрацетаму, була сконструйована базова структурна матриця, яка містила різні функціональні групи та гетероциклічні фрагменти (5-сульфаніліден-1,2,4-тріазол та піперидин). З метою покращення фармако-кінетичних характеристик та аффінітету проведена подальша модифікація з утворенням 6-ти S-алкільних похідних. Були розраховані параметри ADMET та проведений молекулярний докінг відносно M1 ацетилхолінового рецептора та рецептора AMPA. Згідно обчислених значень одержані

структури мали помірну проникність через гемато-енцефалічний бар'єр ГЕБ ($\log BB > -1$) та ЦНС ($\log PS > -2$). Аналіз одержаних значень свідчить, що досліджувані сполуки можливо є субстратами/інгібіторами р-глікопротеїну. Це означатиме, що досліджувані молекули матимуть збільшену біодоступність і проникнення через ГЕБ, що дуже важливо для прояву ними ноотропного ефекту. Такий подвійний механізм також підвищує ризик лікарських взаємодій, оскільки інгібування Р-gp впливає на інші його субстрати. За всіма іншими фармакокінетичними параметрами сполуки мали середні значення, отже були рекомендовані для молекулярного докінгу. Згідно одержаних обчислень і аналізу візуалізації в активних сайтах біомішеней, тестовані S-алкільні похідні можливо спонукатимуть до нейротрансмісії через ацетилхоліновий шлях. Про що свідчать обчислені значення скорингової функції, вільної енергії, констант зв'язування та спосіб зв'язування в активному центрі M1 рецептора, подібного до співкристалізованого ліганду. Таким чином модифіковані похідні Небрацетаму, можуть бути рекомендовані для подальших експериментальних досліджень.

Апробація результатів дослідження та публікації. Результати досліджень були представлені у вигляді тез на міжнародній internet-конференції «Modern chemistry of medicines» (7 листопада 2025 року). За результатами конференції було опубліковано тези та отримано Сертифікат учасника.

Структура та обсяг кваліфікаційної роботи. Кваліфікаційна робота складається із вступної частини, огляду літератури, розділу аналітико-дослідницької аргументації об'єктів та методів досліджень, розділу досліджень, висновків, списку використаної літератури та додатків. Загальний обсяг роботи складає 50 сторінок. Робота ілюстрована 7 таблицями та 17 рисунками. Список використаної літератури складає 64 найменування.

РОЗДІЛ 1. НООТРОПИ: ЇХ ЗНАЧЕННЯ У ПОКРАЩЕННІ КОГНІТИВНИХ ФУНКЦІЙ ТА МЕХАНІЗМИ ДІЇ

Ноотропи – це сполуки, які здатні підвищувати когнітивні функції шляхом впливу на різні нейрофізіологічні процеси. До складу цієї групи належать як синтетичні речовини (зокрема, похідні нейромедіаторів), так і рослинні компоненти. Вони мають широке використання у клінічній практиці для терапії низки нейродегенеративних та психоневрологічних станів, включно з хворобою Альцгеймера, деменцією та легкими когнітивними порушеннями. Механізми дії ноотропних засобів є різноманітними, проте найбільш дослідженими та підтвердженими вважають: підвищення концентрації ацетилхоліну в синапсах, модулювання активності моноаміноксидаз, посилення довготривалої потенціації шляхом впливу на глутаматергічні рецептори тощо. Нами були проаналізовані основні представники цієї групи та відомі механізми їх дії з метою вибору базового каркасу для конструювання потенційних ноотропних прототипів та подальшого комп'ютерного прогнозування їх фармакокінетики та активності (рис. 1).

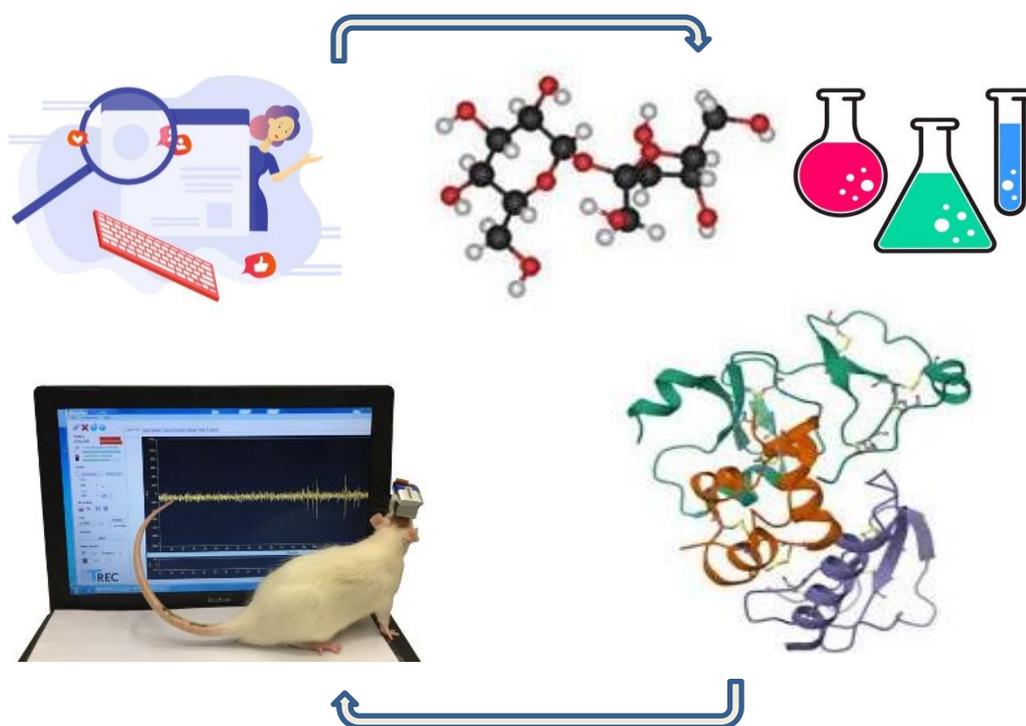


Рис. 1.1. Шлях від *in silico* до *in vivo*

1.1. Класифікація та загальна характеристика ноотропів

Термін «ноотропний» вперше був введений та пояснений К. Е. Джурджею у 1972 році. Слово «ноотропний препарат» походить від грецьких слів *noos* та *trophein*, що означає «дія на розум» [1]. Його використовували для опису нейротропних препаратів, які впливають на інтегративне функціонування кори головного мозку шляхом прямої селективної або опосередкованої дії. Ключовими характеристиками для визначення ноотропних препаратів є: покращення процесів навчання та засвоєння інформації; підвищення стабільності набутої поведінки щодо чинників, здатних її порушувати; сприяння ефективнішому обміну інформацією між півкулями мозку; помірне підсилення загальної резистентності мозку, а саме, витривалості нейронів до фізичних ушкоджень та хімічних подразників; оптимізація функціонування тонічних кортико-підкіркових регуляторних механізмів; а також вияв зазначених ефектів через вибіркового впливу на вищі інтегративні структури мозку без типової для загальної більшості психотропних та нейротропних засобів активності. Використовуючи вищезазначені критерії, Пірацетам кваліфікується як прототип ноотропу з точки зору клінічної фармакології, експериментальної фармакології та терапії, і він був першим препаратом відкритим в цій групі [1, 2].

Ноотропи класифікують на:

- **Похідні піролідону (рацетами).** До них належать класичні ноотропи, що покращують метаболізм нейронів і міжнейронну передачу. Основними представниками є Пірацетам [3, 4], Анірацетам, Оксирацетам, Прамірацетам [7, 8].
- **Похідні гама-аміномасляної кислоти ГАМК.** Мають нейрометаболічний і легкий анксиолітичний ефект. Представниками є Пікамілон (ГАМК + нікотинова кислота), Пантогам (гопантенова кислота) і Фенібут [4, 8].
- **Холінотропні та холінергічні засоби.** Покращують холінергічну передачу, що є дуже важливим для пам'яті.

Представниками є Альфа-GPC (холіну альфосцерат), Цитиколін, Лецитин [4,7, 8].

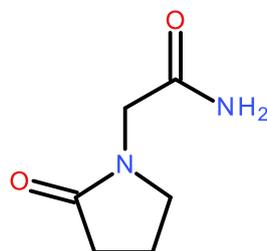
- **Церебропротектори та нейропептиди.** Впливають на нейротрофічні фактори, відновлюють нейрональні зв'язки (Церебrolізін, Кортексин).
- **Препарати, що покращують мозковий кровообіг.** Мають ноотропний та вазотропний ефект (Вінпоцетин, Ніцерголін, Циннаризин) [3-5].
- **Антиоксиданти та мітохондріальні протектори.** Підсилюють енергетичний обмін нейронів. Мексидол (εмоксипін), Ідебенон, Коензим Q10, L-карнітин [4, 7].
- **Амінокислоти та нейромедіаторні прекурсори.** Покращують нейромедіаторний баланс (L-тирозин, L-триптофан, Гліцин, Таурин) [4, 7].
- **Ноотропи змішаної дії.** Мають виражену проноотропну дію. Мемантин (NMDA-антагоніст, нейропротектор), Модафініл/армодафініл (психостимулятори з проноотропними властивостями) [5, 6].
- **Рослинні засоби** (Гінго Білоба, Женьшень, Гуарана) [9, 10].

Серед різних класів ноотропів велику увагу привертають рацетамові сполуки, оскільки вони мають добре вивчений механізм дії та тривалий клінічний досвід застосування. Ці молекули ефективно модулюють когнітивні процеси, покращують пам'ять та увагу, а також демонструють нейропротекторний потенціал у різних патологічних станах центральної нервової системи. Крім того, рацетами характеризуються відносно високою безпекою та широким спектром показань, що робить їх привабливими молекулами для детального наукового аналізу.

1.2. Рацетамові ноотропи: безпечні когнітивні підсилювачі

Рацетамові ноотропи є лікарськими засобами, що модулюють функції мозку. Вони застосовуються для відновлення пам'яті та когнітивних здібностей у пацієнтів із різними видами енцефалопатій, включаючи черепно-мозкові травми (ЧМТ), запальні процеси та наслідки ішемії, інсульту чи після операції шунтування. Деякі з цих препаратів також ефективні як протисудомні, але в той же час мають ноотропний ефект. З моменту відкриття Пірацетаму, створені численні його аналоги, які застосовуються для лікування когнітивних дисфункцій та розладів центральної нервової системи. Ефективність цих молекул переважно ґрунтується на відповідних дослідженнях на тваринах та людях та висвітлена у чисельних публікаціях [11, 12].

Пірацетам (рис. 2), як було вже зазначено вище, уперше був схвалений у Європі на початку 1970-х років для лікування запаморочення та вікових когнітивних розладів.



1.1

Рис. 1.2. Структура Пірацетаму

У сучасних дослідженнях застосовувалися високі дози препарату, що підбиралися залежно від конкретних показань до застосувань. Серед небажаних ефектів відзначали тривожність, сонливість, порушення сну та підвищену збудливість [13].

Дані мета-аналізу подвійних сліпих плацебо-контрольованих досліджень при вікових психічних розладах показали, що у пацієнтів, які отримували Пірацетам, спостерігалось покращення когнітивних здібностей. Більшість учасників демонструвала покращення короточасної пам'яті та

когнітивної продуктивності після шунтування [14]. Додатково отримано свідчення нейропротекторного ефекту Пірацетаму при схожих показаннях [14].

Незалежні дослідження підтвердили нейропротекторний потенціал препарату [15]. Серед відповідних тестів зорово-моторної координації лише завдання на розпізнавання та переміщення літер і цифр показали покращення, яке було статистично помітним.

Сучасні дослідження нової серії похідних піролідин-2-ону [16] демонстрували значуще покращення результатів у поведінкових тестах та зниження біохімічних показників окислювального стресу та ацетилхолінестеразної активності, що вказує на їх перспективу як потенційних нейропротекторів при когнітивних порушеннях. Водночас у нещодавніх дослідженнях [17, 18] пірацетам показав значну нейропротекторну та когнітивну активність у щурів з моделлю судинної деменції, викликаною L-метіоніном, а саме: препарат покращував пам'ять, знижував оксидативний стрес у мозку та нормалізував біохімічні порушення.

Враховуючи гіпотезу про роль глутаматергічного дефіциту в аутизмі, використання Пірацетаму як додаткової терапії до Рисперидону сприяло покращенню незвичної поведінки та таке застосування виявилось ефективнішим за монотерапію Рисперидоном. Проте застосування Пірацетаму не завжди давало позитивний ефект. Наприклад, у літніх людей із легкими когнітивними порушеннями, у пацієнтів, які проходили електросудомну терапію, у дітей із синдромом Дауна та у пацієнтів, що утримувалися від кокаїну, покращення когнітивних функцій не спостерігалось, хоча відзначався вплив на кокаїнову залежність [19].

Результати дослідження [20] показали, що Пірацетам, застосований як додаткова терапія до Вальпроату або у комбінації з Клоназепамом, покращує моторні функції у пацієнтів з епілепсією. При пізній дискінезії, яка може виникати як побічний ефект традиційних антипсихотичних препаратів, лікування Пірацетамом демонструвало позитивний ефект, проте після

припинення терапії симптоми частково відновлювалися. Для остаточної оцінки його ефективності необхідні масштабніші клінічні дослідження.

Дослідження на тваринних моделях інсульту та мозкової ішемії підтверджують потенційну користь Пірацетаму, зокрема зменшення обсягу інфаркту та можливе сприяння відновленню когнітивних функцій після інсульту [21]. Пірацетам також може покращувати мікроциркуляцію сітківки та проявляти дію, подібну до ГАМК-міметика [22].

Заміна гідроксильної групи в оксопіролідіновому ядрі Оксирацетаму (рис. 1.3.) забезпечує сприятливий фармакокінетичний профіль і високу біодоступність при пероральному застосуванні.

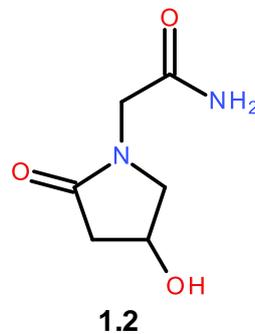


Рис. 1.3. Структура Оксирацетаму

У рандомізованому дослідженні на здорових добровольцях препарат дозозалежно пом'якшував погіршення когнітивних функцій, спричинений скополаминою амнезією. Тривале застосування Оксирацетаму (6 місяців) у осіб похилого віку покращувало когнітивні дефіцити неспецифічного походження, проте не виявило особливої користі для пацієнтів із хворобою Альцгеймера, можливо це пояснюється через обмеження в часі дослідження, яке тривало не більше місяця [23].

Анірацетам (рис. 1.4) – це підсилювач когнітивних функцій піролідінового типу, який клінічно використовується для лікування поведінкових та психологічних симптомів деменції після інсульту та при хворобі Альцгеймера. Нові відкриття в поведінковій фармакології, фармакокінетиці та біохімії Анірацетаму дали нові показання для застосування цього препарату в лікуванні різних розладів або хворобливих

станів ЦНС. Вченими отримані нові дані впливу Анірацетаму на порушення психічних функцій або церебральної дисфункції. Також дані літератури свідчать, що кілька метаболітів Анірацетаму впливають на навчання та пам'ять у тварин. Тому можливо, що основні метаболіти Анірацетаму сприяють його фармакологічним ефектам. Тваринні моделі, що використовувалися для фармакологічної оцінки ефективності Анірацетаму, включали моделі гіпоуважності, гіпопигментації-збудження, імпульсивності, гіперактивності, страху та тривоги, депресії, порушення швидкого сну, порушення часової регуляції, поведінкової діяльності та гіперактивності сечового міхура. Це моделі клінічних розладів або симптомів, які можуть включати розлади особистості, тривогу, депресію, посттравматичний стресовий розлад, синдром дефіциту уваги та гіперактивності, аутизм, негативні симптоми шизофренії та розлади сну. Наразі немає переконливих доказів того, що багатообіцяючі ефекти Анірацетаму на тваринних моделях гарантують його клінічну ефективність. Однак можливо, що додаткові клінічні випробування продемонструють корисний вплив Анірацетаму при перелічених вище захворюваннях [24].

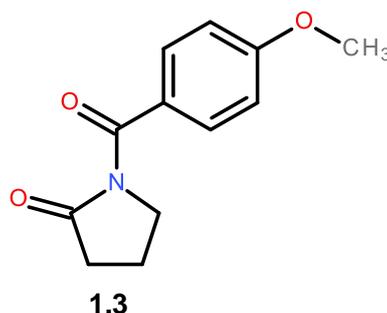


Рис. 1.4. Структура Анірацетаму

У дослідженні [25] встановлено, що Анірацетам має низьку системну біодоступність і швидко елімінується в організмі тварин. У літніх пацієнтів із порушенням функції нирок період напіввиведення його основних метаболітів – п-метоксигіпурової кислоти, анісової кислоти, 2-піролідону та сукциніміду – зростав у 4-7 разів порівняно з молодшими добровольцями.

За даними літератури [26] Анірацетам продемонстрував покращення психометричних показників до 30% у літніх пацієнтів порівняно з плацебо. У ще одному невеликому клінічному дослідженні за участю хворих із легкими та помірними судинними порушеннями мозкового кровообігу також відмічено позитивну динаміку. Водночас Анірацетам не показав ефективності у пацієнтів із порушеннями пам'яті та когнітивними розладами, спричиненими тривалим впливом токсичних органічних розчинників [27].

Прамірацетам (рис. 1.5), у структурі якого амід пірацетаму заміщений дипропан-2-іл-аміноетильною групою, має високу пероральну біодоступність. Завдяки вираженому впливу на центральну нервову систему його застосовують у нижчих дозах порівняно з пірацетамом [28]. Станом на зараз проведено єдине клінічне дослідження у США, в якому брали участь декілька молодих добровольців із посттравматичними когнітивними порушеннями. Тривале лікування препаратом призвело до виразного поліпшення різних типів пам'яті, зокрема відстроченого відтворення (на 30–50%), протягом 18 місяців терапії та подальшого місячного періоду спостереження [29].

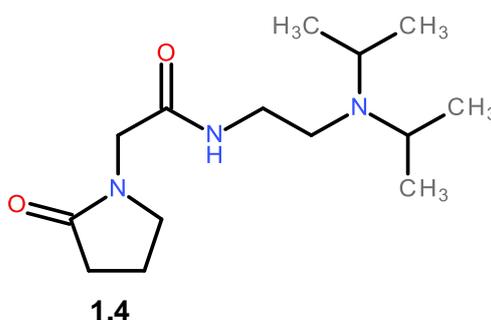


Рис. 1.5. Структура Прамірацетаму

Втім, результати тестування виявилися досить неоднорідними. Італійські дослідники показали, що Прамірацетам здатний частково нейтралізувати амнестичні ефекти, спричинені скополаміном у здорових добровольців: два з п'яти оцінюваних когнітивних показників – зокрема негайне та відстрочене словесне відтворення – покращувалися приблизно наполовину порівняно з групою плацебо під час скополамінового тесту [30].

В Україні було проведено два невеликі клінічні дослідження – одне серед пацієнтів із цереброваскулярними порушеннями, інше серед осіб із травматичним ураженням мозку. Перше дослідження показало помірне покращення зорової та вербальної пам'яті у молодих пацієнтів із хронічною цереброваскулярною патологією та постінсультними когнітивними порушеннями, а також менш виражений ефект у людей старшого віку. Друге дослідження продемонструвало, що Прамірацетам перевершував Пірацетам у відновленні пам'яті та зменшенні дезорієнтації у пацієнтів із легкою ЧМТ [31].

Фонтурацетам належить до групи похідних Пірацетаму (2-піролідонів) і є його фенілзаміщеною модифікацією (рис 1.6). Введення фенільного фрагмента, ймовірно, змінює фармакокінетику початкової молекули, зокрема може посилювати її здатність проникати через гематоенцефалічний бар'єр.

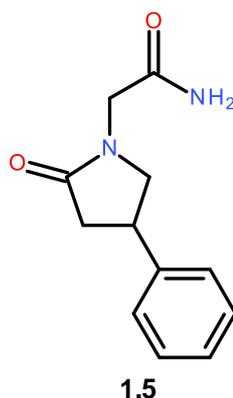


Рис. 1.6. Структура Фонтурацетаму (4-фенілпірацетаму)

Сполука має один хіральний центр, розташований у четвертому атомі вуглецю піролідонового кільця, і в медичній практиці застосовується як рацемат, що містить суміш R- і S-енантіомерів.

Дані досліджень на тваринах свідчать, що обидві стереоформи проявляють подібну антидепресивну активність і стимулюють моторні реакції. Водночас виражений ноотропний ефект (покращення пам'яті) притаманний лише R-енантіомеру фонтурацетаму [31].

Експерименти на гризунах показали, що Фенілпірацетам добре всмоктується; у клінічному контексті його застосовували в дозі 400 мг/добу

разом із полівітамінними комплексами та фізіотерапією [31]. На моделі лабораторних тварин він проявив протисудомну активність: доза 300 мг/кг знижувала вираженість коразол-індукованих судом приблизно наполовину. У пацієнтів із епілепсією Фенілпірацетам використовували як додаткову терапію до одного з базових протиепілептичних засобів (вальпроату, карбамазепіну, ламотриджину, топірамату, барбітуратів або комбінованих схем). Проте було виявлено лише легке покращення когнітивних функцій [31]. Попри це, дослідники вважають Фенілпірацетам перспективним засобом у комплексній терапії епілепсії.

У дослідженні за участю хворих із гострим ішемічним інсультом оцінювали зміни рівнів антитіл до основного білка мієліну та фосфоліпідів; у групі Фенілпірацетаму ці показники зменшилися, що може свідчити про зниження інтенсивності процесів демієлінізації [31].

В іншому паралельному випробуванні, де пацієнти отримували одну або дві таблетки препарату на добу, було зафіксовано суттєве покращення тяжкості інсульту, хоча зрушення у рівні щоденної активності були лише тенденційними [31].

Окреме дослідження було присвячене застосуванню Фенілпірацетаму при нестабільній відкритокутовій глаукомі після нормалізації внутрішньоочного тиску медикаментами та лазерним втручанням. Згідно результатів дослідження, впродовж шестимісячного спостереження зменшувалася кількість дефектів поля зору та випадків погіршення гостроти зору, а перебіг глаукоми стабілізувався у більшості пацієнтів [31].

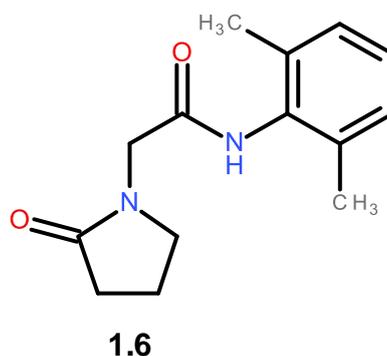


Рис. 1.7. Структура Нефірацетаму

Нефірацетам (рис. 1.7), похідний рацетамів, був створений як потенційний засіб для терапії деменції.

У дослідженнях на первинних культурах кортикальних нейронів щурів він значно підсилював активність нікотинових ацетилхолінових рецепторів навіть у надзвичайно низьких концентраціях, що свідчить про високу фармакологічну активність препарату [32]. У клінічних випробуваннях було встановлено, що максимальний рівень Нефірацетаму в плазмі досягається приблизно через 2 години після прийому, а період його напіввиведення становить 3–5 годин. Дослідження II фази для пацієнтів із деменцією завершено, однак його результати поки не оприлюднені. Крім цього, у 12-тижневому дослідженні, в якому оцінювали когнітивні порушення у хворих з тяжкою депресією після інсульту, препарат не продемонстрував помітної ефективності щодо покращення когнітивних функцій. Проте подальший аналіз даних виявив значне зменшення проявів апатії в окремої підгрупи пацієнтів.

Небрацетам (рис. 1.8) належить до холінергічних сполук і з кінця 1980-х років переважно досліджувався в Японії. У дослідах на щурах було встановлено, що він діє як агоніст ацетилхолінових M1-рецепторів [33]. Результати експериментів 1991 року з лейкомічними T-клітинами людини свідчать, що Небрацетам може активувати й мускаринові M1-рецептори у людини [34]. Препарат також розглядають як потенційний ноотроп, подібно до інших представників групи рацетамів [35].

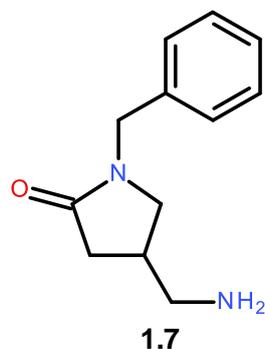


Рис. 1.8. Структура Небрацетаму

У дослідженнях на тваринах Небрацетам проявляв нейропротекторні властивості, що, ймовірно, пов'язано з посиленням холінергічної активності та норадренергічних механізмів лімбічної системи, зокрема в гіпокампі. Гістологічні дані свідчать, що препарат захищає нейрони гіпокампа від відстроченої ішемічної загибелі у щурів, схильних до інсульту. У Європі проведено клінічні випробування на здорових добровольцях для оцінки впливу Небрацетаму на церебральні потенціали [36] та на зорову просторову увагу. Жодне з досліджень не показало значного поліпшення пам'яті. Водночас, невелике дослідження за участю дев'яти пацієнтів, продемонструвало потенційне покращення когнітивних функцій при деменції [37].

Ролипрам (рис. 1.9) є інгібітором фосфодіестерази типу 4, володіє доброю біодоступністю та коротким періодом напіввиведення, і, ймовірно, безпечний при дозах 0,75–3 мг/добу у людей.

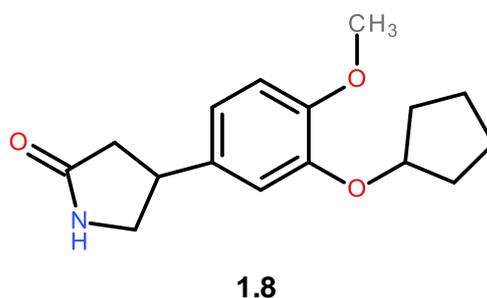


Рис. 1.9. Структура Ролипраму

Він досліджувався як антидепресант у кількох клінічних випробуваннях, проте не перевершив існуючі препарати, такі як Амітриптилін та Іміпрамін [38-40]. Найпоширенішим побічним ефектом була нудота, що, ймовірно, обмежувало його використання як антидепресанта. Нейропротекторна активність ролипраму підтверджена у дослідженнях на клітинних культурах та тваринах: він стимулював регенерацію аксонів [41] та сприяв відновленню діафрагмального нерва після травми шийного відділу спинного мозку у щурів [42], що свідчить про потенційне застосування у людей. Проте Ролипрам не зменшував запальні процеси у мозку пацієнтів із розсіяним склерозом і навіть підвищував активність запалення. Наразі

проводяться нові клінічні дослідження для оцінки взаємозв'язку між депресією та модуляцією рівнів цАМФ через специфічну фосфодіестерази типу 4, а також для вивчення потенційного застосування Ролипраму у відновленні пам'яті та навчання після церебральної ішемії, спричиненої емболією [43].

Фазорацетам (рис. 1.10) є відносно новим перспективним препаратом, який потенційно здатен покращувати когнітивні функції.

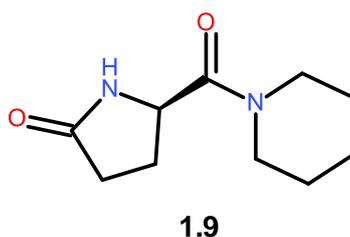


Рис. 1.10. Структура Фазорацетама

У щурів він швидко всмоктується після перорального прийому, досягаючи максимальної концентрації вже через 0,5 години, рівномірно розподіляється в організмі та виводиться переважно нирками у незміненому вигляді [44]. Біодоступність у щурів, собак і мавп становить 97%, 90% та 79% відповідно, а період напіввиведення — 0,91, 2,8 та 1,3 години. Фазорацетам, модулює та стимулює всі три групи метаботропних глутаматних рецепторів [45]. У дослідженнях на людях літнього віку препарат виводився повільніше (період напіврозпаду 5,17 години) порівняно з молодими людьми (4,45 години), що може обмежувати його клінічне використання. Питання безпеки та ефективності Фазорацетама у людей наразі залишаються невизначеними.

Огляд досліджень показує, що головний акцент зосереджено на вивченні рацетамових ноотропів для нових клінічних показань. Ефективність цих препаратів виглядає перспективною у багатьох випадках, проте більшість досліджень мають обмежену переконливість, тому необхідні добре контрольовані випробування. Потенційні нейропротекторні та нейрогенеративні властивості цих сполук поки що вивчені недостатньо.

Часткова ефективність може бути пов'язана з відносно низькою або помірною активністю більшості агентів та відсутністю чіткої цільової специфіки. На відміну від більшості ГАМК-міметиків, рацетами характеризуються відносною безпекою, високою динамічністю та гнучкістю, що робить їх придатними для широкого спектра клінічних застосувань.

1.3. Нейромедіаторні механізми дії рацетамів.

Фармакологічні властивості рацетамових ноотропів вивчені менш ґрунтовно, ніж їх клінічні ефекти. Ці сполуки взаємодіють із певними рецепторами головного мозку та впливають на баланс збуджувальних і гальмівних процесів, що залучають нейромедіатори, нейрогормони та постсинаптичні сигнали. Модуляція нейрональної передачі може позначатися на когнітивних функціях і неврологічних реакціях.

Наразі немає підтверджень, що всі похідні Пірацетаму мають єдиний механізм впливу. Фармакокінетика, шляхи метаболізму, швидкість розпаду та параметри АДМЕТ (всмоктування, розподіл, метаболізм, елімінація та токсичність) можуть суттєво різнитися між сполуками. Водночас близькі за структурою молекули зазвичай демонструють подібні механізми дії, зокрема зв'язування чи модуляцію конкретних підтипів рецепторів.

Наявні дані щодо механізмів дії рацетамових ноотропів можна умовно поділити на чотири основні групи: вплив на енергетичний метаболізм, участь у холінергічних процесах, модулювання функцій, пов'язаних зі збуджувальними амінокислотними рецепторами, а також зміни чутливості до стероїдів [46].

Енергетичний обмін. Інтерес до ролі енергетичного метаболізму виник через відсутність переконливих результатів у класичних фармакологічних досліджах, спрямованих на вивчення взаємодії з нейромедіаторами. Довгий час єдиним підтвердженим біологічним ефектом Пірацетаму вважали збільшення активності аденілаткінази [47]. Подальші

дослідження також показали підвищене включення ^{32}P до фосфатидилінозиту та фосфатидилхлориду в нейрональних і гліальних клітинах. Крім того, повідомлялося про зростання споживання глюкози за умов гіпоксії та прискорену нормалізацію ЕЕГ-показників. Водночас підвищення рівня глюкози після введення пірацетаму не було підтверджене. Навпаки – було зафіксоване зменшення глюкозного метаболізму, спричинене скополаміном. Відповідно, будь-які однозначні фармакологічні ефекти у цих експериментах виявлені не були.

Холінергічні ефекти. Спроби з'ясувати фармакологічний механізм дії ноотропів були спрямовані на холінергічну систему, оскільки виникла потреба пояснити їх вплив через роль ацетилхоліну у процесах пам'яті й навчання. Такий інтерес посилювався після даних про холінергічні порушення у хворих на Альцгеймер [46, 47]. Важливим етапом стало відкриття того, що Пірацетам підвищує захоплення холіну, що стимулювало масштабні дослідження інших рацетамів. Наприклад, Оксирacetам продемонстрував здатність послаблювати наслідки електрошокового впливу у тварин, зокрема зменшував зниження рівнів ацетилхоліну в корі та гіпокампі. Дослідження на щурах також показали, що Пірацетам здатний збільшувати щільність холінергічних рецепторів у префронтальній корі, що додатково підтверджує можливий зв'язок між Пірацетамом і системою ацетилхоліну [46, 47].

Втім детальний аналіз літератури свідчить [47], що подібні результати не завжди відтворюються в інших експериментах із рацетамоподібними ноотропами. Деякі дослідження показали, що як високі, так і низькі дози Пірацетаму не впливають на поглинання холіну в синаптичних терміналях. Інші роботи суперечили одна одній, повідомляючи, що Пірацетам та Анірацетам можуть покращувати пам'ять навіть у «неактивних дозах». Порівняльні аналізи також виявили різні експериментальні підходи та неоднакові результати. Таким чином, наявні підтвердження участі холінергічних механізмів залишаються непослідовними та малонадійними [47].

Збуджувальні амінокислоти. Останнім часом значна увага приділяється фізіології довготривалої потенціації, що дало змогу простежити зв'язок між дією ноотропів і глутаматергічною передачею. Зокрема, показано, що Оксирacetам частково усуває поведінкові порушення, викликані AP5 — селективним антагоністом NMDA-рецепторів [46, 47]. Крім того, у зрізах гіпокампа зафіксовано підвищене вивільнення глутамату після застосування Оксирacetаму. Особливий інтерес викликає також роль Анірацетаму, який здатний посилювати активність або регуляцію AMPA-рецепторів, що є важливою складовою механізмів довготривалої потенціації [46, 47]. Головна дискусія в цій галузі стосується того, чи зміни, індуковані Анірацетамом, збігаються за природою з модифікаціями, притаманними довготривалої потенціації, чи ж вони становлять окремі, незалежні процеси.

Участь стероїдів. Припущення про те, що стероїдні гормони можуть бути пов'язані з ноотропними ефектами, ґрунтується на двох ключових спостереженнях. По-перше, допускається існування внутрішніх механізмів покращення пам'яті, здатних запускати формування «спалахових спогадів». По-друге, авторадіографічні дослідження з використанням радіоміченого Оксирacetаму показали мінімальне його накопичення в тканинах мозку [46, 47].

Цікаво, що коли дію Пірацетаму, Оксирacetаму, Прамірацетаму та Анірацетаму вивчали у тварин після хірургічного видалення надниркових залоз, стероїди та алренокортикотропний гормон перестали демонструвати будь-які позитивні ефекти на пам'ять, хоча здатність до навчання у тварин залишалася незмінною навіть після адреналектомії. Подібні результати були отримані при застосуванні аміноглутетиміду, який блокує синтез стероїдів у корі наднирників: у його присутності чотири рацетамові сполуки втрачали ноотропну активність. Це стало першим свідченням того, що продукти адренокортикальної системи можуть бути необхідними для реалізації ефектів пірацетамоподібних препаратів [47]. Крім того, введення епоксимексренону — антагоніста мінералокортикоїдних рецепторів — повністю нівелювало дію

ноотропів, не впливаючи при цьому на здатність до навчання. Це ще сильніше підтримує гіпотезу про те, що стероїди можуть відігравати важливу роль у формуванні ноотропних ефектів [47].

Окрім цих імовірних фармакологічних ефектів, що можуть бути пов'язані з дією ноотропів, існує припущення, що вони також впливають на підвищення рівня циклічного аденозинмонофосфату (цАМФ), зміну співвідношення АТФ/АДФ, активацію енергетичного обміну мозку через окисне розщеплення, стимуляцію метаболізму фосфоліпідів і синтезу білків, а також на регуляцію іонних потоків. Усі ці процеси потенційно можуть брати участь у формуванні механізму дії ноотропів [48].

Використовуючи описано концепцію класифікації механізмів дії ноотропів, розглянемо не великий огляд щодо окремих представників рацетамової групи.

Пірацетам також впливає на енергетичні процеси в мозку, зокрема підвищує споживання кисню та покращує проникність мітохондріальних мембран, що сприяє ефективнішій роботі циклу Кребса та синтезу цитохромів [49]. Цей ефект може бути зумовлений модуляцією іонних каналів або транспортерів у нейронах. Через структурну подібність до циклічної форми гамма-аміномасляної кислоти (ГАМК) передбачаються його ГАМК-подібні властивості [50]. Крім того, вчені висувають гіпотези про антиоксидантну, нейротонічну активність Пірацетаму та його здатність підвищувати щільність ацетилхолінових рецепторів [51].

Існують також припущення, що рацетами впливають на іонотропні, лігандкеровані та потенціалзалежні іонні канали, зокрема на $\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}/\text{K}^+$ насоси в мембранах нейронів та нервово-м'язових з'єднаннях. У нейронних культурах рацетами здатні активувати АМРА- та NMDA-глутаматні рецептори, що призводить до збільшення числа доступних сайтів для АМРА-рецепторів та посилює надходження кальцію в клітину, підвищуючи рівень внутрішньоклітинного Ca^{2+} [52].

Анірацетам є ноотропним засобом, який може покращувати когнітивні функції завдяки модуляції метаботропних і АМРА-глутаматних рецепторів та стимуляції холінергічної передачі. Клінічні випробування на літніх пацієнтах із легкою та помірною сенільною деменцією, зокрема хворобою Альцгеймера, продемонстрували його позитивний вплив на когнітивні показники та добру переносимість. Інші дані літератури також вказують на можливу користь Анірацетаму при когнітивних порушеннях судинного генезу. Ці результати підкреслюють доцільність подальших досліджень для визначення оптимальних клінічних показань і категорій пацієнтів, які найбільш чутливі до терапії [53].

Фенілпірацетам продемонстрував спорідненість до нікотинових ацетилхолінових рецепторів (nACh), але не до NMDA-глутаматних рецепторів, у *in vitro* експериментах зі зв'язуванням ліганду. Водночас, у дослідях на щурах після внутрішньочеревної ін'єкції препарату (100 мг/кг) спостерігалось збільшення кількості як nACh, так і NMDA-рецепторів, при цьому знижувалася афінність мозкової тканини до серотонінових і дофамінових рецепторів [54].

Нефірацетам здатний потенціювати NMDA-рецептори. У культивованих нейронах кірки щурів цей ефект реалізується опосередковано через активацію протеїнкінази С (PKC) та фосфорилування субодиниці NR1 гетеротетрамерного NMDA-рецептора. Це підсилює зв'язування гліцину з NMDA-рецептором і усуває блокування напруження-залежних струмів іонами Mg^{2+} [55]. Втрата Mg^{2+} відкриває канал, дозволяючи надходженню Ca^{2+} у цитозоль і викликаючи деполаризацію, що може мати як позитивний, так і негативний ефект.

Раніші суперечливі результати щодо потенціювання Нефірацетамом nACh-рецепторів підтипу $\alpha 4\beta 2$ у різних тканинах можуть пояснюватися залученням різних ізоферментів протеїнкінази С [56]. Крім того, існує припущення, що препарат значною мірою взаємодіє з ліганд-керованими NMDA-рецепторами, що дозволяє йому регулювати надлишкове

внутрішньоклітинний Ca^{2+} переважно через NMDA-канали і, в меншому ступені, через інші потенціал-залежні канали [57].

Фазорацетам впливає на підкласи метаботропних глутаматних рецепторів (mGluR), пов'язаних з рецепторним комплексом G-білка, що дозволяє йому стимулювати або пригнічувати активність аденілатциклази та рівень циклічного аденозинмонофосфату, беручи участь у різних сигнальних процесах, включно з навчанням та пам'яттю. Найбільш помітний його ефект спостерігався у зменшенні дефіциту навчання та пам'яті, викликаного сильним ГАМК-міметиком Баклофеном у щурів. Крім того, повторне введення Фазорацетаму сприяло регуляції GABA_B-рецепторів, що призводило до прояву антидепресивної дії у тварин [57-59].

Колурацетам реалізує свій механізм дії через стимуляцію високоафінних холінових транспортерів [60] і підвищення захоплення холіну в синапсосомах гіпокампу, що сприяє синтезу, вивільненню та доступності ацетилхоліну [61]. Взаємозв'язки між цими складними процесами поки що вивчені недостатньо. Перетинання різних механізмів може призводити до адитивних, синергічних або навіть антагоністичних ефектів, особливо при одночасному застосуванні кількох таких препаратів.

Прамірацетам підвищує швидкість натрій-залежного високоафінного поглинання холіну в синапсосомах гіпокампу щурів *in vitro*, що вказує на можливий механізм його когнітивної дії через посилення передачі холінергічних імпульсів у септально-гіпокампальній системі [62].

Таким чином, рацетамові ноотропи покращують когнітивні функції через комплексну дію на глутаматні та холінергічні системи, енергетичний обмін мозку та сигнальні шляхи нейронів. Їх ефекти взаємопов'язані й можуть підсилюватися або взаємно компенсуватися, що підкреслює необхідність подальших досліджень для точного визначення механізмів і оптимальних умов застосування.

ВИСНОВКИ ДО РОЗДІЛУ 1

1. Обговорені та проаналізовані літературні дані, щодо ноотропних засобів як когнітивних підсилювачів, визначені різні класи залежно від механізмів дії та безпеки.
2. Рацетамові препарати є безпечними і ефективними при когнітивних дисфункціях. Встановлено, що їх дія базується на модуляції глутаматних і холінергічних систем, активації сигнальних шляхів нейронів та підтримці енергетичного обміну мозку, що забезпечує поліпшення навчання та пам'яті.
3. Отримані відомості про структури та механізми дії ноотропів стали основою для вибору базового каркасу при розробці нових ефективних прототипів, а знання їх механізмів дозволяє прогнозувати активність за допомогою методів *in silico*.

РОЗДІЛ. 2. ХАРАКТЕРИСТИКА ТА АРГУМЕНТАЦІЯ ВИБОРУ ОБ'ЄКТІВ І МЕТОДІВ ДОСЛІДЖЕННЯ

2.1. Матеріали та методи

Комп'ютерне моделювання структур: структури молекул були створені в MarvinSketch (ChemAxon) у 2D-форматі (структури збережено у форматах .mol та .sdf для подальших досліджень) та оптимізовані з використанням MMFF94s force field для отримання 3D-конформацій у програмному забезпеченні Avogadro.

ADMET-прогнозування: прогноз фармакокінетичних властивостей та токсичності молекул здійснювався з використанням *in silico* ADMET-інструменту pkSCM і ProTox. Для цього в інтерфейс платформи були завантажені молекули у форматі smile, згенеровані у MarvinSketch (ChemAxon).

Прогнозування включало такі параметри:

- Адсорбція: розчинність у воді, проникність через кишкову стінку, біодоступність;
- Розподіл: об'єм розподілу, здатність перетинати гематоенцефалічний бар'єр;
- Метаболізм: взаємодія з ферментами CYP450, можливість інгібування або субстратність;
- Виведення: передбачуваний шлях та швидкість екскреції;
- Токсичність: прогноз кардіотоксичності, гепатотоксичності, мутагенності і гострої токсичності (LD50)

Результати ADMET-прогнозування дозволять ранжувати молекули за їхньою перспективністю для подальшого молекулярного докінгу.

Молекулярний докінг. Для проведення докінгових досліджень був застосований програмний комплекс Autodock 4.2, який дозволяє моделювати можливі конформації ліганду під час взаємодії з рецептором,

використовуючи різні алгоритми пошуку. Ліганди були підготовлені за допомогою програми MGL Tools 1.5.6. Оптимізацію структур лігандів здійснювали у програмі Avogadro. Для проведення розрахунків у Autodock 4.2 вихідні формати даних рецептора та ліганду були конвертовані у спеціальний формат PDBQT. Активні центри макромолекул ноотропних мішеней (PDB ID: 3LSF, 6ZFZ) із Protein Data Bank (PDB) були використані як біологічні цілі для докінгу. Рецепторні карти були створені в програмах MGL Tools та AutoGrid. З PDB-файлів були видалені молекули води, йони та ліганд. Візуальний аналіз комплексів досліджуваних молекул в активних центрах мішеней проводився за допомогою програми Discovery Studio Visualizer.

2.1. Конструювання структур та молекулярні біомішені для докінгу

Проведено пошук нових рацетамів шляхом удосконалення структури одного з представників цієї групи Небрацетаму, через використання «розумної» комбінації фармакофорів. Такий підхід дозволяє інтегрувати властивості різних сполук та скафолдів в одному молекулярному каркасі, підвищуючи селективність та ефективність, а також зменшуючи ймовірність побічних ефектів. Завдяки комп'ютерному моделюванню та аналізу взаємодій з мішенню така концепція стає потужним інструментом у дизайні перспективних лікарських засобів. З цією метою до небрацетамового каркасу були введенні 5-сульфаніліден-1,2,4-тріазол та піперидин. Для покращення характеристик одержаної структурної матриці нами була проведена модифікація по тій групі для одержання відповідних S-алкільних похідних. Такий підхід до дизайну може бути корисним для покращення деяких фармакокінетичних характеристик, адже введення гідрофобних алкілаторів надасть кращої ліпофільності, що призведе для ефективнішого проходження через ГЕБ та розподілення в ЦНС, а також створить умови для утворення з мішенями стійких комплексів через можливі гідрофобні кишені в сайті зв'язування. Важливо відзначити, що алкільні замісники можуть

захищати активний центр від метаболічного розщеплення, подовжуючи тривалість дії препарату. Для рацетамової групи це особливо важливо, оскільки її представники (наприклад, пірацетам, прамірацетам, оксирацетам, анірацетам) зазвичай мають короткий період напіввиведення і є сприйнятливішими до швидкого метаболізму в печінці. На рис. 2.1 представлена схема дизайну потенційного ноотропного прототипу.

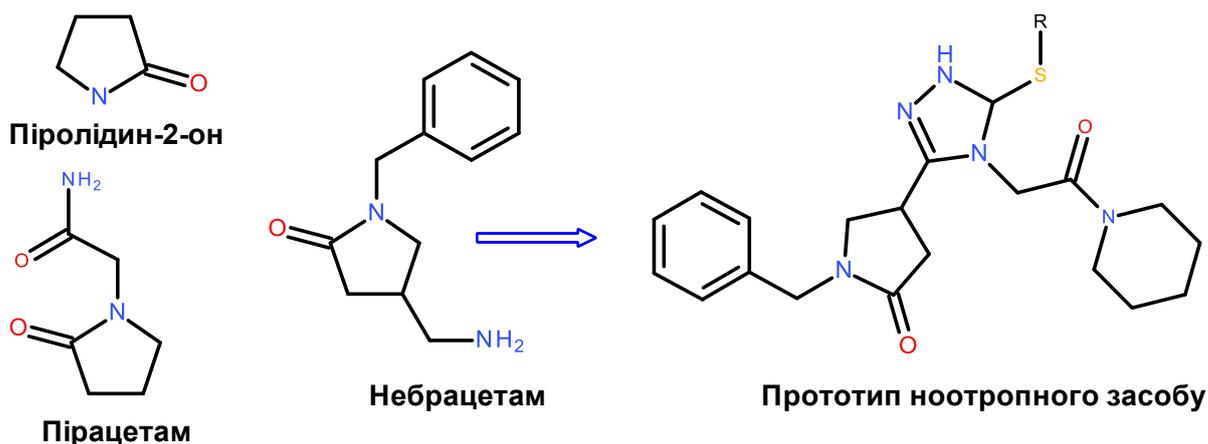
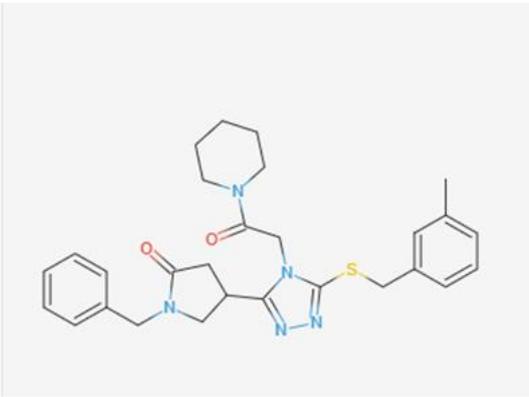
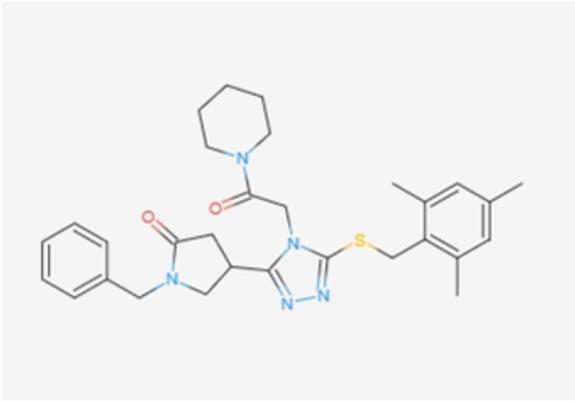
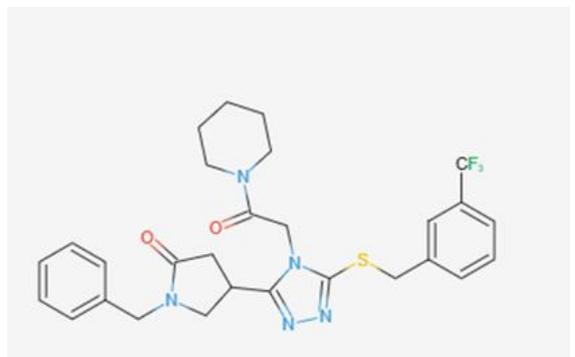
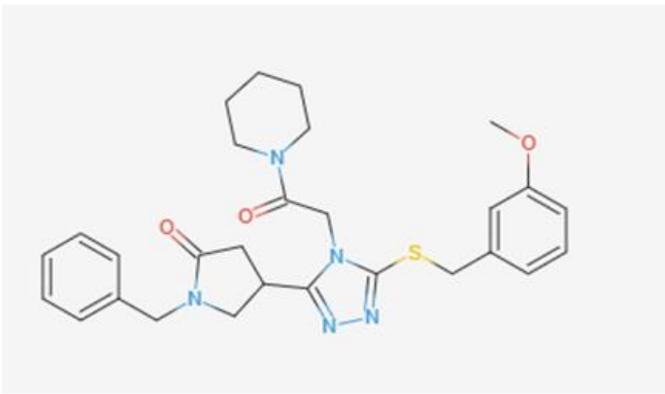


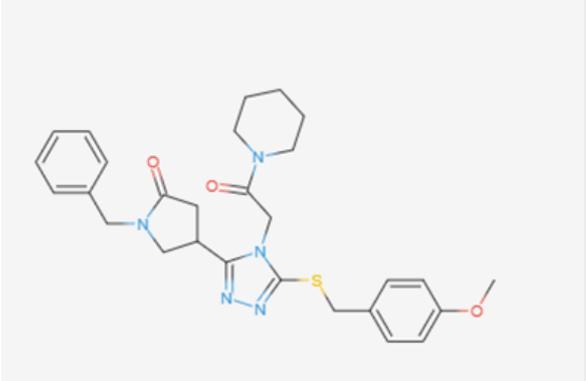
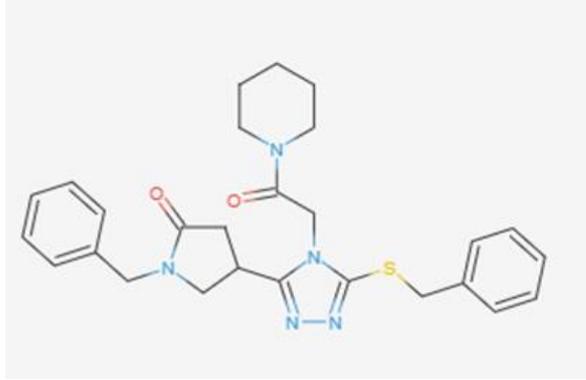
Рис. 2.1. Дизайн потенційного ноотропного прототипу

В таблиці 2.1 представлені структури спроектованих молекул разом із їхніми хімічними назвами та форматами smiles, які необхідні для використання на веб-платформах для прогнозування фармакокінетичних властивостей (ADME) і потенційної токсичності.

Таблиця 2.1. Хімічні структури спроектованих молекул

Хімічна структура	формат «smile» назва
	<chem>CC1=CC=CC(CSC2=NN=C(C3CN(CC4=CC=CC=C4)C(=O)C3)N2CC(=O)N2CCCCC2)=C1</chem> <i>1-benzyl-4-(5-[(3-methylphenyl)methyl]sulfanyl)-4-[2-oxo-2-(piperidin-1-yl)ethyl]-4H-1,2,4-triazol-3-yl)pyrrolidin-2-one</i> (29)

	<chem>CC1=CC(C)=C(CSC2=NN=C(C3CN(CC4=CC=CC=C4)C(=O)C3)N2CC(=O)N2CCCCC2)C(C)=C1</chem> <p><i>1-benzyl-4-{4-[2-oxo-2-(piperidin-1-yl)ethyl]-5-[(2,4,6-trimethylphenyl)methyl]sulfanyl}-4H-1,2,4-triazol-3-yl}pyrrolidin-2-one (33)</i></p>
	<chem>FC(F)(F)C1=CC=CC(CSC2=NN=C(C3CN(CC4=CC=CC=C4)C(=O)C3)N2CC(=O)N2CCCCC2)=C1</chem> <p><i>1-benzyl-4-{4-[2-oxo-2-(piperidin-1-yl)ethyl]-5-[(3-(trifluoromethyl)phenyl)methyl]sulfanyl}-4H-1,2,4-triazol-3-yl}pyrrolidin-2-one (38)</i></p>
	<chem>COC1=CC=CC(CSC2=NN=C(C3CN(CC4=CC=CC=C4)C(=O)C3)N2CC(=O)N2CCCCC2)=C1</chem> <p><i>1-benzyl-4-(5-[(3-methoxyphenyl)methyl]sulfanyl)-4-[2-oxo-2-(piperidin-1-yl)ethyl]-4H-1,2,4-triazol-3-yl}pyrrolidin-2-one (43)</i></p>

	<chem>COC1=CC=C(CSC2=NN=C(C3CN(CC4=CC=CC=C4)C(=O)C3)N2CC(=O)N2CCCCC2)C=C1</chem> <p style="text-align: center;"><i>1-benzyl-4-(5-((4-methoxyphenyl)methyl)sulfonyl)-4-[2-oxo-2-(piperidin-1-yl)ethyl]-4H-1,2,4-triazol-3-yl]pyrrolidin-2-one</i> (44)</p>
	<chem>O=C(CN1C(SCC2=CC=CC=C2)=NN=C1C1CN(CC2=CC=CC=C2)C(=O)C1)N1CCCCC1</chem> <p style="text-align: center;"><i>1-benzyl-4-[5-(benzylsulfonyl)-4-[2-oxo-2-(piperidin-1-yl)ethyl]-4H-1,2,4-triazol-3-yl]pyrrolidin-2-one</i> (45)</p>

Для докінгу були обрані пептиди, які відіграють ключову роль у хімічній нейротрансмісії, що зумовлено очікуваним впливом досліджуваних молекул на глутаматні та ацетилхолінові механізми сигналізації. Відповідні кристалографічні моделі до цих мішеней були взяті з банку пептидів Protein data bank.

В кристалографічному дослідженні [63] була описана модель АМРА рецептора, співкристалізована із Пірацетамом. Ця робота є важливою для розуміння механізмів дії рацетамів, оскільки автори продемонстрували існування нового алостеричного сайту зв'язування пірацетаму на АМРА-рецепторах. Це відкриття дозволяє переосмислити традиційні уявлення про ноотропний ефект цього класу речовин, який довгий час вважали позбавленим чіткої рецепторної орієнтації. З огляду на результати дослідження, стає зрозуміло, що навіть відносно низькоафінні молекули

можуть модулювати рецептори через нетипові ділянки взаємодії, тобто мати опосередкований або алостеричний вплив на рецептор. Виявлення окремого алостеричного сайту для Пірацетаму підкреслює перспективність структурної модифікації фрагменту піролідин-2-ону. У контексті пошуку нейротропних молекул це свідчить про можливість спрямованого удосконалення фармакофорів, що здатні впливати на синаптичну пластичність без гіперстимуляції. Алкільні чи інші замісники, які здатні покращити стабільність утворених комплексів, можуть посилювати функціональну активність таких модифікаторів. На рис. 2.2. наведена візуалізація кристалографічної моделі рецептора AMPA.

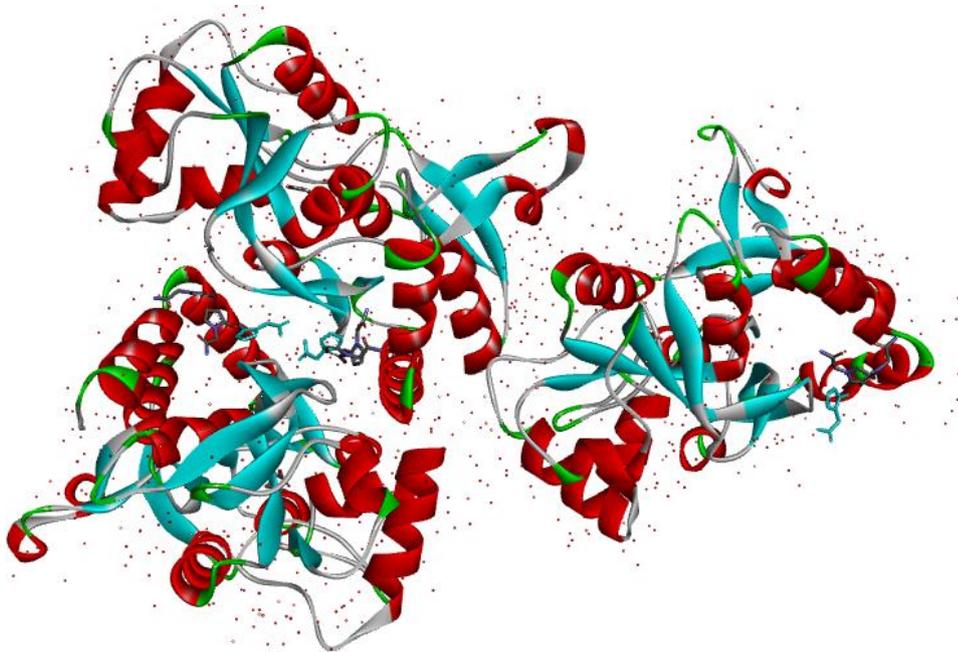


Рис. 2.2. Візуалізація кристалографічної моделі рецептора AMPA

В свою чергу, одним з числа відомих механізмів прояву антиамнестичних властивостей рацетамів є холінергічний шлях (огляд літератури), що підтверджено через зростання щільності холінорецепторів в гіпокампі в тестах *in vivo*. А в роботі [64] описані дослідження, які мають важливе значення для сучасного підходу до створення препаратів із когнітивним потенціалом. Встановлено, що селективна активація M1-рецепторів може забезпечувати когнітивні переваги без класичних побічних ефектів, притаманних неселективним холіноміметикам. Це підтверджує

важливість структурно спрямованої оптимізації для створення безпечних прототипів із ноотропними властивостями. Той факт, що отриманий агоніст демонструє стабільний профіль активності в доклінічних моделях, підкреслює цінність детального аналізу взаємодії ліганд–рецептор. На рис. 2.3. представлена візуалізація моделі ацетилхолінового M1 рецептора.

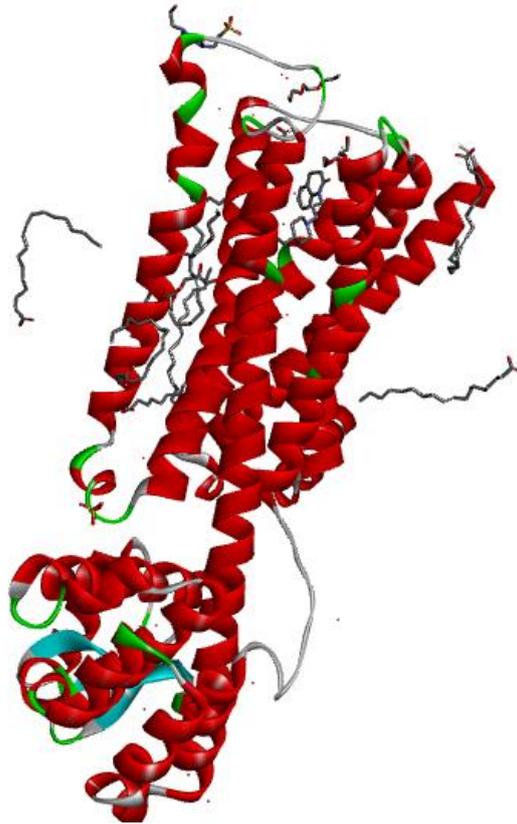


Рис. 2.3. Візуалізація кристалографічної моделі ацетилхолінового M1 рецептора

ВИСНОВКИ ДО РОЗДІЛУ 2

1. Проведено пошук нових рацетамів шляхом удосконалення структури Небрацетаму, через використання «розумної» комбінації фармакофорів; а саме шляхом введення 5-сульфаніліден-1,2,4-тріазолу, піперидину та подальшого S-алкілювання.
2. Структурні модифікації, зокрема введення алкільних замісників, можуть підвищувати стабільність утворених комплексів «молекула-мішень» і тривалість дії рацетамів через ймовірне зменшення їх схильності до метаболічного розщеплення. Це створює передумови для розробки нових ноотропних кандидатів із покращеним фармакокінетичним профілем і селективністю дії.
3. Для молекулярного докінгу були обрані рецепторні мішені, пов'язані з глутаматергічною та холінергічною нейротрансмісією, оскільки ці системи відіграють ключову роль у когнітивних процесах. Це забезпечує наукову логіку для моделювання потенційної взаємодії спроектованих рацетамів з біомішенями та прогнозування їх активності.

РОЗДІЛ 3. *IN SILICO* ПРОГНОЗ ПАРАМЕТРІВ ADMET ТА НООТРОПНОЇ АКТИВНОСТІ НОВИХ РАЦЕТАМІВ

3.1. Використання платформи pkCSM для розрахунку та оцінки параметрів ADMET

Для розрахунку параметрів лікоподібності спроектованих молекул (1-6) були отримані значення коефіцієнту $\log P$, молекулярні маси, кількості акцепторів/донорів водневих зв'язків та обертальних зв'язків (σ -зв'язків). Зазначені параметри входять у п'ятірку правила Ліпінські і мають першочерговий внесок для прогнозування подальшого фармакокінетичного профілю тестованих молекул. Згідно цього правила, сполука-кандидат повинна мати молекулярну масу не більше 500, не має приймати більше ніж 10 водневих зв'язків, та створювати більше 5, коефіцієнт розподілу $\log P$ має бути менше 5.0, а обертальних зв'язків не більше 10. В таблиці 3.1 наведені обчислені параметри згідно цього правила на он-лайн платформі pkCSM.

Таблиця 3.1. Обчислені параметри «лікоподібності» для потенційних ноотропних молекул (он-лайн програма pkCSM)

Сполука	Log P	Молекулярна маса	Донори водневого зв'язку	Акцептори водневого зв'язку	Обертальні зв'язки
1	4.4	503.672	0	6	8
2	5.0	531.726	0	6	8
3	5.1	557,642	0	6	8
4	4.1	519.671	0	7	9
5	4.1	519.671	0	7	9
6	4.09	489.645	0	6	8

Отримані результати досить добре вписуються в критерії правила Ліпінські, навіть там, де є незначне відхилення, це не є критичним для

перерольної біодоступності. Отримані параметри «лікоподібності» потенційних ноотропних сполук свідчать про загалом сприятливий профіль, незважаючи на незначні відхилення. Значення коефіцієнту розподілу ($\log P$) у всіх зразків коливаються в межах 4.1-5.1, що відповідає прийнятному діапазону для ліпофільних ЦНС-орієнтованих молекул, що в свою чергу може забезпечити оптимальну проникність крізь біомембрани, необхідну для ноотропного ефекту. У більшості тестованих молекул молекулярна маса коливається поблизу граничного значення (489-557). Незначне перевищення у деяких випадках не вважається критичним, особливо для потенційних когнітивних підсилювачів, де більші молекули інколи демонструють кращу селективність та стабільність щодо взаємодії з відповідними біомішенями. Для всіх 6 молекул кількість донорів $\epsilon 0$ (≤ 5). Даний показник знижує надлишкову полярність і сприяє кращим мембранним властивостям. Кількість акцепторів коливається в межах 6-7, що вказує на збалансовану полярність і молекули, вірогідно, можуть ефективно абсорбуватися. Число гнучких оберտальних (σ -зв'язків) становить 8-9 (за моделю Veber (≤ 10)). Цей результат свідчить про помірну гнучкість, яка є прийнятною для пероральної біодоступності. Таким чином, проаналізовані структури демонструють позитивні параметри лікоподібності. Незначне перевищення молекулярної маси не є суттєвим обмеженням і не знижує ймовірність абсорбції.

Для оцінки та аналізу параметрів абсорбції були одержані відповідні показники, які наведені в таблиці 3.2 .

Таблиця 3.2. Обчислені значення параметрів абсорбції

Назва параметру	Прогнозовані значення					
	Сполука 1	Сполука 2	Сполука 3	Сполука 4	Сполука 5	Сполука 6
Розчинність у воді $\log S$	-5.54	-5.892	-5.923	-5.535	-5.55	-4.81

Проникність Сасо-2, $\log P_{app} 10^{-6}$ см/с	0.552	0.632	0.525	1.029	1.02	0.734
Всмоктування в кишечнику, %	93.366	94.282	90,53	93.729	93.718	94.468
P-глікопротеїн субстрат, (так/ні)	Так	Так	Так	Так	Так	Так
P-глікопротеїн I/II інгібітор (так/ні)	Так/Так	Так/Так	Так/Так	Так/Так	Так/Так	Так/Так

Показник розчинності у воді ($\log S$) знаходяться в межах -5.35 до -4.81 , що відповідає помірній розчинності. Помірність розчинення є типовою для ліпофільних сполук данної групи та не обмежує їх пероральну доступність. Показники проникності знаходяться у діапазоні **0.52–1.029** і це відповідає середньому рівню дифузії через епітелій. Іншими словами, це надає збережену здатність до транспорту та потенціал для стабільного всмоктування в кишечнику. Рівень всмоктування для досліджуваних молекул у кишечнику (90.5–94.8%) є відмінним, що підтверджує ефективність пероральної абсорбції. Усі тестовані молекули є субстратами P-гр, а також можуть частково інгібувати ізоформи I/II. Це є типовим для ліпофільних структур із активним мембранним транспортом. Наявність інгібувальної активності може сприяти зменшенню ефлюксу та підвищенню внутрішньоклітинної концентрації. Дана особливість може сприяти підвищенню ефективності деяких препаратів та збільшити ризик лікарської взаємодії.

Одержані результати прогнозування параметрів розподілу (табл. 3.3) свідчать, що тестовані структури мали оптимальні об'єми розподілу, але є і деякі обмеження. За показником VD_{ss} результат ближчий до 0 або трохи

вищий. Це вказує на те, що сполуки не надмірно накопичуються в тканинах, але й не обмежуються лише плазмою. Сполука 2 має найбільший V_{dss} (0,456) - краще проникнення у тканини. Сполука 6 має найнижче значення (-0,111) - тканинний розподіл слабший.

Таблиця 3.3. Обчислені значення параметрів розподілу

Назва параметру	Прогнозовані значення					
	Сполука 1	Сполука 2	Сполука 3	Сполука 4	Сполука 5	Сполука 6
V_{Dss} об'єм розподілу $\log L/kg$	0.292	0.456	0.14	0.116	0.115	-0.111
Не зв'язана фракція	0	0	0	0	0	0
BBB (ГЕБ) проникнення $\log BB$	-0.298	-0.257	-0.703	-0.516	-0.545	-0.728
CNS (ЦНС) проникнення $\log PS$	-2.308	-2.176	-2.228	-2.599	-2.598	-2.435

Нульове значення не зв'язаної фракції вказує на те, що молекули мають повну зв'язаність із білками плазми, що може призвести до обмеження проникати в тканини та мозок, але це не є підставою виключати фармакологічну дію. Висновки можна зробити тільки співставивши баланс вільної фракції до потоку крові.

Проникнення через гематоенцефалічний бар'єр (BBB (ГЕБ), $\log BB$ (від -0,257 до -0,728) демонструє, що сполуки можуть проникати через ГЕБ, хоча частково обмежено, тобто можуть помірно проникати в мозок шляхом пасивної дифузії. Найкращу проникність, ймовірно, матимуть сполуки 1 і 2 (-0,298; -0,257), а сполуки 4-6 можуть мати нижчу активність через менш інтенсивний транспорт в ЦНС. Параметр проникності в ЦНС ($\log PS$) характеризує пермеабільність мембран ендотелію мозкових капілярів.

Діапазон від -2 до -3 означає нормальний рівень для малих органічних молекул, що мають середнє проникнення. Згідно обчислень, усі сполуки можуть проникати в мозок, але молекули 4-5, ймовірно, матимуть найбільші бар'єри для доступу до ЦНС, але це не виключає ефектів при достатньому дозуванні або можливих задіяних транспортерів.

Як видно з результатів прогнозування метаболізму, жодна зі сполук не є субстратом CYP2D6, що знижує варіабельність фармакокінетики, оскільки CYP2D6 має високий ризик поліморфізму та варіабельності відповіді. Сполуки 2-6 метаболізуються CYP3A4, тому можуть мати коротший період напіввиведення та ризик взаємодій. Усі сполуки інгібують CYP2C9 і CYP3A4 – це створює високу ймовірність фармакокінетичних взаємодій. Найбільш "сприятливими" виглядають сполуки 1 і 4, бо інгібують меншу кількість ферментів. Сполуки 2, 3, 5, 6 мають ширший інгібіторний профіль, що може ускладнювати їхню клінічну застосовуваність (можуть потенційно впливати на метаболізм ксантинів, трициклічних антидепресантів, деяких антипсихотиків, інгібіторів протонної помпи, НПЗЗ, деяких протисудомних, β -блокаторів, опіоїдів).

Таблиця 3.4. Обчислені значення параметрів біотрансформації (метаболізму) та подальшої екскреції

Назва параметру	Прогнозовані значення					
	Сполука 1	Сполука 2	Сполука 3	Сполука 4	Сполука 5	Сполука 6
Субстрат CYP2D6 (Так/Ні)	Ні	Ні	Ні	Ні	Ні	Так
Субстрат CYP3A4 (Так/Ні)	Так	Так	Так	Так	Так	Так
Інгібітор CYP1A2 (Так/Ні)	Ні	Ні	Ні	Ні	Ні	Ні

Інгібітор CYP2C19 (Так/Ні)	Так	Так	Так	Так	Так	Так
Інгібітор CYP2C9 (Так/Ні)	Так	Так	Так	Так	Так	Так
Інгібітор CYP2D6 (Так/Ні)	Ні	Ні	Ні	Ні	Ні	Ні
Інгібітор CYP3A4 (Так/Ні)	Так	Так	Так	Так	Так	Так
Загальний кліренс log CLTOT, log ml/min/kg	0.142	-0.073	0.18	0.231	0.222	0.186
Нирковий субстрат OCT2 (Так/Ні)	Ні	Ні	Ні	Ні	Ні	Ні

Розраховані значення кліренсу для усіх сполук знаходяться в помірному діапазоні (табл. 3.4), що свідчить про збалансовану швидкість елімінації. Сполука 2 має найнижчий кліренс, що може привести до подовження періоду напіввиведення ($T_{1/2}$). Сполуки 4 і 5 характеризуються найбільшим кліренсом, тобто будуть мати швидку елімінацію. Всі сполуки не є субстратами OCT2, що мінімізує ризики ниркових лікарських взаємодій і вказує на пасивні шляхи екскреції. Іншими словами, це мінімізує ризик конкурентних транспортер-опосередкованих взаємодій, що є сприятливим параметром для подальшого фармакокінетичного профілю досліджуваних сполук.

На наступному етапі була проведена оцінка токсичності (LD50 і LOAEL) та інтегральні параметри безпеки (гепатотоксичність та мутагенність) молекул за допомогою інструментів pkCSM і ProTox з подальшим встановленням класу токсичності для кожної сполуки (табл. 3.5).

Таблиця 3.5. Результати прогнозування токсичності

Сполука	pkCSM		ProTox 3.0	
	LD50 mol/kg	LOAEL log mg/kg	LD50 mg/kg	Клас токсичності (GHS)
1	2.902	1.837	1000	4
2	3.027	1.686	1000	4
3	3.005	1.704	1000	4
4	2.837	1.776	1000	4
5	2.759	1.641	1000	4
6	2.508	1.526	1000	4
Сполука	Інтегральні параметри безпеки			
	Гепатотоксичність (Так/Ні)		Тест Ames (мутагенність) (Так/Ні)	
1	Так		Ні	
2	Так		Ні	
3	Так		Ні	
4	Так		Ні	
5	Так		Ні	
6	Так		Ні	

Згідно прогнозу токсичності, обчислені значення гострої та хронічної токсичності для всіх тестованих сполук є задовільними. За допомогою онлайн-платформи ProTox 3.0 було встановлено клас токсичності для кожної сполуки. Згідно класифікації маркування хімічних речовин (GHS), яка лежить в основі визначення класів токсичності, смертельний препарат класифікується як клас 1, а найменш токсична або сприятлива сполука – клас 6. На основі цих властивостей ми виявили, що тестовані молекули належать до класу 4, тобто є майже не токсичними. Отримані результати свідчать про сприятливий безпековий профіль, оскільки мутагенний ризик відсутній. Незважаючи на позначену потенційну гепатотоксичність, цей фактор може бути мінімізований шляхом оптимізації структури та подальших доклінічних

досліджень. У цілому отримані показники токсичності свідчать, що сполуки є перспективними для подальших досліджень, демонструючи прийнятний рівень безпеки.

3.2. Молекулярних докінг потенційних прототипів ноотропів

На завершальному етапі *in silico* досліджень був проведений молекулярний докінг відносно ацетилхолінової мішені (M1-рецептор) та AMPA рецептора.

За результатами дослідження були обчислені наступні показники: скорингова функція (Affinity DG), величина вільної енергії зв'язування та константи зв'язування (EDoc і Ki) для кращих конформаційних положень тестованих сполук (рис. 3.1 і 3.2, табл. 3.6). В якості препаратів порівняння були обрані Пірацетам та Небрацетам. Щодо мускаринової мішені, то додатково був проведений редокінг співкристалізованого ліганду (агоніста). Одержані в результаті редокінгу значення були використані як еталони для порівняння.

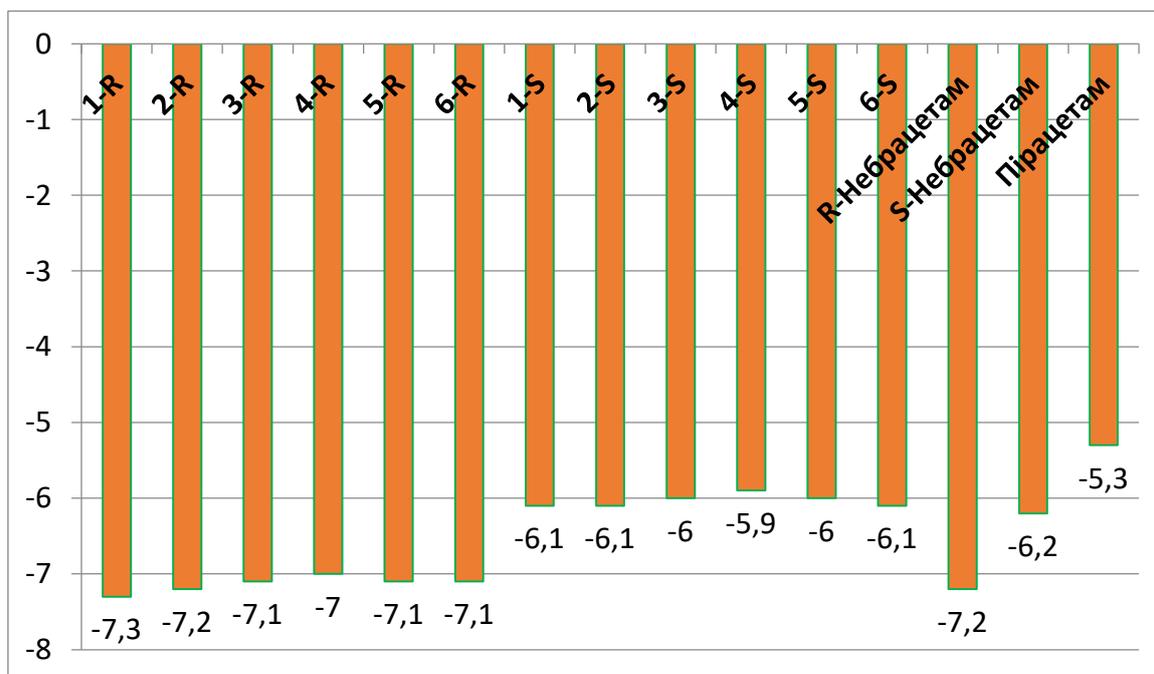


Рис. 3.1. Значення скорингової функції досліджуваних сполук відносно AMPA-рецептора

Досліджувані структури включно з Небрацетамом мають хіральний центр, тому були підготовлені у відповідних конформаціях R і S .

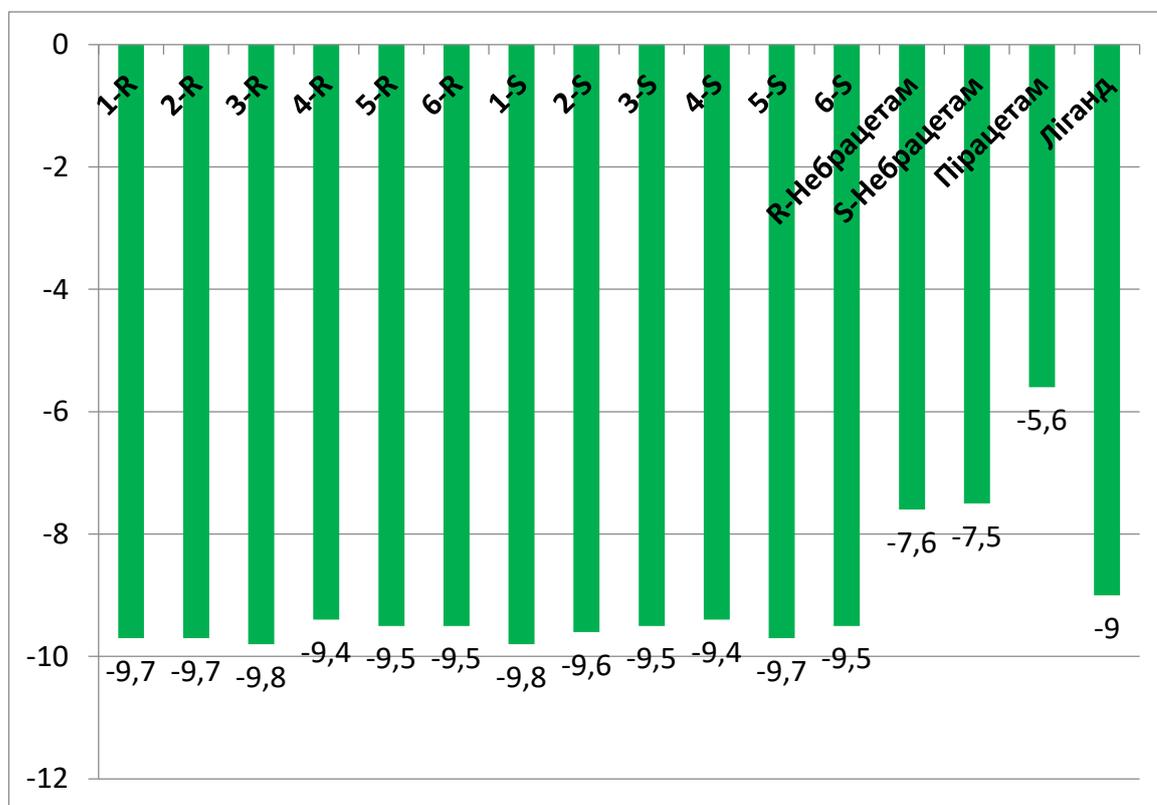


Рис. 3.2. Значення скорингової функції досліджуваних сполук відносно M-1 рецептора

Таблиця 3.6. Значення вільної енергії (E_{Doc}) та константи (K_i) зв'язування досліджуваних сполук відносно M1-рецептора та AMPA-рецептора

Сполука	Оціночні значення докінгу	
	E_{Doc} ккал/моль	K_i uM (мікромоль)

Мускариновий (M-1) рецептор		
Сполука 1R/1S	-8.12 / -7.42	1.03 / 3.68
Сполука 2R/2S	-7.07 / -6.73	6.52 / 11.59
Сполука 3R/3S	-6.72 / -6.58	10.93 / 10.59
Сполука 4R/4S	-6.36 / -6.79	21.63 / 10.51
Сполука 5R/5S	-6.08 / -7.49	34.75 / 3.22
Сполука 6R/61S	-7.15 / -6.41	1.06 / 3.68
Небрацетам R/S	-6.63 / -6.46	13.92 / 18.49
Пірацетам	-3.59	2320
Ліганд	-7.63	2.57
AMPA рецептор		
Сполука 1R/1S	-5.52 / -5.68	425.67 / 68.80
Сполука 2R/2S	-4.16 / -5.21	725.67 / 50.42
Сполука 3R/3S	-4.26 / -5.11	688.76 / 52.23
Сполука 4R/4S	-3.26 / -4.98	882.76 / 69.21
Сполука 5R/5S	-4.25 / -5.93	782.74 / 49.25
Сполука 6R/6S	-4.18 / -5.91	862.73 / 46.83
Небрацетам R/S	-5.79 / -5.68	56.93 / 68.80

Пірацетам	-3.88	1430
-----------	-------	------

Для оцінки способів зв'язування досліджуваних похідних відносно активних сайтів рецепторів M1 і AMPA проведено детальний аналіз геометричного розташування енергетично вигідних позицій та проаналізовані утворені комплекси з біомішенями. Згідно цього аналізу молекули як у конформаціях S так і R, в тій чи іншій мірі проявлятимуть афінитет щодо обраних мішеней. В утворенні комплексів бере участь набір амінокислотних залишків, притаманний для зв'язування агоністів та потенціаторів, відповідно (рис. 3.2-3.3). А доковані пози стикування мають наближення до еталонних лігандів в сайтах зв'язування.

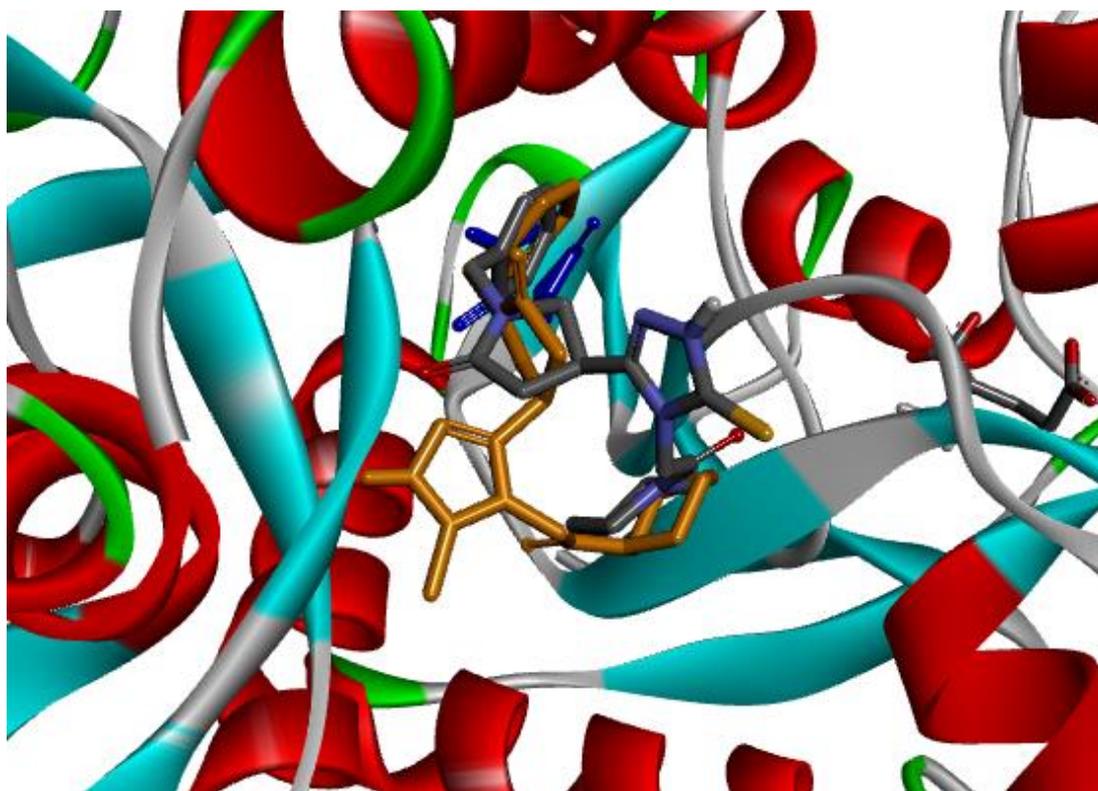


Рис. 3.2. Суперпозиція сполуки 1 (оранжева – R конформація і сіра S - конформація) в порівнянні з Пірацетамом (синій) в сайті AMPA рецептора

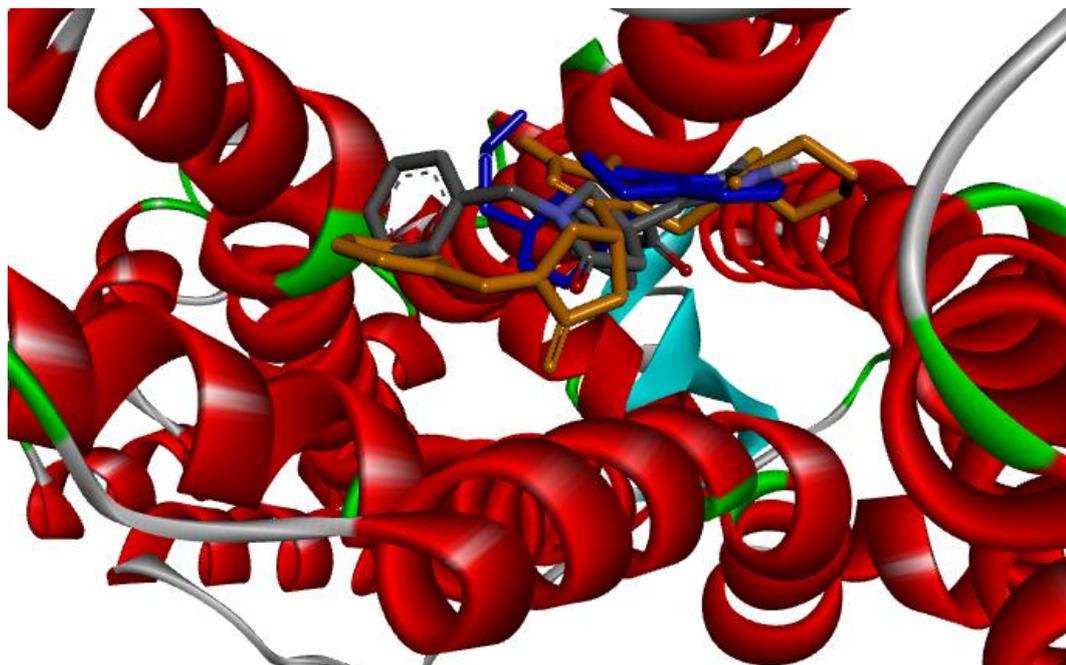


Рис. 3.3. Суперпозиція сполуки 1 (оранжева – R конформація і сіра S - конформація) в порівнянні з Лігандом (синій) в сайті M-1 рецептор а

Одержані результати докінгу дають нам припущення вважати, що тестовані молекули матимуть потенціал проявляти ноотропний ефект і тому рекомендовані до подальших експериментальних досліджень. Результати також свідчать, що більш ймовірним механізмом реалізації активності є ацетилхоліновий шлях. Про це свідчать обчислені значення докінгу та спосіб зв'язування в активному центрі M1 рецептора, подібного до співкристалізованного ліганду.

ВИСНОВКИ ДО РОЗДІЛУ 3

1. Оцінка ADME профілю досліджуваних похідних показала, що вони володітимуть помірною проникністю через ГЕБ та ЦНС, а особливість мати субстратність/інгібування р-глікопротеїну дозволить збільшити біодоступність і проникнення через ГЕБ, що дуже важливо для прояву ними ноотропного ефекту, хоча є ризик лікарських взаємодій.
2. Як видно з результатів прогнозування метаболізму практично всі молекули, за винятком сполуки 1, метаболізуються CYP3A4, тому можуть мати короткий період напіввиведення та ризик взаємодій. А параметри екскреції свідчать про збалансовану швидкість елімінації.
3. Згідно прогнозу токсичності, обчислені значення гострої та хронічної токсичності для всіх тестованих сполук є прийнятними, а визначений клас їх токсичності – 4, свідчить, що вони є практично не токсичними сполуками. Отже досліджувані похідні демонструють прийнятний рівень безпеки і є перспективними для подальших досліджень.
4. Згідно одержаних обчислень і аналізу візуалізації в активних сайтах біомішеней, тестовані S-алкільні похідні можливо стимулюватимуть нейротрансмісію через ацетилхоліновий шлях. Про що свідчать обчислені значення скорингової функції, вільної енергії, констант зв'язування та спосіб зв'язування в активному центрі M1 рецептора, подібного до співкристалізованого ліганду. Таким чином, модифіковані похідні Небрацетаму, можуть бути рекомендовані для подальших експериментальних досліджень.

ЗАГАЛЬНІ ВИСНОВКИ

1. Обговорені та проаналізовані літературні дані, щодо ноотропних засобів як когнітивних підсилювачів. Отримані відомості про структури та механізми дії ноотропів стали основою для вибору базового каркасу при розробці нових ефективних прототипів, а знання їх механізмів дозволяє прогнозувати активність за допомогою методів *in silico*.
2. Проведено пошук нових рацетамів шляхом удосконалення структури Небрацетаму, через використання «розумної» комбінації фармакофорів; а саме шляхом введення 5-сульфаніліден-1,2,4-тріазолу, піперидину та подальшого S-алкілювання.
3. Для молекулярного докінгу були обрані рецепторні мішені, пов'язані з глутаматергічною та холінергічною нейротрансмісією, оскільки ці системи відіграють ключову роль у когнітивних процесах.
4. Оцінка ADME профілю досліджуваних похідних показала, що вони володітимуть помірною проникністю через ГЕБ та ЦНС, а особливість мати субстратність/інгібування р-глікопротеїну дозволять збільшити біодоступність і проникнення через ГЕБ, що дуже важливо для прояву ними ноотропного ефекту, хоча є ризик лікарських взаємодій.
5. Як видно з результатів прогнозування метаболізму практично всі молекули, за винятком сполуки 1, метаболізуються цитохромом CYP3A4, тому можуть мати короткий період напіввиведення та ризик взаємодій. А параметри екскреції свідчать про збалансовану швидкість елімінації.
6. Згідно прогнозу токсичності, обчислені значення гострої та хронічної токсичності для всіх тестованих сполук є прийнятними, а визначений клас їх токсичності – 4, свідчить, що тестовані молекули є практично не токсичними сполуками. Отже досліджувані похідні демонструють

прийнятний рівень безпеки і є перспективними для подальших досліджень,

7. Згідно одержаних обчислень і аналізу візуалізації в активних сайтах біомішеней, тестовані S-алкільні похідні можливо стимулюватимуть нейротрансмісію через ацетилхоліновий шлях. Про що свідчать обчислені значення скорингової функції, вільної енергії, констант зв'язування та спосіб зв'язування в активному центрі M1 рецептора, подібного до співкристалізованного ліганду. Таким чином, модифіковані похідні Небрацетаму, можуть бути рекомендовані для подальших експериментальних досліджень.

СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

1. Giurgea C., Salama M. Nootropic drugs. *Prog Neuropsychopharmacol.* 1977. Vol. 1 (3-4). P. 235-247. [https://doi.org/10.1016/0364-7722\(77\)90046-7](https://doi.org/10.1016/0364-7722(77)90046-7)
2. Effectiveness of nootropic drugs with cholinergic activity in treatment of cognitive deficit: a review / L. Colucci et al. *J Exp Pharmacol.* 2012. Vol. 4. P. 163-172.
3. Сидоренко А. Ноотропи: шлях довжиною в півстоліття. Актуальні проблеми сучасної медицини: *Вісник Української медичної стоматологічної академії.* 2023. Том. 23 (1). С. 199-204. DOI: doi.org/10.31718/2077-1096.23.1.199/.
4. Ноотропні препарати – фармацевтична енциклопедія [електроний ресурс] - https://www.pharmencyclopedia.com.ua/article/1271/nootropni-preparati?utm_source=chatgpt.com#list.
5. Parsons C. G., Danysz W., Quack G. Memantine is a clinically well tolerated N-methyl-D-aspartate (NMDA) receptor antagonist- a review of preclinical data. *Neuropharmacology.* 1999. Vol. 38 (6). P. 735-67. DOI: 10.1016/s0028-3908(99)00019-2.
6. Minzenberg M. J., Carter C. S. Modafinil: a review of neurochemical actions and effects on cognition. *Neuropsychopharmacology.* 2008. Vol. 33 (7). P. 1477-502. DOI: 10.1038/sj.npp.1301534.
7. Vanderah, T. W., & Katzung, B. G. (Eds.). *Katzung's Basic & Clinical Pharmacology* (16th ed.). McGraw-Hill Education. 2023. ISBN: 978-1260463316.
8. Eric J. Nestler, Paul J. Kenny, Scott J. Russo. *Molecular Neuropharmacology: A Foundation for Clinical Neuroscience* Nestler, Hyman & Malenka (4th Edition). 2020. ISBN: 9781260456905.
9. Focus on Cognitive Enhancement: A Narrative Overview of Nootropics and “Smart Drug” Use and Misuse / F. Schifano et al. *Biology.* 2025. Vol. 14 (9). P. 1244. DOI: doi.org/10.3390/biology14091244.

10. Xie L., Zhu Q., Lu J. Can We Use Ginkgo biloba Extract to Treat Alzheimer's Disease? Lessons from Preclinical and Clinical Studies. *Cells*. 2022. Vol. 11 (3). P. 479. DOI: 10.3390/cells11030479.
11. Piracetam [online]. Available from URL: <http://www.piracetam.com> [Accessed 2010 Jan 22]
12. Wheble P. C., Sena E. S., Macleod M. R. A systematic review and meta-analysis of the efficacy of piracetam and piracetam-like compounds in experimental stroke. *Cerebrovasc Dis*. 2008. Vol. 25 (1-2). P. 5-11.
13. Long-term efficacy and safety of piracetam in the treatment of progressive myoclonus epilepsy / M. Fedi et al. *Arch Neurol*. 2001. Vol. 58 (5). P. 781-786.
14. Cerebroprotective effect of piracetam in patients undergoing coronary bypass surgery / S. Holinski et al. *Med Sci Monit*. 2008. Vol. 14 (11). P. 153-157.
15. Piracetam prevents cognitive decline in coronary artery bypass: a randomized trial versus placebo / I. Szalma et al. *Ann Thorac Surg*. 2006. Vol. 82 (4). P. 1430-1435.
16. Neuroprotective effects of novel pyrrolidine-2-one derivatives on scopolamine-induced cognitive impairment in mice: Behavioral and biochemical analysis / S. Pant et al. *Pharmacol Biochem Behav*. 2023. Vol. 229. P. 173602. doi: 10.1016/j.pbb.2023.173602.
17. Neuroprotective effects of zafirlukast, piracetam and their combination on L-Methionine-induced vascular dementia in rats / A. M. Fayed. *Fundam Clin Pharmacol*. 2019. Vol. 33 (6). P. 634-648. doi: 10.1111/fcp.12473.
18. Paliwal P., Dash D., Krishnamurthy S. Pharmacokinetic Study of Piracetam in Focal Cerebral Ischemic Rats. *Eur J Drug Metab Pharmacokinet*. 2018. Vol. 43 (2). P. 205-213. DOI: [10.1007/s13318-017-0435-9](https://doi.org/10.1007/s13318-017-0435-9)

19. Jelic V., Kivipelto M., Winblad B. Clinical trials in mild cognitive impairment: lessons for the future. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2006. Vol. 77 (4). P. 429-438
20. Efficacy of piracetam in the treatment of tardive dyskinesia in schizophrenic patients: a randomized, double-blind, placebo controlled crossover study / I. Libov et al. *J Clin Psychiatry*. 2007. Vol. 68 (7). P. 1031-1037. DOI: [10.4088/jcp.v68n0709](https://doi.org/10.4088/jcp.v68n0709)
21. Piracetam improves activated blood flow and facilitates rehabilitation of poststroke aphasic patients / J. Kessler et al. *Stroke*. 2000. Vol. 31 (9). P. 2112-2116. DOI: [10.1161/01.str.31.9.2112](https://doi.org/10.1161/01.str.31.9.2112)
22. Piracetam affects facilitatory I-wave interaction in the human motor cortex / S. Wischer et al. *Clin Neurophysiol*. 2001. Vol. 112 (2). P. 275-279. doi: 10.1016/s1388-2457(00)00548-4.
23. Effects of acute doses of oxiracetam in the scopolamine model of human amnesia / L. Preda et al. *Psychopharmacology (Berl)*. 1993. Vol. 110 (4). P. 421-426. DOI: [10.1007/BF02244648](https://doi.org/10.1007/BF02244648).
24. Nakamura K. Aniracetam: its novel therapeutic potential in cerebral dysfunctional disorders based on recent pharmacological discoveries. *CNS Drug Rev*. 2002. Vol. 8 (1). P. 70-89. DOI: 10.1111/j.1527-3458.2002.tb00216.x.
25. Pharmacokinetics of aniracetam and its metabolites in rats / T. Ogiso et al. *J Pharm Sci*. 1998. Vol. 87 (5). P. 594-598. DOI: [10.1021/js970355p](https://doi.org/10.1021/js970355p).
26. Aniracetam (Ro 13- 5057) in the treatment of senile dementia of Alzheimer type (SDAT): results of a placebo controlled multicentre clinical study / U. Senin et al. *Eur Neuropsychopharmacol*. 1991. Vol. 1 (4). P. 511-517. DOI: [10.1016/0924-977x\(91\)90004-e](https://doi.org/10.1016/0924-977x(91)90004-e).
27. Efficacy and tolerance of aniracetam in elderly patients with primary or secondary mental deterioration [in Italian] / V. Canonico et al. *Riv Neurol*. 1991. 61 (3). P. 92-6.

28. Biogenesis Laboratories. Product information: pramiracetam (Neupramir) [online]. Available from URL: [http:// www.biogenesis.co.za/pi-pramiracetam.asp](http://www.biogenesis.co.za/pi-pramiracetam.asp) [Accessed 2010 Jan 22]
29. Placebocontrolled study of pramiracetam in young males with memory and cognitive problems resulting from head injury and anoxia / Jr. A. McLean et al.. *Brain Inj.* 1991. Vol. 5 (4). 375-380. DOI: [10.3109/02699059109008110](https://doi.org/10.3109/02699059109008110).
30. Pramiracetam effects on scopolamine-induced amnesia in healthy volunteers / M. Mauri et al. *Arch Gerontol Geriatr.* 1994. Vol. 18 (2). P. 133-139. DOI: [10.1016/0167-4943\(94\)00542-7](https://doi.org/10.1016/0167-4943(94)00542-7)
31. Malykh A. G., Sadaie M. R.. Piracetam and piracetam-like drugs: from basic science to novel clinical applications to CNS disorders. *Drugs.* 2010 Vol. 70 (3). P. 287-312. DOI: 10.2165/11319230-000000000-00000.
32. Effects of a cholinergic nootropic (WEB 1881 FU) potentials recorded in incidental and intentional memory tasks / T. F. Münte et al. *Neuropsychobiology.* 1988. Vol. 19 (3). P. 158-168. DOI: [10.1159/000118453](https://doi.org/10.1159/000118453).
33. "Effects of delayed treatment with nebracetam on neurotransmitters in brain regions after microsphere embolism in rats" / S. Takeo et al. *British Journal of Pharmacology.* 1997. Vol. b121 (3). P. 477-484. DOI:10.1038/sj.bjp.0701161.
34. Kitamura Y., Kaneda T., Nomura Y. Effects of nebracetam (WEB 1881 FU), a novel nootropic, as a M1-muscarinic agonist. *Japanese Journal of Pharmacology.* 1991. Vol. 55 (1). P. 177-180. DOI:10.1254/jjp.55.177.
35. Effect of nebracetam on content of high-energy phosphates and morphometry of rat astrocytes in vitro. Comparison with piracetam" / B. Gabryel et al. *Acta Poloniae Pharmaceutica.* 2000. Vol. 57 (4). P. 289-298.

36. Event-related potentials and visual spatial attention: influence of a cholinergic drug / T. F. Münte et al. *Neuropsychobiology*. 1989. Vol. 21 (2). P. 94-99. DOI: [10.1159/000118559](https://doi.org/10.1159/000118559).
37. Clinical effect of WEB 1881 (nebracetam fumarate) on patients with dementia of the Alzheimer type and study of its clinical pharmacology / K. Urakami et al. *Clin Neuropharmacol*. 1993. Vol. 16 (4). P. 347-358. DOI: [10.1097/00002826-199308000-00007](https://doi.org/10.1097/00002826-199308000-00007).
38. Rogawski M. A. Brivaracetam: a rational drug discovery success story. *Br J Pharmacol*. 2008. Vol. 154 (8). P. 1555-7. DOI: [10.1038/bjp.2008.221](https://doi.org/10.1038/bjp.2008.221)
39. Malawska B., Kulig K. Brivaracetam: a new drug in development for epilepsy and neuropathic pain. *Expert Opin Investig Drugs*. 2008. Vol. 17 (3). P. 361-369. DOI: [10.1517/13543784.17.3.361](https://doi.org/10.1517/13543784.17.3.361).
40. Rolipram in major depressive disorder: results of a double-blind comparative study with imipramine / G. F. Hebenstreit et al. *Pharmacopsychiatry*. 1989. Vol. 22 (4). P. 156-60. DOI: [10.1055/s-2007-1014599](https://doi.org/10.1055/s-2007-1014599).
41. The phosphodiesterase inhibitor rolipram delivered after a spinal cord lesion promotes axonal regeneration and functional recovery / E. Nikulina et al. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2004. Vol. 101 (23). P. 8786-90. DOI: [10.1073/pnas.0402595101](https://doi.org/10.1073/pnas.0402595101).
42. Kajana S., Goshgarian H. G. Administration of phosphodiesterase inhibitors and an adenosine A1 receptor antagonist induces phrenic nerve recovery in high cervical spinal cord injured rats. *Exp Neurol*. 2008. Vol. 210 (2). P. 671-680. DOI: [10.1016/j.expneurol.2007.12.021](https://doi.org/10.1016/j.expneurol.2007.12.021)
43. Nagakura A., Niimura M., Takeo S. Effects of a phosphodiesterase IV inhibitor rolipram on microsphere embolism-induced defects in memory function and cerebral cyclic AMP signal transduction system in rats. *Br J Pharmacol*. 2002. Vol. 135 (7). P. 1783-93. DOI: [10.1038/sj.bjp.0704629](https://doi.org/10.1038/sj.bjp.0704629).
44. Pharmacokinetics of NS-105, a novel cognition enhancer. 2nd communication: distribution and transfer into fetus and milk after single

- administration, and effects of repeated administration on pharmacokinetics and hepatic drug-metabolizing enzyme activities in rats / H. Mukai et al. *Arzneimittelforschung*. 1999. Vol. 49 (12). P. 977-985.
45. ADHD & Pharmacotherapy: Past, Present and Future: A Review of the Changing Landscape of Drug Therapy for Attention Deficit Hyperactivity Disorder / J. J. Connolly et al. *Therapeutic Innovation & Regulatory Science*. 2015. Vol. 49 (5): 632–642. DOI:10.1177/2168479015599811.
46. Mondadori C. In search of the mechanism of action of the nootropics: new insights and potential clinical implications. *Life Sci*. 1994. Vol. 55(25-26). P. 2171-2178. DOI: [10.1016/0024-3205\(94\)00398-x](https://doi.org/10.1016/0024-3205(94)00398-x).
47. Understanding nootropics and cognitive enhancement: mechanism of action and ethical considerations / J. Patel et al. *Health Open Res*. 2024. Vol. 6. P. 2. <https://doi.org/10.12688/healthopenres.13504.1>.
48. Towards better brain management: Nootropics / R. Malik et al. *Curr Med Chem*. 2007. Vol. 14(2). P. 123-131. DOI: [10.2174/092986707779313408](https://doi.org/10.2174/092986707779313408).
49. Grau M., Montero J. L., Balasch J. Effect of Piracetam on electrocorticogram and local cerebral glucose utilization in the rat. *Gen Pharmacol*. 1987. Vol. 18 (2). P. 205-211. DOI: [10.1016/0306-3623\(87\)90252-7](https://doi.org/10.1016/0306-3623(87)90252-7).
50. Piracetam affects facilitatory I-wave interaction in the human motor cortex / S. Wischer et al. *Clin Neurophysiol*. 2001. Vol. 112 (2). P. 275-279. DOI: [10.1016/s1388-2457\(00\)00548-4](https://doi.org/10.1016/s1388-2457(00)00548-4).
51. In vitro antioxidant properties of pentoxifylline, piracetam, and vinpocetine / B. Horvath et al. *Clin Neuropharmacol*. 2002. Vol. 25 (1). P. 37-42. DOI: [10.1097/00002826-200201000-00007](https://doi.org/10.1097/00002826-200201000-00007).
52. Nootropic drugs positively modulate alpha-amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxazolepropionic acid-sensitive glutamate receptors in neuronal cultures / A. Copani et al. *J Neurochem*. 1992. Vol. 58 (4). P. 1199-204. DOI: [10.1111/j.1471-4159.1992.tb11329.x](https://doi.org/10.1111/j.1471-4159.1992.tb11329.x)

53. Lee C. R., Benfield P. Aniracetam. An overview of its pharmacodynamic and pharmacokinetic properties, and a review of its therapeutic potential in senile cognitive disorders. *Drugs Aging*. 1994. Vol. 4(3). P. 257-273. doi: 10.2165/00002512-199404030-00007.
54. Focus on Cognitive Enhancement: A Narrative Overview of Nootropics and "Smart Drug" Use and Misuse / F. Schifano et al.. *Biology (Basel)*. 2025. Vol. 14(9). P. 1244. DOI: 10.3390/biology14091244.
55. Nefiracetam potentiates N-methyl-D-aspartate (NMDA) receptor function via protein kinase C activation and reduces magnesium block of NMDA receptor / S. Moriguchi et al. *Mol Pharmacol*. 2007. Vol. 71 (2). P. 580-587. DOI: [10.1124/mol.106.027607](https://doi.org/10.1124/mol.106.027607)
56. Nebracetam (WEB 1881FU) prevents N-methyl-D-aspartate receptor-mediated neurotoxicity in rat striatal slices / Y. Kataoka et al. *Jpn J Pharmacol*. 1992. Vol. 59 (2). P. 247-250. DOI: [10.1254/jjp.59.247](https://doi.org/10.1254/jjp.59.247)
57. A novel cognition enhancer NS-105 modulates adenylate cyclase activity through metabotropic glutamate receptors in primary neuronal culture / M. Oka et al. *Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol*. 1997. Vol. 356 (2). P. 189-196. DOI: [10.1007/pl00005040](https://doi.org/10.1007/pl00005040).
58. Involvement of metabotropic glutamate receptors in Gi- and Gs-dependent modulation of adenylate cyclase activity induced by a novel cognition enhancer NS-105 in rat brain / M. Oka et al. *Brain Res*. 1997. Vol. 754 (1-2). P. 121-130. DOI: [10.1016/s0006-8993\(97\)00064-4](https://doi.org/10.1016/s0006-8993(97)00064-4).
59. Effect of a novel cognition enhancer NS-105 on learned helplessness in rats: possible involvement of GABA(B) receptor up-regulation after repeated treatment / T. Shimidzu et al. *Eur J Pharmacol*. 1997. Vol. 338 (3). P. 225-232. DOI: [10.1016/s0014-2999\(97\)81925-5](https://doi.org/10.1016/s0014-2999(97)81925-5).
60. MKC-231, a choline uptake enhancer: (3) mode of action of MKC-231 in the enhancement of high-affinity choline uptake / K. Takashina et al. *J Neural Transm*. 2008. Vol. 115 (7). P. 1037-46. DOI: [10.1007/s00702-008-0049-0](https://doi.org/10.1007/s00702-008-0049-0).

61. MKC-231, a choline uptake enhancer: (2) effect on synthesis and release of acetylcholine in AF64A-treated rats / K. Takashina et al. *J Neural Transm.* 2008. Vol. 115 (7). P. 1027-35. DOI: [10.1007/s00702-008-0048-1](https://doi.org/10.1007/s00702-008-0048-1).
62. Some neurochemical properties of pramiracetam (CI-879), a new cognition-enhancing agent / T. A. Pugsley et al. *Drug Dev Res.* 1983. Vol. 3. P. 407-420. DOI: [10.1002/ddr.430030503](https://doi.org/10.1002/ddr.430030503).
63. Ahmed A. H., Oswald R. E. Piracetam Defines a New Binding Site for Allosteric Modulators of alpha-Amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxazole-propionic Acid (AMPA) Receptors. *J Med Chem.* 2010. Vol. 53. P. 2197-2203. DOI: [10.1021/jm901905j](https://doi.org/10.1021/jm901905j).
64. From structure to clinic: Design of a muscarinic M1 receptor agonist with the potential to treat Alzheimer's disease / J. H. Brown Alastair et al. *Cell.* 2021. Vol. 184 (24). P. 5886-5901. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2021.11.001>.

ДОДАТКИ

Додаток А

Ministry of Health of Ukraine
 Ministry of Education and Science of Ukraine
 National University of Pharmacy
 Pharmaceutical Chemistry Department
 General Chemistry Department
 Ukrainian Society of Medicinal Chemistry



CERTIFICATE

№014

This is to certify that

Angelica Solovyova

participated in the International Internet Conference
 'Modern chemistry of medicines'
 November 7, 2025, Kharkiv, Ukraine

Certificate of the State Scientific
 Institution 'Ukrainian Institute of
 Scientific and Technical Expertise and
 Information' No. 850 dated 26.12.2024

Acting rector of the NUPH, prof.



Oleksandr KUKHTENKO

Head of the Department
 of Pharmaceutical Chemistry, prof.

Victoriya GEORGIVANTS



МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
НАЦІОНАЛЬНИЙ ФАРМАЦЕВТИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ

ГРАМОТА

нагороджується

СОЛОВЙОВА Анжеліка

у секційному засіданні студентського наукового
товариства кафедри
фармацевтичної хімії

VI Всеукраїнська науково-практична конференція з
міжнародною участю

«YOUTH PHARMACY SCIENCE»

Ректор закладу
вищої освіти



(Signature)
Олександр КУХТЕНКО

10-11 грудня 2025 р. м. Харків

