



**Міністерство охорони здоров'я України
Національний фармацевтичний університет
Інститут підвищення кваліфікації спеціалістів фармації
Кафедра клінічної фармакології**

**АКТУАЛЬНІ ПИТАННЯ
КЛІНІЧНОЇ ФАРМАКОЛОГІЇ ТА КЛІНІЧНОЇ ФАРМАЦІЇ
(TOPICAL ISSUES OF
CLINICAL PHARMACOLOGY AND CLINICAL PHARMACY)**

**Матеріали науково-практичної
Internet-конференції з міжнародною участю
28 жовтня 2025 року
м. Харків**

**Харків
НФаУ
2025**

ІНГІБІТОРИ ХОЛІНЕСТЕРАЗИ У ФАРМАКОЛОГІЇ: СУЧАСНІ ТЕНДЕНЦІЇ

Блажеєвський М.Є., Ковальська О.В., Зарічкова М.В., Братішко Ю.С.

*Національний фармацевтичний університет, м. Харків, Україна
Кафедра організації, економіки та управління фармацією ШКСФ, НФаУ
lena05021985@ukr.net*

Актуальність. На сьогодні хвороба Альцгеймера - це нейродегенеративний розлад із невідомою етіологією та відсутньою доступною терапією. Проблемою полягає як у доступності терапії хвороби так і в наявності препаратів ефективної профілактики. Захворюваність на хворобу Альцгеймера зростає з віком, і досягає піку (5-20%) у людей старших 90 років. В іншому дослідженні показано, що 7,2% населення Болгарії старше 65 років страждає від хвороби Альцгеймера. На сьогодні описано два основні механізми патогенезу пацієнтів: виникнення амілоїдних бляшок над нейронами та поява нейрофібрилярних накопичень, які відкладені в цитоплазмі нейронів. Ймовірно, існують також інші патологічні процеси, які передують або слідуєть за двома основними напрямками патогенезу: виникнення окисного стресу, запалення або гіпоксії. Оскільки не існує чіткої етіології захворювання, то на сьогодні також відсутня причинна терапія. Наявні на даний момент препарати мають вплив на різні ділянки, і вони були виявлені швидше емпіричним підходом, ніж детальним знанням про зв'язок між патогенезом та лікуванням причини хвороби.

Мета дослідження: Визначити основні напрямки сучасного фармацевтичного докінгу препаратів-інгібіторів холінестерази.

Результати дослідження. Як показує аналіз літературних джерел в даний час синтезуються нові інгібітори, які мають здатність добре проникати через гематоенцефалічний бар'єр, які не спричиняють навантаження на інші органи. З метою досягнення багатофункціонального ефекту сполук, планується, що сполуки будуть не тільки інгібіторами холінестерази, але очікується, що вони матимуть антиоксидантну здатність, захист від важких металів або блокування утворення амілоїдних бляшок, тому що всі ці фактори ймовірно сприяють розвитку патології хвороби Альцгеймера. Розробка нових інгібіторів базуються на молекулі існуючого попередника, з покращенням його властивостей. Такрин - це приклад однієї з таких сполук структур-попередників. На сьогодні такрин є забороненим лікарським засобом, через ряд несприятливих побічних ефектів. Нові структури, отримані з такрину, розробили Махаєва В.В. та співробітники, і їх робота зосереджена на підготовці потенційних препаратів, які мають як антиоксидантну, так і інгібіторну здатність. Автори синтезували кілька типів похідних тетрагідроакридину і завершили свою роботу доказом що 9-арил(гетероарил)-N-метил-9,10-дигідроакридину мають хорошу антиоксидантну здатність, але є слабкими інгібіторами, і 9-тетрафторборати арил(гетероарил)-N-метилакридину хороші інгібітори, але слабкі антиоксиданти. Зрештою, 9-гетеро-аміно-N-метил-9,10-дигідроакридинові сполуки ви-

глядають як хороші інгібітори, що зберігають значну здатність поглинати радикали, як антиоксиданти. Хороші інгібіторні властивості були виявлені для нових структур, отриманих дериватизацією тетрагідроакридин з йодобензойною кислотою. Досить цікавим також є сполука природного походження - лінарин. Це рослинний флавіон-метаболіт, що володіє здатністю інгібувати ацетилхолінестеразу, але через досить велику молекулу масу ускладнено проникнення через гематоенцефалічний бар'єр.

Фенг і його колеги вирішили провести дослідження лінаріну, і вони виявили, що лінарин має IC_{50} для АХЕ 3,8 мкмоль/л. Автори також пояснили механізм взаємодії між лінарином і описали 4-метоцильну групу та 7-О-цукрову групу лінаріну, які відповідають за гальмування ацетилхоліну. Описані властивості можуть бути використані при розробці нових ліків і у майбутньому використовуватися для регуляції запального процесу через холінергічний протизапальний шлях. Холінергічні протизапальні засоби можуть стати сполучною ланкою між холінергічними нервами та $\alpha 7$ -нікотинним ацетилхоліновими рецепторами. Ацетилхолін, що виділяється з синапси блукаючого нерва в крові взаємодіє з $\alpha 7$ нікотинним ацетилхоліновими рецепторами на макрофагах, які викликають блокування шляхів, що призводять до вивільнення запальних цитокінів.

Іншим напрямком є використання інгібіторів холінестерази, які можуть ініціювати холінергічний протизапальний шлях. Ідея полягає в тому, що інгібітори блокуватимуть АСhE, розташовану на еритроцитах, що призведе до збільшення часу напіввиведення ацетилхоліну в кровотік. Нікотинний ацетилхоліновий рецептор $\alpha 7$ на макрофагах можуть стимулюватися протягом більш тривалого часу, що викликає його відкриття і потік катіонів кальцію всередину клітини, що викликає взаємодію з факторами транскрипції і приведе до блокування експресії запальних цитокінів. У результаті цього процесу може бути активовано посиленій запуск холінергічного протизапального шляху.

Висновок. Інгібітори холінестерази - це група речовин, що мають велике значення для сучасної фармакології. Водночас сьогодні вони є об'єктом інтересу багатьох дослідницьких груп світ. Хоча основна частина досліджень інгібіторів присвячена лікуванню хвороби Альцгеймера, їх застосування є набагато ширше, і очікується, що у майбутньому інгібітори будуть досліджуватися з більшої кількості причин. Дослідження цієї групи речовин є дуже перспективним, через хороші результати клінічних досліджень, щодо зв'язку між холінергічними нервами та імунітетом, різними дегенеративними захворюваннями. Цей зв'язок відкриє нові напрямки застосування інгібіторів холінестерази. Перспективними і необхідними є майбутні дослідження, щодо для виявлення принципів і зв'язків між нейродегенеративними розладами, запальними процесами та функціонуванням холінергічної нервової системи.