

МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я
НАЦІОНАЛЬНИЙ ФАРМАЦЕВТИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ



**СУЧАСНА ФАРМАЦІЯ:
ІСТОРІЯ, РЕАЛІЇ ТА ПЕРСПЕКТИВИ РОЗВИТКУ**

**Матеріали науково-практичної конференції з міжнародною участю,
присвяченої 20-й річниці заснування
Дня фармацевтичного працівника України**

19-20 вересня 2019 р.
м. Харків

У 2 томах
Том 1

**MODERN PHARMACY:
HISTORY, REALITIES AND PROSPECTS OF DEVELOPMENT**

**Proceedings of the scientific-practical conference
with international participation, dedicated to the 20th anniversary
of the founding of the Day of the Pharmaceutical Worker of Ukraine**

September 19-20, 2019
Kharkiv

In two volumes
Volume 1

Харків
НФаУ
2019

Редакційна колегія:

Головний редактор: проф. А. А. Котвіцька

Заступник редактора: проф. В. П. Черних

Відповідальні секретарі: проф. Н. М. Кононенко, доц. І. М. Владимірова

Члени редакційної ради: проф. А. Л. Загайко, Т. А. Романько, В. В. Журенко, Н. І. Голубєва, О. М. Білинська

Регістраційне посвідчення УкрІНТЕІ № 54 від 31.01.2019 р.

С 89 **Сучасна фармація: історія, реалії та перспективи розвитку** : матеріали науково-практичної конференції з міжнародною участю, присвяченої 20-й річниці заснування Дня фармацевтичного працівника України, м. Харків, 19-20 вересня 2019 р. : у 2 т. / редкол. : А. А. Котвіцька та ін. – Харків : НФаУ, 2019. – Т. 1. – 378 с.

Збірник містить матеріали науково-практичної конференції з міжнародною участю, присвяченої 20-й річниці заснування Дня фармацевтичного працівника України «Сучасна фармація: історія, реалії та перспективи розвитку», в яких представлено сучасний стан та актуальні питання розвитку наукових напрямів фармацевтичного сектора галузі охорони здоров'я: конструювання, синтез і модифікація біологічно активних сполук та створення на їх основі лікарських субстанцій; сучасні аспекти розробки та промислового виробництва лікарських, косметичних засобів і добавок дієтичних, госпітальна фармація; біофармацевтичні аспекти створення екстемпоральних лікарських засобів, удосконалення складу і технології алопатичних і гомеопатичних лікарських засобів; сучасний стан та перспективи використання лікарських рослин і розробки фітотерапевтичних засобів; фармацевтичний аналіз, стандартизація та організація виробництва лікарських засобів; фармацевтична та медична біотехнологія, нанотехнології у фармації; організація та економіка у фармації, менеджмент та маркетинг у фармації, фармакоеконіміка на етапах створення, реалізації та застосування лікарських засобів; механізми патологічних процесів та їх фармакологічна корекція; клінічна фармація: від експериментальної розробки лікарських засобів до стандартизації фармацевтичної допомоги; соціальна фармація; фармацевтична освіта в Україні.

Для широкого кола наукових та практичних працівників фармації та медицини.

Редакційна колегія не завжди поділяє погляди авторів статей.

Автори опублікованих матеріалів несуть повну відповідальність за підбір, точність наведених фактів, цитат, економіко-статистичних даних, власних імен та інших відомостей. Матеріали подаються мовою оригіналу.

Editorial board:

Editor in Chief: prof. A. A. Kotvitska

Deputy Editor: prof. V. P. Chernykh

Executive secretaries: prof. N. M. Kononenko, assoc. prof. I. M. Vladymyrova

Members of the Editorial Board: prof. A. L. Zagayko, T. A. Romanko, V. V. Zhurenko, N. I. Golubeva, O. M. Bilynska

Registration Certificate of UkrINTEI № 54 dated January 31, 2019

Modern pharmacy: history, realities and prospects of development: proceedings of the scientific-practical conference with international participation dedicated to the 20th anniversary of the founding of the Day of the Pharmaceutical Worker of Ukraine, Kharkiv, September 19-20, 2019 : in 2 vol. / ed. board. : A. A. Kotvitska et al. – Kharkiv : NUPh, 2019. – Vol. 1. – 378 p.

The collection presents the proceedings of the of scientific-practical conference with international participation dedicated to the 20th anniversary the founding of the Day of the Pharmaceutical Worker of Ukraine “Modern Pharmacy: history, realities and prospects of development”.

The current state and topical issues of development of scientific directions of the pharmaceutical sector of healthcare are presented: design, synthesis and modification of biologically active compounds and the creation of medicinal substances based on them; modern aspects of development and industrial production of medicines, cosmetics and dietary supplements, hospital pharmacy; biopharmaceutical aspects of the creation of extemporaneous drugs, improving the composition and technology of allopathic and homeopathic medicines; current state and prospects of use of medicinal plants and development of herbal medicines; pharmaceutical analysis, standardization and organization of drug production; pharmaceutical and medical biotechnology, nanotechnology in pharmacy; organization and economy in pharmacy, management and marketing in pharmacy, pharmacoeconomics at the stages of creation, sales and administration of medicines; mechanisms of pathological processes and their pharmacological correction; clinical pharmacy: from experimental drug development to standardization of pharmaceutical care; social pharmacy; pharmaceutical education in Ukraine.

For a wide range of scientific and practical workers of pharmacy and medicine.

The editorial board does not always share the views of the articles authors.

The authors of the published materials are solely responsible for the selection, accuracy of the facts, quotations, economic statistics, proper names and other information. The materials are submitted in the original language.

Зубков В.О., Гриневиц Л.О., Кобзар Н.П., Сулейман М.М. Вивчення напрямку реакції бромовання хінолін-4-онових гетероциклів	47
Левашов Д.В., Лега Д.О., Ситнік К.М., Сюмка Є.І., Шемчук Л.А. Синтез нових карбанельованих похідних 4-арил-2-аміно-3-ціанопірану	50
Романенко М.І., Александрова К.В., Іванченко Д.Г., Долгіх О.П., Макоїд О.Б., Михальченко Є.К. Синтетичні дослідження з пошуку активних антиоксидантів та сполук з антигіпоксичною дією серед похідних ксантину	52
Ситнік К.М., Сюмка Є.І., Левашов Д.В., Лега Д.О., Колісник С.В., Цапко Є.О., Осолодченко Т.П. Синтез дослідження біологічної активності похідних на основі 2-оксо-3,3-дифеніл-2,3-дигідро-1H-тіено-[3,4-b]пірол-6-карбонової кислоти	54
Щука Н.М., Оковитий С.І., Ярмолюк С.М. Афінність зв'язування протеїн-кінази СК2 з похідними 4'-карбоксіфлавонолу. Розрахунок методом РМ7	56
Яременко В.Д., Друговіна В.В., Березнякова Н.Л., Рахімова М.В. Конструювання речовин з протизапальною, діуретичною і антимікробною дією серед похідних β-N-арилсульфогідразидів 2 метил-5- (6) – нітрооксанілових кислот	58
Гоцуля А.С., Носуленко І.С., Малецька О.Р., Заїка Є.О. 4-R-3-тіо-1,2,4-тріазоли з індольним фрагментом – перспективний клас сполук	60
Коломієць О.В., Миронова В.В., Морозова А.Д., Семененко О.М., Павловська Т.Л., Санін Е.В., Циганков О.В., Мурликіна М.В. Синтез сполук-гібридів бетулонової кислоти із спірооксіндольним/пептидним фрагментами у «клік»-взаємодіях для пошуку нових біологічно-активних речовин	63
Гоцуля А.С., Федотов С.О. Синтез та властивості солей 2-((5-((3'-метилксантин-7'-іл)метил)-4-R-1,2,4-тріазол-3-іл)тіо)етанових кислот	65
Фролова Ю.С., Каплаушенко А.Г. Дослідження жарознижуючої активності серед похідних 5-(1H-тетразол-1-іл)-4-R-3-тіо(аміно)-1,2,4-тріазолу	67
Ставицький В.В., Красовська Н.І., Воскобойнік О.Ю., Мартиненко Ю.В., Коваленко С.І. Фрагмент-орієнтований дизайн у спрямованому пошуку протизапальних агентів серед заміщених азоло-(азино)[с]хіназолінів та їх конденсованих аналогів	69
Берест Г.Г., Носуленко І.С., Сметана Є.В. Поєднання триазинохіназолінового фрагменту з залишком меркаптооцтової кислоти як перспективний напрямок конструювання біологічно активних молекул	71
Ігнатова Т.В., Каплаушенко А.Г., Фролова Ю.С. Синтез і будова 3-фенетил-4-R-5-алкілсульфоніл-1,2,4-тріазолів	73
Новодворський Е.М., Тиченко О.О., Юдіна О.В. Синтез та транквілізуюча активність похідних 3-циклоалкіламіно-6-R-1,2,4-тріазин-5-онів	75
Демченко С.А., Баглай О.Ю., Середенко О.В. Синтез та оцінка активності потенційних інгібіторів рецептора ангіотензину II першого типу	77
Яцюк Б.Г., Рокицька В.Й., Терехов Т.І. Синтез та біологічна активність похідних 7-гідрокси-4-стирилкумаринів	80
Zubkov V.O., Ruschak, N.I., Sych I.A., Yeryomina, Z.G. Chemoinformatics approach for molecular design of new inhibitors of Toll-like receptors and NLRP3 inflammasome	82
Novodvorskyi Y.M., Maziar A.S., Baglay O.Y. Synthesis and antioxidant properties of the derivatives of 8-(41-hydroxy-3R-benzylideneamino)-6-tert-butyl-8H-[1,2,4] triazolo [4,3-b] [1,2,4] triazin-7 ions	85

**СИНТЕТИЧНІ ДОСЛІДЖЕННЯ З ПОШУКУ АКТИВНИХ АНТИОКСИДАНТІВ
ТА СПОЛУК З АНТИГІПОКСИЧНОЮ ДІЄЮ СЕРЕД ПОХІДНИХ КСАНТИНУ**

Романенко М.І., Александрова К.В., Іванченко Д.Г.,

Долгіх О.П., Макоїд О.Б., Михальченко Є.К.

Запорізький державний медичний університет, м. Запоріжжя, Україна

Кафедра біологічної хімії

ivanchenko230181@gmail.com

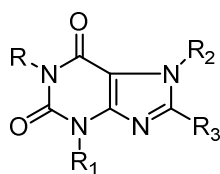
Численні літературні дані свідчать, що вільнорадикальне окиснення (ВРО) відіграє значну роль у метаболізмі живої клітини, оскільки процеси ВРО є одним з етапів різноманітних метаболічних перетворень. Під дією факторів росту і цитокінів, в ході нормальних метаболічних процесів, таких як дихання, фагоцитоз, еукаріотичні клітини продукують вільні радикали ($O_2^{\cdot-}$, OH^{\cdot}). Для нейтралізації дії шкідливих вільних радикалів в клітинах еволюціонували як ферментативні так і неферментативні системи антиоксидантного захисту. Серед основних ферментативних антиоксидантних систем можна виділити такі ензими, як супероксиддисмутаза, каталаза, глутатіонпероксидаза. Серед неферментативних антиоксидантів відомі такі сполуки, як аскорбінова кислота, α -токоферол, дибунол та інші. Необхідно також враховувати, що зростання інтенсивності ВРО є наслідком або причиною різних патологічних змін в клітинах та тканинах. Вільні радикали є надзвичайно реакційноздатними сполуками, які містять один або декілька неспарених електронів на зовнішній орбіталі. Через їх високу реакційну здатність вони можуть приєднувати електрони інших речовин, що веде до утворення стійких сполук. Таким чином, атакована молекула втрачає свій електрон і стає сама вільним радикалом, починаючи ланцюговий реакційний каскад, який остаточно пошкоджує структуру та функції організму. Гіпоксія, гіпероксія, ішемія та запалення є основними механізмами гіперпродукції вільних радикалів. Після розвитку гіпоксії-ішемії, іони заліза, які каталізують продукцію гідроксильних радикалів за допомогою реакції Фентона і циклу Haber-Weiss, накопичуються в клітинах. Залізо і вільні радикали можуть привести до розривів ДНК, перекисного окислення ліпідів і білків, запалення і апоптозу [2].

Як вже відмічалось, пусковим фактором порушень вільнорадикального окиснення та антиоксидантного захисту часто є гіпоксія. Це обумовлено тим, що жирні кислоти, що забезпечують на 75-80% енергетичні потреби міокарда, засвоюються тільки при його достатньому забезпеченні киснем шляхом окисного фосфорилування. Таким чином, гіпоксія і збільшення енергетичних витрат міокарда стимулюють активність симпатoadреналової системи і ліполіз з надмірною мобілізацією жирних кислот. Збільшення в крові концентрації неутилізованих вільних жирних кислот призводить до активації вільнорадикального окиснення [2].

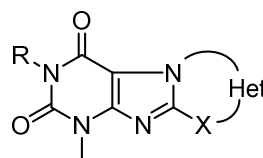
Споживання екзогенних антиоксидантів з рослинного, тваринного і мінерального джерел виявилось корисним для здоров'я людини і ефективним для зниження захворювань індукованих вільними радикалами. В останні роки спостерігається підвищений інтерес до терапевтичного використання антиоксидантів в лікуванні захворювань пов'язаних з окислювальним стресом.

Сказане вище однозначно вказує на актуальність досліджень з пошуку нових та нетоксичних антиоксидантів і речовин з антигіпоксичною дією.

Протягом останніх 15 років співробітники кафедри біологічної хімії Запорізького державного медичного університету займаються синтезом та вивченням антиоксидантних властивостей N- та C-заміщених і конденсованих похідних ксантину загальної формули:



R = R₁ = R₂ = H, алкіл, аралкіл,
оксіалкіл, оксоалкіл
R₃ = аміно, тіо, гідразино



R = H, CH₃; X = O, S, N
Het = анельований O-, S-, N-азольний цикл

В якості вихідних сполук для синтезу були використані 8-бромоксантини, які шляхом реакцій електрофільного заміщення перетворені у відповідні N-заміщені 8-бромоксантини. На основі останніх отримано значний ряд 8-аміно-, тіо-, гідразино-, іліденгідразино-заміщених та конденсованих по ребру «f» похідних ксантину.

Будова та індивідуальність отриманих сполук у всіх випадках підтверджена комплексом сучасних фізико-хімічних методів аналізу (елементний аналіз, ІЧ-, ¹H, ¹³C ЯМР-спектрометрія, рентгеноструктурний аналіз, мас-, хроматомас-спектроскопія).

Попередньо були проведені розрахунки молекулярних дескрипторів синтезованих сполук. Було встановлено, що індекс Ліпінські для всіх речовин дорівнює 0. Також нами був розрахований показник гострої токсичності для щурів та мишей за допомогою комп'ютерних програм GUSAR та ACD/Percepta Platform. За цим показником синтезовані речовини належать до IV класу токсичності.

Гостра токсичність синтезованих сполук була вивчена за методом Кербера у дослідах на білих мишах [4]. Встановлено, що отримані речовини відносяться до IV класу, що узгоджується з розрахованими даними.

Для визначення антиоксидантної активності (АОА) синтезованих сполук використано метод зі стабільним хромоген-радикалом DPPH (2,2-diphenyl-1-picrylhydrazyl) [1] та метод неферментного ініціювання перекисного окиснення ліпідів іонами Fe²⁺ [3]. В якості еталону порівняння використовували аскорбінову кислоту. Дослідження антиоксидантної активності синтезованих похідних ксантину показало, що за показником АОА більшість сполук не поступаються, а в деяких випадках активніші за еталон порівняння. Отримані дані свідчать, що подальший пошук активних антиоксидантів найдоцільніший в ряді 8-гідразино- та 8-тіоксантинів шляхом їх структурної модифікації.

Вивчення антигіпоксичної активності отриманих речовин проведено на моделі гострої нормобаричної гіпоксії з гіперкапнією у дослідах на білих щурах чоловічої статі лінії Вістар [5]. В якості референс-препарату обрано антигіпоксикс мексідол. Встановлено, що більшість синтезованих сполук з високим показником АОА виявляють і антигіпоксичну дію, за показником якої наближаються або перевищують еталон порівняння.

Список використаних джерел

1. Al-Omair M. A., Sayed A. R., Youssef M. M. Synthesis of novel triazoles, tetrazine, thiadiazoles and their biological activities. *Molecules*. 2015. Vol. 20, № 2. P. 2591-2610.
2. Yoshikawa T., Naito Y. What is oxidative stress? *Japan Medical Association Journal*. 2002. Vol. 45, №7. P. 271-276.
3. Беленічев І. Ф., Губський Ю. І., Дунаєв В. В., Коваленко С. І. Методи оцінки антиоксидантної активності речовин при ініціюванні вільно-радикальних процесів у дослідах in vitro : Метод. реком. Київ : ДФЦ МОЗ України, 2002. 26 с.
4. Гацура В. В. Методы первичного фармакологического исследования биологически активных веществ. Москва : Медицина, 1974. 144 с.
5. Сернов Л. Н., Гацура В. В. Элементы экспериментальной фармакологии. Москва, 2000. 352 с.