

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 20<sup>th</sup> 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, фармакоекономіка 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 20<sup>th</sup> 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 20<sup>th</sup> 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.

## ЗМІСТ

### СЕКЦІЯ 1

#### Конструювання, синтез і модифікація біологічно активних сполук та створення на їх основі лікарських субстанцій

|   |    |
|---|----|
| Замковая А.В., Борисюк И.Ю., Физор Н.С., Соболева С.Г., Валиводзь И.П.<br>Сравнительная характеристика влияния на седативные свойства производных<br>1-арил-4-[(нафталимидо)алкил]пиперазинов и 1-(3,4,5-триметоксибензоил)-4-арилпиперазинов.....  | 12 |
| Феденко В.С. Імобілізація антоціанів із залученням оксидів металів .....  | 14 |
| Сінченко Д.М. Дослідження антиоксидантної дії іліденгідразидів ксантиніл-7-ацетатних кислот.....  | 16 |
| Сінченко Д.М. Пошук сполук з туберкулостатичною активністю серед іліденгідразидів<br>ксантиніл-7-ацетатних кислот .....   | 18 |
| Бігдан О.А., Парченко В.В. Дослідження фізико-хімічних властивостей карбонільвмісних<br>похідних 1,2,4-тріазолу та їх відновлених систем.....   | 20 |
| Парченко М.В., Панасенко О.І. Деякі перетворення 5-(5-бромфуран-2-іл)-4-метил-<br>1,2,4-тріазол-3-тіолів, фізико-хімічні властивості сполук.....  | 22 |
| Карпун Є.О., Парченко В.В. Фізико-хімічні властивості 4-R <sub>2</sub> -5-(((3-R <sub>1</sub> -1H-1,2,4-тріазол-<br>5-іл)тіо)метил)-4H-1,2,4-тріазол-3-тіолів .....   | 24 |
| Гельмбольдт В.О., Шишкін І.О. Розчинність амонієвих гексафторосилікатів<br>з гетероциклічними катіонами .....   | 26 |
| Важничая Е.М., Девяткина Т.А., Власенко Н.А., Девяткина Н.Н., Боброва Н.А.<br>Опыт конструирования магнитных антибактериальных наночастиц с дополнительным<br>противогрибковым действием.....   | 28 |
| Кришишин А.П., Грелье Ф., Лесик Р.Б. Похідні тіазолідинону – потенційні протипаразитарні<br>агенти. Результати досліджень та майбутні перспективи .....   | 30 |
| Земляна Н.І., Ліпсон В.В., Бородіна В.В., Зубатюк Т.О., Полторак В.В.,<br>Гладких О.І., Красова Н.С., Лещенко Ж.А., Нікішина Л.Є., Кравченко С.В.<br>Синтез і антидіабетична активність 4-заміщених 2H-піразоло[3,4- <i>b</i> ]хінолін-5-онів ..... | 33 |
| Ледней Р.Р., Карпун Є.О. Дослідження синтезу похідних 4-R-5-(((3-(тіофен-2-іл)-<br>1H-1,2,4-тріазол-5-іл)тіо)метил)-4H-1,2,4-тріазол-3-тіолу .....  | 35 |
| Сюмка Є.І., Ситнік К.М., Левашов Д.В., Лега Д.О. Хімічні перетворення нових моно<br>та <i>bis</i> -похідних спіроіндол-3,3'-піроло[3,4- <i>c</i> ]піролу .....  | 37 |
| Лега Д.О., Колодяжна Т.І., Сюмка Є.І., Ситнік К.М., Левашов Д.В., Черних В.П., Шемчук Л.А.<br>Синтез та біологічна активність сполук, що містять ядра 1H-2,1-бензотіазин 2,2-діоксиду<br>та пірану .....  | 39 |
| Григорів Г.В., Лега Д.О., Черних В.П., Шемчук Л.А. Конструювання 2-аміно-4H-піранів<br>на основі 1,2-бензоксатіїн-4-(3H)-он 2,2-діоксиду та вивчення їх біологічної активності .....  | 41 |
| Северина А.И., Вассим Мохамад Ель Каял, Амжад Абу Шарк, Георгиянц В.А. Реализация<br>фармакофорной концепции и докинговые исследования при поиске антиконвульсантов<br>в ряду производных пиримидин- и хиназолин-4(3H)-онов .....                   | 43 |
| Yeromina H.O., Drapak I.V., Ieromina Z.G., Perekhoda L.O., Georgiyants V.A. Aminomethylation<br>of 1,2,4-triazole-3-thiones containing piperidine moiety in order to synthesize new biologically active<br>compounds.....                           | 45 |

## ДОСЛІДЖЕННЯ АНТИОКСИДАНТНОЇ ДІЇ ІЛІДЕНГІДРАЗИДІВ КСАНТИНІЛ-7-АЦЕТАТНИХ КИСЛОТ

Сінченко Д. М.

*Запорізький державний медичний університет, м. Запоріжжя, Україна*

*Кафедра біологічної хімія*

*aspirant2511@gmail.com*

Згідно з даними ВООЗ, понад 90% всіх смертей в нашій країні (близько 600 тис на рік) спричинені хронічними неінфекційними захворюваннями. Вони також є головними причинами інвалідності серед людей старшої вікової групи. Одним з найчастіших хронічних неінфекційних захворювань є інсульт, який загрожує кожному п'ятому українцю [2].

Важливим фактором успішності лікування інсульту є його раннє діагностування та правильно обрана стратегія терапії.

Нажаль, статистика смертності свідчить про те, що ефективність застосовуваної тактики лікування та/або існуючі препарати є не ефективними та не відповідають протоколам [3].

Тому, важливим завданням сучасної фармацевтичної хімії є цілеспрямований пошук сполук із певними фармакологічними властивостями. Для цього застосовують різноманітні підходи, одним з яких є дослідження взаємозв'язку «структура – активність». Такий пошук повинен, насамперед, враховувати дані біохімічної фармакології, що вказують на причинно-наслідкові зв'язки між виникненням патохімічних процесів і порушенням функціонування клітинної мембрани. Стан останньої, як відомо, суттєво залежить від рівня та швидкості генерації активних форм кисню (АФК) в організмі. Надмірна генерація АФК, яка вийшла з-під лімітуючого контролю антиоксидантної системи організму, стає причиною оксидативного стресу клітин і, як наслідок, призводить до формування патологій.

Вільнорадикальне окислення розвивається як ланцюговий лавиноподібний процес, який втягує все нові молекули субстрату. Посилення вільнорадикального окислення в організмі спостерігається при багатьох захворюваннях. Спільними ознаками, характерними для них, є підвищення гідрофільності мембран і, внаслідок цього, збільшення їх проникності, роз'єднання дихання і фосфорилування, порушення зв'язку фосфоліпідів із структурними та рецепторними білками клітинних мембран, пошкодження нуклеїнових кислот та інактивація ферментів, лізис мембран лізосом, що супроводжується виходом з них фосфоліпаз та інших гідролітичних ферментів, здатних викликати аутоліз клітини.

Аналіз результатів попередніх робіт підтвердив перспективність пошуку сполук серед гідразидів та іліденгідразидів ксантиніл-7-алканових кислот [5]. Продовжуючи роботу з цілеспрямованого пошуку потенційних біологічно активних сполук з прогнозованим видом фармакологічної активності нами були синтезовані за відомою методикою іліденгідразида ксантиніл-7-ацетатних кислот.

Будову всіх синтезованих сполук доведено за допомогою даних елементного аналізу, ІЧ- та ПМР-спектроскопії, а чистоту – за допомогою тонкошарової хроматографії.

Попередньо синтезовані похідні пройшли *in silico*-методи дослідження, що дозволили виділити перспективні сполуки для трудомістких та коштовних поглиблених досліджень. Для досліджень біологічної активності обирались сполуки з ймовірністю виникнення фармакологічного ефекту  $P_a > 50\%$  (згідно прогнозу програми PASS (Prediction of Activity spectra for Substances) online [4]), а також структури з відповідністю задовільним критеріям «лікоподібності» (druglikeness) [1].

Для встановлення механізмів антиоксидантної дії синтезованих сполук нами були обрані *in vitro* методики дослідження впливу одержаних речовин на різні етапи оксидативного

та нітрозуючого стресу, а саме на утворення первинних радикалів (оцінка антиоксидантної активності по інгібуванню супероксидрадикалу та радикалу NO), так і продуктів їх ушкоджуючої дії (визначення маркерів ПОЛ та ОМБ).

Активність супероксиддисмутази (СОД) визначали за допомогою неферментативної реакції окиснення адреналіну в адренохром у лужному середовищі. Реакція супроводжується накопиченням вільного аніон-радикалу кисню. Таким чином досліджувалась здатність синтезованих сполук «гасити» аутоокислення адреналіну у водному середовищі.

Для оцінки АОА по інгібуванню NO•-радикалу використовували реакцію окиснення аскорбінової кислоти натрій нітропрусидом (еталон порівняння – N-АЦЦ), вимірюючи оптичну щільність проби при 265 нм.

Для оцінки інтенсивності вільнорадикального окиснення виявляли маркери окислювальної модифікації білка (ОМБ). Показники ОМБ визначались за методом В. Halliwell за взаємодією окиснених амінокислотних залишків з 2,4-динітрофенілгідразоном за утворенням альдегідфенілгідразонів (АФГ) та кетондинітрофенілгідразонів (КФГ), що мають максимум поглинання 274 та 363 нм відповідно.

Визначення одного з кінцевих продуктів вільнорадикального окислення малонового діальдегіду проводили методом неферментативного ініціювання вільнорадикального ліпоперекислення за реакцією з 2-тіобарбітуровою кислотою (еталон порівняння – дибунол). В якості середовища використовували ліпосоми курячого яйця. Цей метод дозволяє визначити можливість використання синтезованих перспективних сполук-антиоксидантів в якості «пасток» ліпідорозчинних» радикалів.

Проведений масив досліджень біологічної дії підтвердив комп'ютерний прогноз та виявив низку сполук з високим рівнем антиоксидантної активності, що перевищують еталони порівняння.

Аналіз отриманих результатів дозволив доповнити інформацію про взаємозв'язок «структура-дія» та «активність-концентрація». Цікавим був факт підтвердження впливу концентрації на активність при використанні різних методів дослідження, що також відповідає загальній тенденції відносно всіх похідних ксантиніл-7-алканових кислот. Іліденгідрозиди ксантиніл-7-ацетаних кислот є більш показують вищу активність при середніх значеннях концентрацій.

Виділені сполуки-лідери будуть передані для поглиблених фармакологічних досліджень.

### Література

1. A Mini Review of Mammalian Toxicity (Q)SAR Models / I. Tsakovska, I. Lessigiarska, T. Netzeva, A. P. Worth // QSAR Comb. Sci. – 2008. – Vol. 27, Issue 1. – P. 41-48.
2. <http://moz.gov.ua/article/health/jak-ociniti-rizik-insultu-i-scho-zrobiti-schob-jogo-uniknuti>
3. <http://moz.gov.ua/article/health/scho-treba-znati-pro-porushennja-mozkovogo-krovoobigu---insult>
4. <http://www.pharmaexpert.ru/PASSOnline>.
5. Вивчення антиоксидантної активності та церебропротективної дії похідного 3-метилксантину – сполуки С-4 – в умовах двосторонньої перев'язки загальних сонних артерій (ішемічний інсульт) / І. Ф. Беленічев, Д. М. Юрченко, К. В. Александрова, О. С. Шкода, Н. В. Бухтіярова // Запороз. мед. журн. – 2012. – № 5 (74). – С. 8-11.