

**Державна установа «Інститут фармакології та токсикології  
Національної академії медичних наук України»**

**Всеукраїнська громадська організація  
«Асоціація фармакологів України»**

**Maj Institute of Pharmacology  
Polish Academy of Sciences (Kraków)**

**МАТЕРІАЛИ**

**науково-практичної конференції молодих учених  
із міжнародною участю**

**«АКТУАЛЬНІ ПИТАННЯ ФАРМАКОЛОГІЇ  
ТА ЛІКАРСЬКОЇ ТОКСИКОЛОГІЇ»**

*Посвідчення конференції від 08.02.2024 № 137 (УкрІНТІ)*

**MATERIALS**

**of the scientific and practical conference of young scientists  
with international participation**

**«CURRENT ISSUES OF PHARMACOLOGY  
AND MEDICINAL TOXICOLOGY»**



**Київ-2024**

**Kyiv-2024**

значними порушеннями функції органу, зокрема зниженням діурезу та розвитком ретенційної гіперазотемії. Також про ушкодження каналців нефронів свідчило чимале підвищення концентрації білка в сечі, на 24 год ГПН збільшилася в 3,3 разу порівняно з інтактними тваринами.

Основний антиоксидант плазми крові церулоплазмін, крім захисту від активних форм кисню, також має й інші функції: бере участь в обміні міді та заліза, гострофазних реакціях, регуляції рівня біогенних амінів в організмі, впливає на кровотворення та функціонування імунної системи. Антиоксидантні властивості цього білка пов'язують із фероксидазною та супероксидазною активністю, знешкоджуючи індуковані іони перекисних металів, попереджує пошкодження клітинних мембран, зменшує ендогенну інтоксикацію та запобігає розвитку поліорганної недостатності. Мембранопротекторні властивості церулоплазміну пов'язані не тільки з його впливом на прооксидантно-антиоксидантний баланс, а й з прямою взаємодією з ліпідним матриксом клітинних мембран.

На тлі введення церулоплазміну перебіг ГПН характеризувався знач-

но меншими порушеннями функції нирок. На 24 год моделювання ГПН діурез збільшився в 2 рази порівняно із тваринами групи патології, а також меншими були ознаки ретенційної азотемії. Швидкість клубочкової фільтрації зросла в 2,3 разу, а вміст креатиніну в плазмі крові зменшився в 1,6 разу порівняно з групою патології. Також на позитивну динаміку ГПН і функцій нирок вказувало зменшення протеїнурії, концентрація білка в сечі була меншою в 2,8 разу порівняно з нелікованими тваринами. Такий вплив церулоплазміну можна пояснити його антиоксидантними та мембранопротекторними властивостями, що сприяє захисту епітелію каналців нефрона від ушкодження.

За умов рабдоміолізу значно порушується екскреторна функція нирок. Уведення церулоплазміну збільшує діурез і зменшує ретенційну гіперазотемію та протеїнурію за умов експериментального гострого пошкодження нирок. Отримані результати дослідження свідчать про нефропротекторну дію церулоплазміну та перспективність його застосування в комплексному лікуванні гострого пошкодження нирок.

Федотов С. О., Аль Халаф Н. А., Гоцуля А. С.

## **БІОЛОГІЧНИЙ ПОТЕНЦІАЛ 2-(5-МЕТИЛ-4-(ПАРА-МЕТОКСИФЕНІЛ)-1,2,4-ТРИАЗОЛ-3-ІЛТІО)АЦЕТАМІДІВ**

*Запорізький державний медико-фармацевтичний університет, м. Запоріжжя*

Гетероциклічні сполуки є відомим джерелом для створення перспективних біологічно активних субстанцій. Достатньо відомим подібним гетероциклом вважається

1,2,4-тріазол, який дозволяє створювати насправді ефективні та безпечні лікарські засоби. Тому вибір даного циклу з метою його функціоналізації сприяє визначенню напрямку

наукової роботи як актуальної та практично значимої.

*Мета дослідження* – формування оптимального синтетичного напрямку, який дозволяє з високими виходами одержувати 2-(5-метил-4-(*para*-метоксифеніл)-1,2,4-тріазол-3-ілтіо)ацетаміди.

Як вихідну сполуку було використано етилацетат, який легко перетворюється шляхом гідразинолізу на відповідний гідразид і згодом використовується в реакції взаємодії з 4-метилфенілізотіоціанатом. Одержаний продукт згодом залучається до реакції гетероциклізації в лужному середовищі. Зазначений процес дозволяє одержати 5-метил-4-метилфеніл-1,2,4-тріазол-3-тіол. Наступний етап передбачав взаємодію одержаного тіолу з амідами хлороалканових кислот. Реакція реалізовувалась у середовищі пропан-1-олу в присутності еквівалентної кількості калій гідроксиду. Структура всіх одержаних сполук була доведена за допомогою сучасних фізико-хімічних методів аналізу, серед яких  $^1\text{H}$  ЯМР-спектроскопія та елементний аналіз. Індивідуальний характер одержаних сполук був підтверджений високоефективною рідинною хроматографією. Фармакологічний профіль досліджених сполук на предиктивному рівні був встановлений за допомогою доступних онлайн сервісів, серед яких T.E.S.T. (прогнозування токсичності та нешкідливості речовин), SwissADME (прогнозування низки фармакокінетичних і фармакодинамічних параметрів), а також за допомогою молекулярного докінгу (визначення вірогідності впливу на циклооксигеназу-2, ланостерол  $14\alpha$ -деметилазу, кіназу анапластичної лімфоми). З метою реалізації докінг-аналізу 3D моделі лігандів і рецептора готувались у програмному пакеті AutoDockTools. Докінг був проведений

за допомогою пакета AutoDockVina. Інформацію щодо структури модельних ферментних систем було активно залучено з бази даних Protein Data Bank ([www.rcsb.org](http://www.rcsb.org)).

Визначені умови синтетичного процесу, які дозволяють здійснити формування структури 4-(*para*-метоксифеніл)-5-метил-1,2,4-тріазол-3-тіолу, 2-(5-метил-4-(*para*-метоксифеніл)-1,2,4-тріазол-3-ілтіо)етанової кислоти, метил-2-(5-метил-4-(*para*-метоксифеніл)-1,2,4-тріазол-3-ілтіо)етаноату та амідів 2-(5-метил-4-(*para*-метоксифеніл)-1,2,4-тріазол-3-ілтіо)етанової кислоти з ретельно визначеними параметрами, які дозволили впевнено підтвердити будову всіх одержаних речовин.

Сформовані *in silico* показники критеріїв гострої токсичності за допомогою програми T.E.S.T. демонструють факт приналежності одержаних сполук до 3 або 4 класів токсичності, що дозволяє попередньо визначати їх як помірнотоксичні або малотоксичні. Прояви мутагенних властивостей серед досліджених речовин за даним напрямом *in silico* є маловірогідними, що може бути використано як додаткова перевага на користь подальших досліджень.

Визначені фізико-хімічні параметри та дескриптори (молекулярна маса, кількість важких атомів, кількість акцепторів і донорів водневих зв'язків, гнучкість молекули, насиченість структури, молекулярна рефракція, топологічна площа полярної поверхні) демонструють сприятливий характер можливого впливу на фармакокінетику та фармакодинаміку досліджених речовин.

Шлунково-кишкова адсорбція предиктивно демонструється на високому рівні в усіх досліджених сполук. Натомість подолання гематоенцефалічного бар'єра вважається неможли-

вим. Аналіз результатів дослідження такої властивості, як розчинність (LogS (ESOL), LogS (Ali), LogS (SILICOS-IT)), дозволи визначити досліджувані сполуки як речовини з доброю розчинністю. Також досліджувані амідні з легкістю долають фільтри Ліпінського, Гозе, Вебера, Ігана, Мугге, а також Бренка. Додатково необхідно зазначити низький рівень вірогідності одержання оманливо-позитивних результатів у біохімічних або фармакологічних дослідженнях цієї групи сполук.

Реалізація методу молекулярного докінгу синтезованих сполук до активних центрів циклооксигенази-2,

ланостерол 14 $\alpha$ -деметилази та кінази анапластичної лімфоми достовірно обґрунтовує обраний вектор виявлення речовин з протизапальною, антигрибковою та протираковою активностями, дозволяє обрати прогнозовано найперспективнішу сполуку для подальших досліджень, а саме: N-(2-гідроксіетил)-2-((4-(4-метоксифеніл)-5-метил-1,2,4-тріазол-3-іл)тіо)ацетамід.

2-(5-Метил-4-(*para*-метоксифеніл)-1,2,4-тріазол-3-ілтіо)ацетамід – це синтетично доступний ряд сполук, перспективних для поглиблених досліджень з позитивно-прогностичним фармакологічним профілем.

Хільковець А. В., Білай І. М., Білай А. І.

## ВИВЧЕННЯ ГІПОЛІПІДЕМІЧНИХ ЕФЕКТІВ ПОХІДНОГО 1,2,4-ТРІАЗОЛУ ЗА ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЇ ПАТОЛОГІЇ

Запорізький державний медико-фармацевтичний університет, м. Запоріжжя

Знання щодо біохімічних механізмів гіполіпідемічних засобів складає основу для оптимального використання та раціонального поєднання цих препаратів у терапії атеросклерозу. Значна частка дослідників вважає, що основною причиною атерогенезу є порушення метаболізму та транспорту ліпідів і ліпопротеїнів. У цьому сенсі практично всі антиатеросклеротичні засоби діють як гіполіпопротеїдемичні. Сучасні лікарські препарати знижують утворення атерогенних ліпопротеїнів (статини, фібрати, нікотинова кислота), що демонструє можливість фармакотерапії атеросклерозу. Однак більшість цих препаратів не відповідають сучасним вимогам за ефективністю та безпекою. Це під-

креслює необхідність проведення досліджень для порівняльної оцінки схем і методів лікування атеросклерозу.

*Мета дослідження* – вивчення гіполіпідемічної активності новосинтезованої речовини натрію 2-((4-феніл-5-тіофен-3-ілметил)-1,2,4-тріазол-3-іл) етаноату.

Для досягнення поставленої мети використовували *in vivo* метод Yousufzai&Siddiqi, згідно з яким для моделювання патології застосовували суміш олійного розчину ергокальциферолу та холестерину. В експерименті використовували 20 нелінійних щурів, яких було розділено на 4 рівномірні групи: інтактна, контрольна, група порівняння та група досліджуваної