

**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

гополуччя тварин і потенційних ризиків для навколишнього середовища: тварин можна використовувати повторно, якщо це не суперечить науковим цілям дослідження й не призводить до погіршення благополуччя тварин. Цей шлях дозволяє скоротити загальну кількість тварин у процедурах. Однак переваги повторного використання тварин повинні бути співвіднесені з негативним впливом експериментів на їхнє здоров'я з урахуванням особливостей життя кожної тварини. У зв'язку з цим питання про повторне використання тварин в експериментах необхідно розглядати індивідуально залежно від конкретної ситуації.

Тварини, благополуччя яких може бути низьким після експериментів, мають бути піддані евтаназії. У деяких випадках тварини повинні бути повернені в природне середовище. Таких тварин, як собаки та кішки, суспільний інтерес до долі яких дуже високий, дозволяють віддавати в сім'ї як домашніх улюбленців. У цьому випадку необхідно, щоб розплідник, постачальник чи майбутній власник мав дієвий план щодо соціалізації тварини, що забезпечує успішне пере-

селення його в домашні умови без додаткового дистресу та загрози безпеці оточуючих людей.

Так, у медичному центрі університету м. Утрехт в Нідерландах накопичено суттєвий досвід переселення всіх здорових тварин після завершення експериментів у притулок, що діє при Утрехтському університеті. У Польщі аспірантка Зося Павельська з 2016 року знайшла нові домівки тисячі лабораторних тварин завдяки своїй ініціативі «Порятунок лабораторії». У штаті Вісконсін, США, професор університету Річард Хайн понад 20 років шукав нових господарів для кожного щура, якого його студенти використовували під час занять.

Таким чином, для реалізації принципів біоетики при проведенні доклінічних досліджень лікарських засобів або інших наукових експериментів з використанням тварин необхідно вирішення проблеми збереження життя тварин після досліду, що дозволить не тільки підвищити їхній добробут, але й усунути занепокоєння громадськості щодо рутинного характеру вбивства тварин у лабораторії.

Британова Т. С., Гоцуля А. С.

ДОСЛІДЖЕННЯ ВЛАСТИВОСТЕЙ 1-АЛКІЛ-4-(4-НІТРОБЕНЗИЛІДЕНАМІНО)-4Н- 1,2,4-ТРІАЗОЛІЯ ГАЛОГЕНІДІВ

Запорізький державний медико-фармацевтичний університет, м. Запоріжжя

Похідні 1,2,4-тріазолів в останні два десятиліття привертають значну увагу завдяки їхньому біологічному значенню. Відомо, що саме 1,2,4-тріазольні фрагменти включені в різні терапевтичні засоби, такі як противі-

русні (рибавірин), протимігренозні (ризатриптан), протигрибкові (флуконазол), протитривожні (альпразолам). Сьогодні залишається актуальним отримання нових гетероциклічних систем, що містять ядро 1,2,4-тріазолу,

та визначення фармакологічної активності для подальшого отримання біологічно активних речовин на їхній основі.

Мета дослідження – синтез похідних 1-алкіл-4-(4-нітробензиліденаміно)-4*H*-1,2,4-тріазоліа галогенідів та на основі молекулярної структури дослідження їхніх властивостей як потенційних біологічно активних сполук.

У дослідженні було використано хімічні методи (реакції алкілування, реакції нуклеофільного приєднання) з подальшим визначенням чистоти та структури синтезованих сполук за допомогою фізико-хімічних методів (елементний аналіз, ІЧ-спектроскопія, ¹H ЯМР-спектроскопія). Дослідження продовжували з використанням методів комп'ютерного прогнозування, що дозволило оцінити біологічну активність сполук. Властивості подібності синтезованих сполук до лікарських засобів визначали за допомогою онлайн-інструменту SwissADME.

У ході дослідження було визначено умови отримання нових похідних 1-алкіл-4-(4-нітробензиліденаміно)-4*H*-1,2,4-тріазоліа галогенідів. Як вихідну сполуку було використано 4-аміно-1,2,4-тріазол, який легко при кімнатній температурі взаємодіє з нітробензолом з утворенням відповідних основ Шиффа. Зазначений процес дозволив одержати 4-(4-нітробензиліденаміно)-4*H*-1,2,4-тріазол. Наступний етап передбачав взаємодію отриманого 4-(4-нітробензиліденаміно)-4*H*-1,2,4-тріазолу в середовищі етанолу з відповідними галогеналканами для отримання нових 1-алкіл-4-(4-нітробензиліденаміно)-4*H*-1,2,4-тріазоліа галогенідів. Синтезовані сполуки дослідили за допомогою онлайн-інструменту програмного забезпечення SwissADME, щоб оцінити критерії подібності до лікарських засобів («drug-like»), що використовуються для звуження та оцінки вірту-

альних комбінаторних бібліотек. Для цього було обчислено фізико-хімічні, фармакокінетичні та фармакодинамічні параметри для структур, що досліджуються.

За показниками молекулярної маси (від 354,20 г/моль до 452,39 г/моль), молекулярної рефракції (від 82,62 до 116,26), числа обертових зв'язків (5–12), топологічної площі полярної поверхні (79,88 EI) та гнучкості молекули більшість синтезованих сполук відповідають необхідним критеріям. Подовження алкільного радикала призводить до погіршення ADME параметрів молекули, а саме до збільшення гнучкості, що сприяє зниженню біодоступності за перорального застосування. Відповідно до критеріїв лікоподібності (Ліпінський, Гозе, Вебер, Іган та Мугге) лікоподібними молекулами можна вважати переважну більшість отриманих речовин. Ліпофільність була визначена за допомогою показників iLOGP, XLOGP3, WLOGP, MLOGP і SILICOS-IT. Визначення log Po/w (від -0,32 до 2,14) свідчить, що не всі сполуки є достатньо біодоступними.

Визначені властивості цих сполук за ADME: поглинання в шлунково-кишковому тракті; проникнення крізь гематоенцефалічний бар'єр (ГЕБ) і проникність субстрату глікопротеїну (P-gr) продемонстрували високу шлунково-кишкову абсорбцію всіх сполук. Потенціал проникнення крізь ГЕБ був неможливим для всіх синтезованих сполук, однак усі вони мають можливість бути субстратом P-gr.

Отримані результати проведеного комп'ютерного прогнозу синтезованих похідних 1-алкіл-4-(4-нітробензиліденаміно)-4*H*-1,2,4-тріазоліа галогенідів вказують на необхідність структурної оптимізації деяких синтезованих сполук для покращання їхніх показників ADME та виділення сполуки-лідера.