МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я
ЗАПОРІЗЬКИЙ ДЕРЖАВНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ

ВСЕУКРАЇНСЬКА НАУКОВО-ПРАКТИЧНА КОНФЕРЕНЦІЯ

АКТУАЛЬНІ ПИТАННЯ СУЧАСНОЇ МЕДИЦИНИ І ФАРМАЦІЇ

(ДО 50-РІЧЧЯ ЗАСНУВАННЯ ЗДМУ)

ТЕЗИ ДОПОВІДЕЙ

18 – 25 КВІТНЯ 2018 р.
30 ТРАВНЯ 2018 р.

М. ЗАПОРІЖЖЯ

ОРГАНІЗАЦІЙНИЙ КОМІТЕТ

Голова оргкомітету: ректор Запорізького державного медичного університету, **проф. Колесник Ю.М.**

Заступники голови: проф. Туманський В.О., доц. Авраменко М.О.

Члени оргкомітету: проф. Візір В.А.; доц. Моргунцова С.А.; доц. Компанієць В.М.; доц. Кремзер О.А., д.біол.н., доц. Павлов С.В., доц. Полковніков Ю.Ф.; д.мед.н., доц. Разнатовська О.М.; доц. Шишкін М.А.

Секретаріат: Підкович Н.В.; Баранова Н.В.

.....

Vina 1.1.2. **Отримані результати**. Враховуючи те, що циклооксигенази є важливими фармакологічними мішенями і їх інгібітори являються основою для розробки протизапальних засобів, на першому етапі віртуальна база (понад 100 сполук) похідних тетразоло[1,5-*c*]хіназоліну була піддана аналізу з використанням молекулярного докінгу. Результати досліджень показали, що найбільшу спорідненість до ЦОГ-2 мають структури, котрі у 5 положенні тетразоло[1,5-*c*]хіназоліну містять (трифторметил)бензильний залишок. Так найвища активність згідно афінітету зв'язування виявилась для сполуки під шифром 314 з -10.7 ккал/мол та -9.0 та ккал/молдля ЦОГ-2 та ЦОГ-1, відповідно, в той час як для целекоксиба та диклофінак -12.1 ккал/мол -8.6 ккал/мол (Рис. 1).

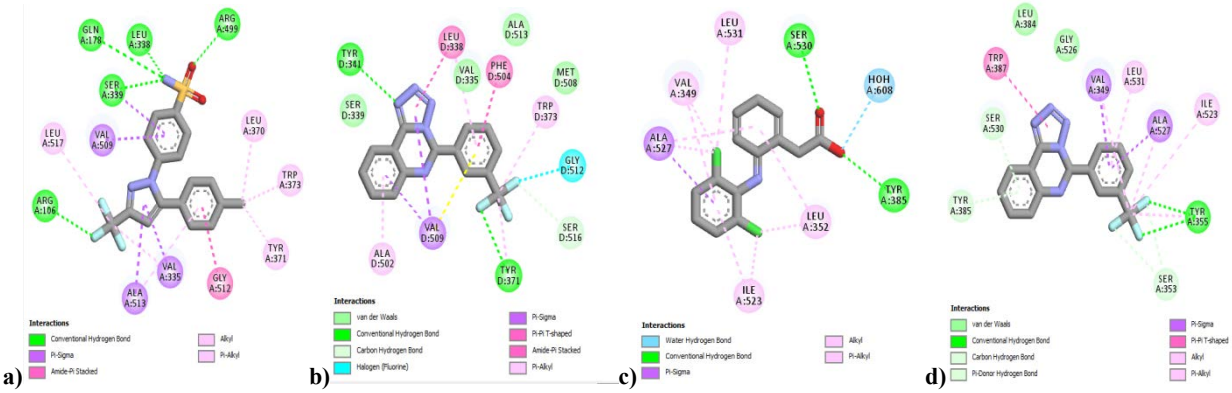


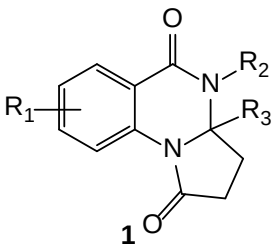
Рис. 1. Візуалізація результатів докінга до активного цента ЦОГ-1,2.
a) ЦОГ-2 та целекоксиб, b) ЦОГ-2 та сполука КВ-314**,**
c) ЦОГ-1 та диклофінак, d) ЦОГ-1 та сполука КВ-314**.**

Для сполуки КВ-314 з активним центром ЦОГ-2 спостерігаються 3 водневих зв'язки з наступними амінокислотними залишками TYR341(2.81Å), TYR371(2.88Å), SER516(3.05Å) та 9 гідрофобних зв'язків з наступними амінокислотними залишками VAL509(3.93Å, 3.35Å, 4.84Å), PHE504(4.85Å), LEU338(5.13Å, 4.89Å), TYR371(4.60Å), TRP373(4.96Å), ALA502(4.97Å). Цікавим є те, що саме з тетразольним кільцем наявний один водневий зв'язок та дві гідрофобні взаємодії. Так само, важливим є те, що з трифторметильним залишком (котрий присутній і в молекулі **целекоксиба)** наявний один водневий зв'язок та чотири гідрофобні взаємодії. Сполука КВ-314 на теперішній час синтезована та у подальшому планується вивчати її *invivo* на протизапальну активність. **Висновки**. Встановлено, що похідні тетразоло[1,5-*c*]хіназоліну згідно *insilico* досліджень мають високу афінність до ЦОГ-2. Обговорені ключові фрагменти, відповідальні за проявлення протизапальної дії.

ЦІЛЕСПРЯМОВАНИЙ ПОШУК ПРОТИЗАПАЛЬНИХ АГЕНТІВ СЕРЕД ПОХІДНИХ ПРОДУКТІВ РЕАКЦІЙ 2-АМІНО-N-R-БЕНЗАМІДІВ З Г КЕТОКАРБОНОВИМИ КИСЛОТАМИ

Коваленко С. І., Гудзь О. О., Ставицький В. В.
Запорізький державний медичний університет

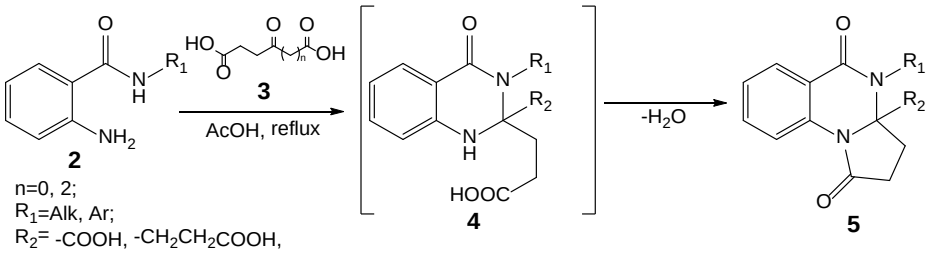
Запалення - це одна з форм розвитку патологічного процесу в тканинах і органах, що має місце при різноманітних захворюваннях. Запальний процес може мати як інфекційну (провокується вірусами, бактеріями, грибками) так і неінфекційну природу (при ревматичних захворюваннях). Саме по собі запалення не є захворюванням, адже це одна з захисних реакцій організму, і в якомусь сенсі грає позитивну роль. Однак запальний процес завдає хворому чимало страждань. Саме цьому розробка нових протизапальних препаратів є однією з найважливіших проблем сучасної фармації. Вже відомо багато структур будови (1), які окрім аналгетичної та жарознижувальної активності мають, також ярко виражену протизапальну дію.



1

R_1 = H, NH_2, NO_2, Br, I, F, Me, Et, MeO, EtO, etc
R_2 = H, Et, Bu, diethylamino-alkyl
R_3 = alkyl

Це підтверджено багатьма дослідженнями, також патентами на діючі речовини, а також форми випуску лікарських засобів (USPatent 3883524,; USPatent 3707468 та ін.) Також доведено, що введення до структури карбоксильної групи призводить до значного підсилення протизапальної дії. Враховуючи зазначене, нами поставлено за мету здійснити пошук нових антифлогістиків серед сполук, структура яких поєднує 1,5-диоксо-2,3-дигідропироло[1,2-*a*]хіназоліновий фрагмент та карбоксильну групу. Для цього планується використати реакцію взаємодії амідів (2) з рядом γ-кетокарбонових кислот (3) у середовищі оцтової кислоти для отримання відповідних карбоксилвмісних похідних (5).



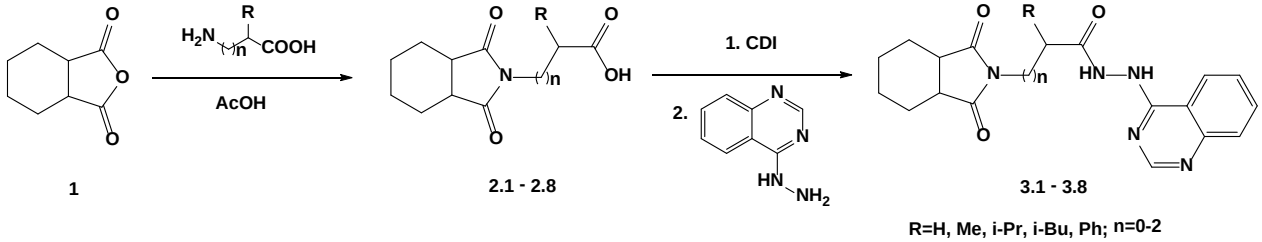
Взаємодія зазначених реагентів в більш м'яких умовах може дати можливість отримати проміжні адукти (4), які утворюються у результаті серії реакцій нуклеофільного приєднання, з метою їх подальшої модифікації.

Після верифікації структур за допомогою фізико-хімічних методів, синтезовані сполуки планується дослідити на наявність антиексудативної дії. Данні первинного фармакологічного скринінгу дозволять зробити висновки про перспективність пошуку протизапальних препаратів серед зазначених сполук, а також визначитись з напрямками подальших досліджень.

N-ЗАХИЩЕНІ АМІНОКИСЛОТИ З ІЗОІНДОЛІНОВИМ ТА ХІНАЗОЛІНОВИМ ФРАГМЕНТАМИ ЯК НОСІЇ ГІПОГЛІКЕМІЧНОЇ ДІЇ

Коваленко С. І., Казунін М. С.,Селіванова Є. А., Мартиненко Ю. В.
Запорізький державний медичний університет

Відомо, що амінокислоти мають широкий спектр біологічної дії. Їх фрагменти входять до складу відомих гіпоглікемічних засобів таких як репаглінід, натеглінід, мітіглінід, тощо. Підвищення рівня глюкози в крові у періоди після прийому їжі (постпрандіальна глікемія) є самостійним і дуже важливом чинником ризику розвитку судинних ускладнень при цукровому діабеті другого типу. З урахуванням цього розроблені короткодіючі прандіальні регулятори глікемії (меглітініди), механізм дії яких спрямований на стимулювання секреції інсуліну впродовж короткого проміжку часу. Не зважаючи на активність меглітінідів для них характерне зменьшення вмісту глікогемоглобіну та ризик підвищення маси тіла. Вирішення цієї проблеми можливо тільки шляхом створення більш ефективних препаратів серед різних класів гетероциклічних сполук, комбінованих препаратів або препаратів, які б поєднували відомі антидіабетичні «фармакофорні» фрагменти, що здатні були забезпечувати довготривалий гіпоглікемічний ефект та мали полівекторний механізм дії. Виходячи з вищенаведеного нас зацікавило поєднання в одній молекулі декількох «фармакофорних» фрагментів а саме амінокислотного, тетрагідроізоіндолінового та хіназолінового залишків. Метою роботи є спрямований пошук гіпоглікемічних агентів серед захищених амінокислот на основі раціонального дизайну: структурна подібність до меглітінідів, молекулярного докінгу та традиційного фармакологічного скринінгу.



На етапі дослідження синтезовано ряд циклічних імідів (2.1-2.8) шляхом взаємодії гексагідрофталевого ангідриду з амінокислотами у середовищі оцтової кислоти. Синтезовані N-захищені амінокислоти були утилізовані в реакції з карбонілімідазолом з утворенням проміжних імідазолідів, які не потребували виділення з реакційної суміші. Подальше додавання гідразино-хіназоліну та кип'ятіння у розчині діоксану на протязі двох годин призводило до утворення відповідних гідразидів (3.1-3.8). Синтезовані сполуки являють собою білі або жовті кристалічні речовини малорозчинні у воді, добре розчинні в органічних розчинниках. Індивідуальність синтезованих сполук підтверджена хроматомас-спектрометрично, будова - елементним аналізом, ІЧ- та ^{1}Н-ЯМР-спектрами. Результати скринінгу на гіпоглікемічну активність дозволили виявити серед синтезованих амідів та гідразидів ряд сполук, які знижують рівень глюкози на протязі експерименту на 23,3-34,8% у дозі 25,0 та 50,0 мг/кг. Для встановлення перспективних напрямків подальшої модифікації був проведений аналіз результатів фармакологічного скринінгу та молекулярного докінгу, який дозволив виявити основні типи взаємодій серед найактивніших сполук, мітіглініду та діаформіну з амінокислотними залишками активних центрів білків HSD11B1, γ-PPAR та DPP4. Показано, що ряд сполук має більшу кількість центрів зв'язування (ARG288, CYS285, ARG288) ніж мітіглінід (SER342). Тобто, прослідковується висока спорідненість деяких синтезованих сполук до активного центру білку і, вірогідно, їх більш висока фармакологічна активність. Подальші дослідження в даному напрямку тривають.

ЦІЛЕСПРЯМОВАНИЙ ПОШУК ХІМІОТЕРАПЕВТИЧНИХ ЗАСОБІВ СЕРЕД 5-N-ПОХІДНИХ БЕНЗО[4,5]ІМІДАЗО[1,2-С]ХІНАЗОЛІН-6(5Н)-ОНУ

Кравцов Д. В., Воскобойнік О. Ю., Коваленко С. І.
Запорізький державний медичний університет

Вступ. ДНК інтеркалятори використовуються під час хіміотерапії як засоби, що інгібують реплікацію ДНК, в свою чергу це призводить до пригнічення мітотичного поділу клітини. Відомо, що молекула бензімідазолхіназоліну може інтеркалювати між ланцюгами ДНК, порушуючи просторову структуру матриці, подібно доксорубіцину. **Мета.** На сьогоднішній день відома лише невелика група похідних бензімідазолхіназоліну, а саме сполуки, які містять третинний амінний фрагмент, пов'язаний з тетрациклічною системою алкильною лінкерною групою, тому постало питання про формування нової групи 5-N-похідних бензо[4,5]імідазо[1,2-с]хіназолін-6(5Н)-ону.

Гоцуля А. С., Федотов С. О.
СИНТЕЗ ТА ВЛАСТИВОСТІ ДЕЯКИХ ПОХІДНИХ 1,2,4-ТРІАЗОЛ-3-ТІОЛУ 149

Grygoriv G. V., Lega D. O., Chernykh V. P., Shemchuk L. A.
SYNTHESIS AND ANTIMICROBIAL PROPERTIES OF 2-AMINO-4-ALKYL-4,6-DIHYDROPYRANO[3,2-*C*][2,1]BENZOXATHIIN-3-CARBONITRILE 5,5-DIOXIDES 149

Данильченко А. О., Німенко Г. Р.
ВПЛИВ ДОПОМІЖНИХ РЕЧОВИН НА ОДНОРІДНІСТЬ ДОЗУВАННЯ ТА СТІЙКІСТЬ ТАБЛЕТОК ДО РОЗДАВЛЮВАННЯ ОТРИМАНИХ МЕТОДОМ ВОЛОГОЇ ГРАНУЛЯЦІЇ ДО СКЛАДУ ЯКИХ ВХОДИТЬ КАРБАМАЗЕПІН З ТІОТРИАЗОЛІНОМ 149

Доброва А. О., Головченко О. С., Георгіянц В. А.
ПЕРСПЕКТИВИ МЕТОДИКИ УЛЬТРА-ВИСОКОЕФЕКТИВНОЇ РІДИННОЇ ХРОМАТОГРАФІЇ ДЛЯ КІЛЬКІСНОГО ВИЗНАЧЕННЯ ТАБЛЕТОК АМОКСИЦИЛІНУ КЛАВУЛАНАТУ 150

Долгіх О. П., Шепель К. С., Романенко Г. М.
СИНТЕЗ, РЕАКЦІЇ ТА БІОЛОГІЧНА ДІЯ ПОХІДНИХ 7-ЕТИЛКСАНТИНУ 150

Донченко А. О., Васюк С. О.
ПОХІДНІ ХІНОНУ ЯК ПЕРСПЕКТИВНІ ОРГАНІЧНІ КОЛЬОРОРЕАГЕНТИ 150

Дроздова А. О., Давтян Л. Л.
ОБҐРУНТУВАННЯ НАУКОВО-МЕТОДОЛОГІЧНИХ ПІДХОДІВ РОЗРОБКИ ПІННИХ ЛІКУВАЛЬНО-КОСМЕТИЧНИХ ЗАСОБІВ 150

Дуюн І. Ф., Мазулін О. В., Мазулін Г. В.
НАКОПИЧЕННЯ ВІТАМІНУ K_1 У ТРАВІ ACHILLEA COLLINA J. BECKER. EX REICHENH 151

Жук Ю. М., Васюк С. О., Сидоренко Н. О.
СПЕКТРОФОТОМЕТРИЧНЕ ВИЗНАЧЕННЯ КАРВЕДІЛОЛУ В ЛІКАРСЬКИХ ФОРМАХ 151

Заїка Є. О., Воскобойнік О. Ю., Коваленко С. І.
СПРЯМОВАНИЙ ПОШУК СПОЛУК З АНТИМІКРОБНОЮ АКТИВНІСТЮ СЕРЕД ПОХІДНИХ ТРИАЗОЛУ, ХІНАЗОЛІНУ ТА ТРИАЗОЛОХІНАЗОЛІНУ З ПІРАЗОЛЬНИМ ФРАГМЕНТОМ 151

Зеленюк А. Ю., Донченко А. О., Васюк С. О.
СПЕКТРОФОТОМЕТРИЧНЕ ВИЗНАЧЕННЯ МЕТОПРОЛОЛУ ТАРТРАТУ 152

Ігнатова Т. В., Каплаушенко А. Г., Фролова Ю. С.
ПРОГНОЗУВАННЯ БІОЛОГІЧНОЇ ДІЇ СПОЛУК ПОХІДНИХ 4-R-5-ФЕНЕТИЛ-2,4-ДИГІДРО-3Н-1,2,4-ТРІАЗОЛ-3-ТІОНІВ 152

Кисличенко О. А., Процька В. В., Журавель І. О.
ВИЗНАЧЕННЯ КІЛЬКІСНОГО ВМІСТУ ВІЛЬНИХ КАРБОНОВИХ КИСЛОТ В СЛАНЯХ ПАРМЕЛІЇ БОРОЗДЧАТОЇ ТА ПАРМЕЛІЇ ПЕРЛИНОВОЇ 152

Kinichenko A. O., Trzhetsynskyi S. D.
QUANTITATIVE DETERMINATION OF HYRDOXYCINNAMIC ACIDS OF PORTULACA OLERACEA HERB 153

Кіпоть Я. Ю., Бідненко О. С.
ЩОДО СТАНДАРТИЗАЦІЇ СУБСТАНЦІЇ БРОМІД 1-В-ФЕНІЛЕТИЛ-4-(N-ДИМЕТИЛАМІНОБЕНЗИЛІДЕНАМІНО)-1,2,4-ТРИАЗОЛІЮ 153

Коваленко С. І., Антипенко О. М.
СТРАТЕГІЯ ПОШУКУ ПРОТИЗАПАЛЬНИХ ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ НА ОСНОВІ ТЕТРАЗОЛО[1,5-*C*]ХІНАЗОЛІНУ ... 153

Коваленко С. І., Гудзь О. О., Ставицький В. В.
ЦІЛЕСПРЯМОВАНИЙ ПОШУК ПРОТИЗАПАЛЬНИХ АГЕНТІВ СЕРЕД ПОХІДНИХ ПРОДУКТІВ РЕАКЦІЙ 2-АМІНО-N-R-БЕНЗАМІДІВ З γ КЕТОКАРБОНОВИМИ КИСЛОТАМИ 154

Коваленко С. І., Казунін М. С.,Селіванова Є. А., Мартиненко Ю. В.
N-ЗАХИЩЕНІ АМІНОКИСЛОТИ З ІЗОІНДОЛІНОВИМ ТА ХІНАЗОЛІНОВИМ ФРАГМЕНТАМИ ЯК НОСІЇ ГІПОГЛІКЕМІЧНОЇ ДІЇ 155

Кравцов Д. В., Воскобойнік О. Ю., Коваленко С. І.
ЦІЛЕСПРЯМОВАНИЙ ПОШУК ХІМІОТЕРАПЕВТИЧНИХ ЗАСОБІВ СЕРЕД 5-N-ПОХІДНИХ БЕНЗО[4,5] ІМІДАЗО[1,2-c]ХІНАЗОЛІН-6(5Н)-ОНУ 155

Кравченко Т. В.
ВИВЧЕННЯ ДІУРЕТИЧНОЇ АКТИВНОСТІ ПОХІДНИХ 4-АМІНО-5-МЕТИЛ-4Н-1,2,4-ТРІАЗОЛ-3-ТІОНУ 156

Кременська Л. В., Родінкова В. В., Мотрук І. І., Паламарчук О. О., Кременський О. О.
ЧАСОВІ ТА КІЛЬКІСНІ ХАРАКТЕРИСТИКИ ПИЛКУВАННЯ РОСЛИН РОДИНИ АМАРАНТОВИХ У ВІННИЦІ ПРОТЯГОМ 2013-2017 р.р. 156

Кустова С. П., Бойко М. О., Матвєєва Т. В., Карпенко Н. О., Коренєва Є. М., Бєлкіна І. О., Клочков В. К.
ВИЗНАЧЕННЯ КОНСЕРВУЮЧОГО АГЕНТУ РІДКОЇ ПЕРОРАЛЬНОЇ ЛІКАРСЬКОЇ ФОРМИ ДЛЯ ЛІКУВАННЯ ЕНДОКРИНОПАТІЙ 157

Кухтенко Г. П., Гладух Е. В., Швець Д. В., Кухтенко О. С.
ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ ПРИ РОЗРОБЦІ СУПОЗИТОРІЇВ ДЛЯ ЗАСТОСУВАННЯ У КОЛОПРОКТОЛОГІЇ 158