

**МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
НАЦІОНАЛЬНА АКАДЕМІЯ МЕДИЧНИХ НАУК УКРАЇНИ
ЗАПОРІЗЬКИЙ ДЕРЖАВНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ
ДУ «ІНСТИТУТ ФАРМАКОЛОГІЇ ТА ТОКСИКОЛОГІЇ НАМН УКРАЇНИ»
ВГО «АСОЦІАЦІЯ ФАРМАКОЛОГІВ УКРАЇНИ»**

ЗБІРКА ТЕЗ

II НАУКОВО-ПРАКТИЧНОЇ КОНФЕРЕНЦІЇ З МІЖНАРОДНОЮ УЧАСТЮ

«ФУНДАМЕНТАЛЬНІ ТА КЛІНІЧНІ АСПЕКТИ ФАРМАКОЛОГІЇ»

(пам'яті професора В.В. Дунаєва)

22 листопада 2022 р., м. Запоріжжя

Запоріжжя, 2022

ОРГКОМІТЕТ

ГОЛОВА ОРГКОМІТЕТУ:

ректор ЗДМУ, Заслужений діяч Науки та техніки України, проф. Колесник Ю. М.

ЗАСТУПНИКИ ГОЛОВИ:

проф. Туманський В.О., проф. Бєленічев І.Ф.

ЧЛЕНИ ОРГКОМІТЕТУ:

проф. Білай І.М., проф. Павлов С.В., доц. Бухтіярова Н.В., доц. Морозова О.В.

СЕКРЕТАРІАТ:

доц. Єгоров А.А., ас. к.біол.н, Риженко В.П., ас. Робота Д.В.,
голова навчально-наукового сектору студентської ради Єложенко І.Л.

PURPOSEFUL SEARCH FOR SCAVENGERS AMONG CHEMICAL COMPOUNDS OF VARIOUS CLASSES USING A COMPUTER PROGRAM

Ryzhenko V.P., Ryzhov A.A., Zayats K.A.

Zaporozhye state medical university

It is known that disturbance of the nitroxidergic system and nitrosative stress play an important role in the pathogenesis of ischemic myocardial damage. The cardioprotective properties of modulators of the NO system and antioxidants are described. All this justifies the creation of cardioprotective agents based on NO scavengers. For the first time, based on a new computer program for virtual screening and using machine learning algorithms using the "gradient boosting" model, the use of which made it possible to identify among a number of L-lysine derivatives (structures from the open access of combinatorial libraries) the compound – N6-(1-iminoethyl) – L-lysine dihydrochloride with NO scavenger properties (86% predicted activity). In vitro studies on the model of photoinduced production of NO confirmed the scavenger properties of this radical in N6-(1-iminoethyl)-L-lysine dihydrochloride. Further studies have established that intragastric administration of the compound N6-(1-iminoethyl)-L-lysine dihydrochloride at a dose of 20 mg/kg to rats with experimental myocardial infarction leads to a decrease in mortality, a decrease in ischemic myocardial damage and a decrease in the intensity of nitrosative stress and normalization of thiol-disulfide myocardial systems. Thus, in groups of animals treated with N6-(1-iminoethyl)-L-lysine dihydrochloride, there was a decrease in the activity of MB-CPK and ST2 protein - cardiospecific markers, as well as a decrease in nitrotyrosine, normalization of eNOS/iNOS expression and NOS activity in the cytosolic fraction. Also, the introduction of N6-(1-iminoethyl)-L-lysine dihydrochloride leads to an increase in the level of reduced glutathione and glutathione reductase activity. The advantage of N6-(1-iminoethyl)-L-lysine over mildronate has been established. The anti-ischemic effect of N6-(1-iminoethyl)-L-lysine dihydrochloride is determined by its NO scavenger properties and is aimed at interrupting ROS/SH-dependent mechanisms of myocardial damage.

НОВІ ПІДХОДИ ДО ЦІЛЕСПРЯМОВАНОГО ПОШУКУ СКАВЕНДЖЕРІВ НО СЕРЕД ХІМІЧНИХ СПОЛУК

Риженко В.П., Рижов О.А., Бухтіярова Н.В., Самура І.Б.

Запорізький державний медичний університет

Вступ. У своєму патогенезі більшість поширених захворювань людини, в тому числі патології серцево-судинної системи, дихальних шляхів, злоякісні новоутворення мають досить чітко окреслену вільнорадикальну фазу. Тому важливим завданням сучасної фармакології є пошук і створення високоефективних антиоксидантів. Для попередньої оцінки антиоксидантної активності розробляються інформаційні технології та комп'ютерні програми для віртуального скринінгу. Тому розробка підходів до створення комп'ютерних програм прогнозу антиоксидантної активності, а саме скавенджерів NO, є перспективним і актуальним напрямком сучасної фундаментальної медицини.

Мета дослідження – на підставі комплексного математико-теоретичного підходу і результатів фармакологічних досліджень в ряду похідних ксантину розробити високоселективну програму віртуального скринінгу антиоксидантної активності.

Результати. Як об'єкт дослідження було відібрано 347 сполук похідних ксантиніл-7-ацетатних і ксантиніл-8-тіоацетатних кислот та 3-R-гідроксиметилксантинів. Для цих сполук були проведені квантово-хімічні розрахунки наступних енергетичних дескрипторів молекулярних орбіталей, а також проведено дослідження антиоксидантної активності *in vitro* по інгібуванню NO в системі фотоіндукованого окислення нітропрусиду натрію. Надалі проведено розрахунок кореляційної залежності між параметрами квантово-хімічних сполук і АОА по інгібуванню NO. Нами було використано електронно-топологічного підход (сукупності теоретичних концепцій, математичних методів і правил та алгоритмів, що їх реалізують), який дозволяє здійснювати пошук молекулярних фрагментів-ознак активності. Були розраховані квантово-хімічні параметри досліджуваних молекул за допомогою методу CNDO / 2. Розраховані показники енергії граничних орбіталей (НВМО, ВЗМО), показник абсолютної жорсткості молекули, показник абсолютної електричної негативності молекули. На підставі цих даних розраховані показники реактивного індексу. Розрахована залежність антиоксидантної дії (інгібування NO) речовин від їх квантово-хімічних дескрипторів і визначена функція їх залежності. Визначено кореляційну залежність АОА від квантово-хімічних показників. Для створення програмного забезпечення для скринінгу потенційних скавенджерів NO були обрані квантово-хімічні дескриптори. За допомогою алгоритмів машинного навчання з використанням моделі "градієнтного бустінга" створена комп'ютерна програма віртуального скринінгу. Розроблена нова комп'ютерна програма прогнозу є високоефективним інструментом віртуального скринінгу скавенджерів NO в ряду нових синтезованих структурно-східних азагетероциклів, що доведено обчислювальним тестуванням і підтверджено експериментальними дослідженнями.

Вивод. Застосування нової комп'ютерної програми для прогнозу антиоксидантної активності дозволило виявити у знову синтезованої сполуки – гідрозид 8-бензіламінінотеофілініл-7-оцтової кислоти властивості скавенджера NO, які були підтверджені в дослідях *in vitro* та моделі ішемії міокарду та головного мозку.

КАРДІОПРОТЕКТИВНІ ВЛАСТИВОСТІ 8-АМІНОПОХІДНИХ β-ГІДРОКСИ-γ-М-ЕТИЛФЕНОКСИПРОПІЛКСАНТИНУ

Самура І.Б., Іванченко Д.Г., Тихоновський О.В.

Запорізький державний медичний університет

Кафедра фармакології та медичної рецептури з курсом нормальної фізіології

Кафедра біологічної хімії

Вступ. Попередження і лікування порушень серцевого ритму залишається однією з важливіших аспектів сучасної аритмології. На шляхах пошуку нових ефективних антиаритміків, які позбавлені перш за все негативної кардіодепресивної дії, що притаманна більшості сучасних антиаритміків, все більший інтерес представляють метилксантини. Наразі