

МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
ХАРКІВСЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ
КАФЕДРА ФАРМАКОЛОГІЇ ТА МЕДИЧНОЇ РЕЦЕПТУРИ



МАТЕРІАЛИ

І науково-практичної інтернет-конференції
з міжнародною участю на тему «Сучасні аспекти досягнень
фундаментальних та прикладних медико-біологічних напрямків
медичної та фармацевтичної освіти та науки», яка присвячена до
90-ї річниці з дня народження видатного фармаколога, професора
Киричок Людмили Трохимівни

Харків, 17.11.2022

УДК 378:61:001(082) ХНМУ

Затверджено вченою радою ХНМУ.

Протокол № 8 від 27.10.2022 р.

Редакційна колегія

В.В. М'ясоєдов , Т.І. Єрмоленко, Г.О. Сирова, І.П. Мещерякова, О.М. Шаповал

Сучасні аспекти досягнень фундаментальних та прикладних медико-біологічних напрямків медичної та фармацевтичної освіти та науки: матеріали І науково-практичної інтернет-конференції з міжнародною участю, яка присвячена до 90-ї річниці з дня народження професора Л.Т.Киричок (ХНМУ, Харків, 17 листопада 2022 р.) / Міністерство охорони здоров'я України, Харк. нац.мед. унт. – Харків : ХНМУ, 2022. – 472 с.

Матеріали, наведені у збірнику, висвітлюють сучасні напрямки та шляхи підвищення якості медичної та фармацевтичної освіти, результати фундаментальних та прикладних наукових досліджень потенційних та нових лікарських засобів, інноваційні підходи підвищення якості фармакотерапії з позиції доказової медицини та управлінські, економічні та організаційні аспекти охорони здоров'я.

Збірник розрахований на науковців медичної галузі.

УДК 378:61:001(082) ХНМУ

© Харківський національний
медичний університет, 2022

Секція 2.Результати фундаментальних та прикладних наукових досліджень потенційних та нових лікарських засобів

**МОЛЕКУЛЯРНИЙ ДОКІНГ ПОХІДНИХ ОКСАЗОЛО[4,5-
с][1,5,2]ОКСАЗАФОСФЕПІН-1-ОКСИДУ ЯК ПОТЕНЦІЙНИХ
ІНГІБІТОРІВ ФОСФОДІЕСТЕРАЗИ III**

Головченко О.І.¹, Ніженковська І.В.¹, Головченко О.В.²

¹НМУ імені О.О. Богомольця, м. Київ, Україна,

²ІБОНХ НАН України, м. Київ, Україна,

oks.iv.golovchenko@gmail.com,
iryna.nizhenkovska@gmail.com,
o.v.golovchenko@gmail.com

Відомо, що артеріальна гіпертензія є одним найбільш поширених серцево-судинних захворювань людства. За даними ВООЗ у 2021 році гіпертонія спостерігалася у понад мільярда людей у всьому світі. Зокрема, згідно з епідеміологічними даними, серед дорослого населення України поширеність артеріальної гіпертензії становить близько 30%, і ця хвороба є одним із найвпливовіших чинників які приводять до ішемічної хвороби серця та розвитку інсульту. Через це кількість антигіпертензивних препаратів на світовому фармацевтичному ринку з кожним роком збільшується. Однак, незважаючи на значний прогрес у діагностиці та лікуванні гіпертонії, а також великої кількості створених антигіпертензивних лікарських препаратів, не вирішує повністю проблему лікування гіпертонічної хвороби. Це обумовлено значною кількістю побічних реакцій, звиканням та появою стійких форм артеріальної гіпертензії [1]. Тому пошук нових перспективних засобів та дослідження їх молекулярних механізмів антигіпертензивної дії є головним завданням хіміків-синтетиків та фармацевтів.

Раніше нами було знайдено, що похідні 5-аміно-1,3-оксазол-4-ілфосфонової кислоти проявляють судино-розширюючу дію та являються інгібіторами фосфодіестерази III (ФДЕ 3) [2]. З метою пошуку нових ефективних інгібіторів ФДЕ 3 було проведено молекулярний докінг[3-6]

лігандів котрі містять в своїй структурі фрагменти 4 фосфорильованого 5-аміно-1,3-оксазольного циклу.

Виявилося, що досліджувані сполуки **Phosa - d** мають подібний тип комплексоутворення з урахуванням фосфонатних груп, фенільних та метилфенільних груп. Утворені ліганд-протеїнові комплекси сполук **Phosa - d**, Merck1 та цилостаміду мають енергію зв'язування (ΔG) -10.3 , -9.8 , -9.9 , -10.4 , -10.1 та -9.1 ккал/моль відповідно (Табл. 1). Достатньо висока вільна енергія утворених ліганд-протеїнових комплексів лігандів **Phosa-d** та подібність взаємодії в активному центрі ферменту з відомими інгібіторами цилостамідом та Merck 1, дозволяє розглядати ці сполуки в якості потенційних інгібіторів фосфодіестерази III.

Результати молекулярного докінгу лігандів в активний центр ферменту

Ліганд	$\Delta G, \text{kcal/mol}$	Кількість водневих зв'язків та електростатичних	Кількість гідрофобних взаємодій
Phosa	-10.3	6	3
Phos b	-9.8	4	3
Phos c	-9.9	5	3
Phos d	-10.4	7	4
Merck1	-10.1^*	6	7
Цилостамід	-9.1	5	5

* - результат отриманий редокінгом в активний центр ферменту

Ключову роль в комплексоутворенні мають амінокислотні залишки Asn830, His737, Lys896, Asp894, Leu895, Ile955, Phe991, Glu851, Gln988, Leu987 (рис. 1).

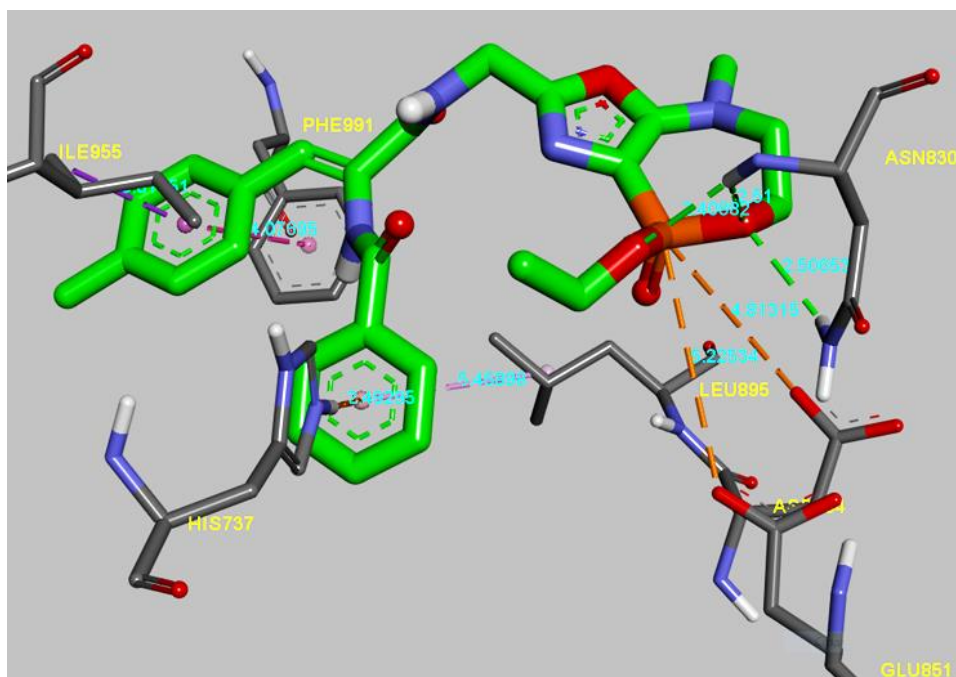


Рис.1. Молекулярний докінг сполуки **Phosa** в активний центр фосфодіестеразиІІІ.

Таким чином, отримані результати прогнозування показали, що похідні оксазоло[4,5-с][1,5,2]-оксазафосфепін-1-оксиду (Phosa-d) представляють нову основу для подальших досліджень інгібіторів фосфодіестеразиІІІ з прогнозованою антигіпертензивною активністю.

1. ALP, Çağlar, İrfan KARAHAN, and Macit KALÇIK.

"Adversereactionsassociatedwiththeuseofantihypertensivedrugs:

Reviewinthelightofcurrentliterature." TurkClinLab 4 (2018): 342-347. Doi:

10.18663/tjcl.331245

2. Iryna V. Nizhenkovska, Kateryna V. Matskevych, Oksana I. Golovchenko,

Oleksandr V. Golovchenko, Antonina D. Kustovska, Mikhaeel Van. New

prospective phosphodiesterase inhibitors phosphorylated oxazole derivatives in

treatment of hypertension. AdvancedPharmaceuticalBulletin, doi:

10.34172/apb.2023.044

3. Marvin Sketch was used for drawing, displaying and optimization chemical structures, Marvin Sketch 5.3.735, 2017, ChemAxon. Available from: <http://www.chemaxon.com>.
4. M.D. Hanwell, D.E. Curtis, D.C. Lonie, T. Vandermeersch, E. Zurek, G.R. Hutchison, Avogadro: an advanced semantic chemical editor, visualization, and analysis platform, J. Cheminform. 4 (2012) 17.
5. Halgren, T.A. MMFF VI. MMFF94s option for energy minimization studies. J. Comput. Chem., (1999),20: 720-729. [https://doi.org/10.1002/\(SICI\)1096-987X\(199905\)20:7<720::AID-JCC7>3.0.CO;2-X](https://doi.org/10.1002/(SICI)1096-987X(199905)20:7<720::AID-JCC7>3.0.CO;2-X)
6. Trott O., Olson A.J. AutoDock Vina: improving the speed and accuracy of docking with a new scoring function, efficient optimization, and multithreading // J. Comput. Chem. – 2010. – 31. – P.455-461.

Секція 3. Інноваційні підходи підвищення якості фармакотерапії з позиції доказової медицини.

ЗАСТОСУВАННЯ ЛЕВЕТИРАЦЕТАМУ ДЛЯ ЛІКУВАННЯ ЕПІЛЕПСІЇ У ДІТЕЙ В УКРАЇНІ

Гриньків Я.О.

Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького

м. Львів, Україна

yaruna_hrynkiv@ukr.net

Вступ. Близько 1 % людей у світі (~65 мільйонів) хворіють епілепсією. У 75 % випадків захворювання маніфестує ще до настання підліткового віку. Для лікування епілепсії застосовують першочергово протиепілептичні препарати (ПЕП). Вибір ПЕП залежить від клінічної картини захворювання, типу нападів, віку та статі пацієнта, індивідуальних особливостей організму, безпеки препарату, побічних ефектів тощо.

Леветирацетам (Код АТХ класифікації - N03AX14) – рецептурний синтетичний ПЕП третього покоління, синтезований на основі пірацетаму.