

Проводили реакцію Фентона задля проходження вільнорадикальних модифікацій. Після центрифугування частину фугату забарвлювали методом Лоурі (Lowry, 1951), а залишок – тіобарбітуровою кислотою, з подальшим настоюванням в бутанолі. Осад підфарбовували 2,4-динітрофенілгідразином, промивали три рази органічною сумішшю, витримували в 50 % розчині сечовини. Далі всі зразки піддавали аналізу на спектрофотометрі. Виражали кількість малонового діальдегіду і карбонільних груп на 1 мг білка.

Етап V. З'ясування залежності антиоксидантного ефекту від кількості фенолів і флавоноїдів. З використанням MS Excel за методикою ANOVA перевіряли статистичну достовірність змін кількостей карбонільних груп і малонового діальдегіду. Будували й описували графіки залежності останніх двох згаданих параметрів від обрахованих раніше концентрацій Ф і ФЛ.

**Результати дослідження.** При висушуванні насіння і при зменшенні концентрації етанолу в екстрагенті виділялась більша кількість фенолів. Це лінійно зменшувало прояв окисних змін білків у вигляді карбонільних груп та логарифмічно з високою достовірністю інгібувало утворення малонового діальдегіду.

#### **Висновки.**

1. Встановлено виражену достовірну антиоксидантну активність екстрактів насіння авокадо, більшу за контрольну в чотири рази.
2. З кісточки піддослідної рослини виділено феноли і флавоноїди.
3. З'ясовано лінійну залежність зниження вільнорадикальних модифікацій білків та логарифмічне зменшення окисативних змін ліпідів від кількості моно- й поліфенольних речовин. Це свідчить про доцільність подальшого поглибленого вивчення хімічного складу кісточки авокадо.
4. Не знайдено очевидного впливу флавоноїдів на процеси нейтралізації вільних радикалів.

## **ПРОГНОЗУВАННЯ ФАРМАКОЛОГІЧНОЇ АКТИВНОСТІ ВТОРИННИХ АМІНІВ З ЦИКЛІЧНИМИ ЗАМІСНИКАМИ**

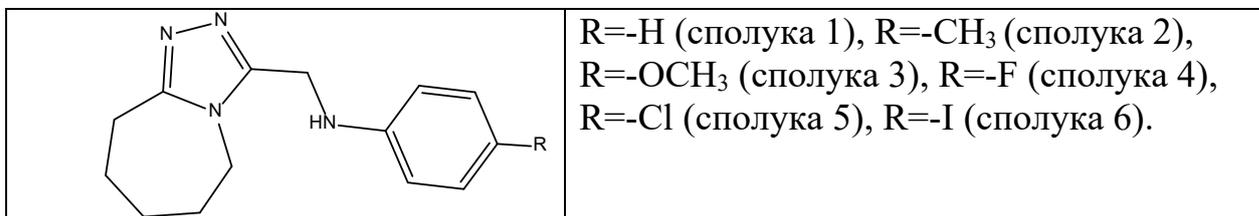
**Карасьова В.І., Бондар О.С.**

Національний університет "Чернігівський колегіум" імені Т.Г.Шевченка, кафедра хімії, технологій та фармації, м. Чернігів, Україна, e-mail: [bondar4elena@gmail.com](mailto:bondar4elena@gmail.com)

Нітрогеновмісні гетероциклічні сполуки з семичленним циклом є діючою речовиною багатьох фармацевтичних препаратів, оскільки виявляють анальгетичні, антипсихотичні, протисудомні, антидепресивні та седативні властивості і є перспективними для прогнозування та виявлення нових видів біологічної дії.

**Мета дослідження:** прогнозування фармакологічної активності вторинних амінів з триазолоазепіновим та фенільним замісниками.

**Матеріали і методи дослідження.** Досліджено ряд N-арил-N-(6,7,8,9-тетрагідро-5H-[1,2,4]триазоло[4,3-а]азепін-3-ілметил)-амінів з різними замісниками у фенільному фрагменті, які синтезовані та надані співробітником ТОВ НВП «Укрорганосинтез» О.П. Макеєм. Загальна формула сполук:



Прогнозування ймовірної біологічної активності проведено за допомогою веб-сервісів Molinspiration Cheminformatics (розраховано показники, які є складовими правилами Ліпінського), SwissTargetPrediction (прогнозування фармако-кінетичних параметрів та ймовірних білків-мішеней для зв'язування), Webina (здійснення молекулярного докінгу) та програми Discovery Studio Visualizer (візуалізація та аналіз докінгових взаємодій).

**Результати дослідження.** Всі досліджені сполуки відповідають правилу Ліпінського, що вказує на високу ймовірність їхньої високої пероральної біодоступності. Значення показника ліпофільності в межах від 2,01 до 3,1 вказує на їх здатність проникати через ліпідний шар мембрани та порушувати обмін речовин у клітині. Для досліджених речовин можна очікувати високу здатність проникати через гематоенцефалічний бар'єр, на що вказує значення показника топологічної площі полярної поверхні, яке не перевищує 100 Å і знаходиться в межах від 42,74 до 51,98.

За допомогою онлайн-ресурсу SwissTargetPrediction встановлено, що всі досліджені сполуки мають високу здатність до шлунково-кишкової абсорбції, можуть проникати крізь гематоенцефалічний бар'єр та мають здатність до зв'язування з Р-глікопротеїд субстратом.

Серед найбільш розповсюджених ізоформ цитохрому P450, всі досліджені речовини здатні інгібувати ізоформи CYP1A2 та CYP2D6. Для них не виявлена здатність до зв'язування з CYP2C9. Сполуки з хлор- та йод-замісниками також інгібують ізоформи CYP3A4 та CYP2C19.

Данні діаграм-радар, які враховували: ліпофільність, розмір молекули, полярність, розчинність, ненасиченість та гнучкості також підтвердили відповідність сполук 1 - 6 параметрам біодоступності.

Прогнозування ймовірних білків-мішеней за допомогою онлайн-ресурсу SwissTargetPrediction показало високу вірогідність зв'язування з білками родини Carbonic anhydrase (I, VII, XII), Cathepsin K та S, Cyclin-dependent kinase 4/cyclin D, Glucocorticoid receptor, Adenosine A3 receptor, Monoamine oxidase A та B, Methionine aminopeptidase 2, Progesterone receptor, Rap guanine nucleotide exchange factor 4, Sulfonylurea receptor 1, Troponin.

Для проведення молекулярного докінгу та аналізу докінгових взаємодій було обрано ферменти Carbonic anhydrase VII (PDB ID 6ZR9), Carbonic

anhydrase XII (PDB ID 1JD0), Monoamine oxidase A (PDB ID 2Z5X), Monoamine oxidase B (PDB ID 1GOS) та Progesterone receptor (PDB ID 1A28). Мінімальна енергія комплексоутворення активного сайту Carbonic anhydrase VII виявлена для сполуки 4 і становила -9,135 ккал/моль для сполуки 4. В той же час для сполуки 2 зв'язування з цим ферментом не виявлено. Молекули вторинних амінів утворюють білок-лігандні комплекси з Carbonic anhydrase XII за участю електронної густини циклічних фрагментів молекули.

Всі сполуки шість здатні до утворення білок-лігандних комплексів з моноаміноксидазою-А. Мінімальну енергію комплексоутворення (-10,949 ккал/моль) виявлено при зв'язуванні з сполукою 2.

Утворення білок-лігандних комплексів між вторинними амінами та моноаміноксидазою-Б відбувається за рахунок:  $\pi$ -катионної взаємодії електронної густини триазольного циклу з GLU34; алкільної взаємодії електронної густини азепінового фрагменту з ALA 35; утворення ковалентного зв'язку між атомом Гідрогену аміногрупи з атомом Оксигену карбонільної групи ALA 429;  $\pi$ -катионної взаємодії електронної густини бензольного ядра з аміногрупою ARG42 та  $\pi$ -алкільної взаємодії електронної густини бензольного ядра з ALA 429.

Зв'язування з Progesterone receptor виявлено лише для сполук 2 та 5.

#### **Висновки.**

1. Встановлена відповідність вторинних амінів з триазолоазепіновим та фенільним замісниками параметрам біодоступності.
2. Аналіз докінгових взаємодій показав, що взаємодія між молекулами досліджених вторинних амінів та потенційними білками-мішенями відбувається переважно за участю електронної густини циклічних фрагментів молекул.

## **ПОЛІМЕРНІ ГІДРОГЕЛІ ЯК ТРАНСДЕРМАЛЬНІ СИСТЕМИ ДОСТАВКИ ЛІКІВ: СИНТЕЗ ТА ВЛАСТИВОСТІ**

**Качур А.В.<sup>1</sup>, Слісенко О.В.<sup>1,2</sup>**

<sup>1</sup> ПВНЗ “Київський медичний університет”, кафедра фармацевтичної і біологічної хімії, фармакогнозії, м. Київ, Україна, e-mail: [a.kachur.st@kmu.edu.ua](mailto:a.kachur.st@kmu.edu.ua)

<sup>2</sup> Інститут хімії високомолекулярних сполук НАН України, відділ полімерних композитів

Створення полімерних гідрогелів для трансдермальної доставки ліків і активних речовин в організм людини є сучасним напрямком фармацевтичної хімії, що швидко розвивається в останні десятиліття.

**Мета дослідження:** синтезувати біосумісні гідрогелі в присутності фурациліну (Ф) і метиленового синього (МС), дослідити структуру