

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 2021 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

QSAR-АНАЛІЗ ДЛЯ ОБҐРУНТУВАННЯ ВИКОРИСТАННЯ СУЛЬФУРВМІСНИХ ПОХІДНИХ ХІНАЗОЛІНУ ЯК ПОТЕНЦІЙНИХ ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ

Фам Ф. Х., Афанасенко О. В.

Національний медичний університет імені О.О. Богомольця; Київ, Україна,
sashafam65@gmail.com

Актуальність дослідження. В останні роки спостерігається суттєвий прогрес у всіх областях, що супроводжують процес розробки лікарських засобів, що обумовлено насамперед залученням у дослідження нових технологій, в першу чергу методів комп'ютерного прогнозування, або "in silico". Протягом останніх років були розроблені різні стратегії для синтезу нових речовин, щоб задовольнити нові потреби медичної хімії, і як один із методів, який зарекомендував себе своєю надійністю - це Quantitative structure-activity relationship (QSAR), або кількісний взаємозв'язок структура-активність. У підході QSAR параметри не вимірюються фізично, а обчислюються математично, отже, їх легко і дешево генерувати навіть при великому наборі молекул, це так званий цілеспрямований синтез, який дозволяє передбачити активність ще не синтезованих молекул. Концепція QSAR ґрунтується на знаходженні залежності структурних молекулярних особливостей, інакше кажучи дескрипторів, від біологічної активності, і в результаті встановлюється просте математичне співвідношення (рівняння).

Аналіз даних потребує знаходження найкращого математичного виразу, який міцно зв'язує структурні особливості з біологічними ефектами, тому для реалізації цієї мети використовують обчислювальні можливості комп'ютера для підбирання підходящого QSAR рівняння.

Хіназолінові сполуки, як один із представників активних гетероциклічних сполук і потенційних лікарських кандидатів, широко розповсюджені не тільки в природі, але й також у синтетичних органічних сполуках і ліках. Похідні

хіназоліну протягом багатьох десятиків років викликають велике зацікавлення у хіміків, завдяки виявленню обширних різнобічних спектрів біологічної активності: протисудомних, протизапальних, протигрибкових, протималарійних, седативних, гіпотензивних, анагетичних, спазмолітичних, протимікробних, протитуберкульозних й антиоксидантних.

Мета та завдання дослідження. Головною метою роботи було довести та наголосити на важливості пошуку нових лікарських речовин, а також теоретично обґрунтувати застосування QSAR-аналізу на прикладі S-похідних хіназоліну.

Для досягнення поставленої мети необхідно було вирішити ряд задач:

- провести розрахунки основних молекулярних параметрів сульфурвмісних похідних хіназоліну, які впливають на біологічну активність;
- проаналізувати результати дослідження, знаходження залежності дескрипторів від біологічної активності;
- порівняти розраховані параметри і експериментальні відомості відповідних сполук.

Матеріали та методи дослідження. Для QSAR-аналізу в роботі була використана програма SwissADME для прогнозування S-похідних хіназоліну. Під час дослідження були використані в основному теоретичні методи аналізу: аналіз, синтез, абстрагування, узагальнення, індукція, дедукція.

Результати та їх обговорення. QSAR-аналіз проводили на групах споріднених сполук, які проявляли схожий біологічний ефект і були S-похідними хіназоліну: 4-SH-Quin, NKC-135, NKC-153, NKC-187, NKC-150, NKC-112, NC-109. Для більшого розуміння молекул, вони були підігнані в стандартизований формат SMILES формул:

- NC-109: O=C(CSc1ncnc2cccc12)c1cccc1;
- NKC-112: O=C(O)CCSc1ncnc2cccc12;
- NKC-150: CC(C(=O)O)SC1=NC=NC2=CC=CC=C21;
- NKC-187: CC(C)C(Sc1ncnc2cccc12)C(=O)O;
- NKC-153: CCC(Sc1ncnc2cccc12)C(=O)O;
- NKC-135: O=C(O)CSc1ncnc2cccc12;

– 4-SH-Quin: Sc1ncnc2cccc12;

Для оцінки біологічної активності визначають певні параметри, одними із основних властивостей ліків, що впливають на їх активність - це ліпофільність, а також розмір та форма молекули, іншими словами стеричні ефекти.

Для гарного всмоктування ліків АФІ повинно володіти правильним балансом між полярними та неполярними властивостями. Занадто гідрофільні лікарські засоби залишаються в кровотоку, водночас надто неполярні всмоктуються та залишаються усередині ліпідів мембран. В обох цих випадках, оптимальні величини залежать насамперед від місця дії.

Більшість ліків для досягнення мішені проходять через декілька біологічних мембран. Модель коефіцієнту розподілу відображає розчинність речовини в органічному й водному середовищі. Найвідоміший метод, який використовують для оцінки - це система н-октанол-вода, оскільки вона чудово відтворює гідрофільність і гідрофобність біологічних мембран людини.

За допомогою програми SwissADME було пораховано значення Log Po/w (коефіцієнт розподілу між н-октанолом і водою) методом iLOGP і виявлено, що найбільшим показником володіє хімічна сполука під назвою NC-109 (2.27), а найнижчим - NKC-135 (1.5). У цьому діапазоні за зростанням знаходились наступні речовини: NKC-150 (1.75), NKC-112 (1.86), 4-SH-Quin (1.87), NKC-153 (1.92), NKC-187 (2.13).

Як уже було зазначено раніше, стеричний фактор препарату також впливає на активність, оскільки відображає здатність молекули зблизитись досить близько до мішені, щоб зв'язатись з ним, у такий спосіб виникає фармакологічна дія. Молекулярна рефракція як один із відомих методів не тільки відображає електронну поляризованість молекули, а також являється мірою просторовості речовини.

Для отримання теоритичних даних про молекулярну рефракцію було використано ще раз програму: SwissADME. Найбільшу величину має знову сполука NC-109 (80.97), а найнижчу - 4-SH-Quin (46.79). У цьому інтервалі у

порядку збільшення знаходяться наступні сполуки: NKC-135 (57.84), NKC-150 (62.64), NKC-112 (62.64), NKC-153 (67.45), NKC-187 (72.26).

Отже, провівши аналіз комп'ютерного прогнозування, було сконструйовано залежності активності від ліпофільності: NC-109>NKC-187>NKC-153>4-SH-Quin>NKC-112>NKC-150>NKC-135; та стеричного ефекту: NC-109>NKC-187>NKC-153>NKC-112=NKC-150>NKC-135>4-SH-Quin.

Порівнюючи з експериментальною залежністю, було успішно виявлено найактивнішу сполуку NC-109 і найслабші - NKC-135, 4-SH-Quin.

Висновки. За результатами обчислювальної хімії було спрогнозовано, що речовина NC-109 має найбільш високу біологічну активність, оскільки володіє найбільшими величинами: ліпофільності і стеричного ефекту. Речовина NKC-135 має найнижчий показник ліпофільності, а 4-SH-Quin найменшу молекулярну рефракцію, отже, це свідчить, що вони з високою вірогідністю проявлятимуть найслабшу активність, порівнюючи з іншими піддослідними сполуками.

Було продемонстровано, що який QSAR метод дозволяє передбачити активність ще не синтезованих молекул, і, незважаючи на те, що фізіологічне середовище організму - це неймовірно складна модель, аналіз каркасу молекули є доведеним підходом дослідження для інтерпретації математичних результатів для раціоналізації дизайну нових ліків.

Список літературних джерел:

1. Al-kaf, Ali, editor. Quinazolinone and Quinazoline Derivatives. IntechOpen. 2020. Режим доступу: <https://doi.org/10.5772/intechopen.85315>.
2. Daina, A., Michielin, O. & Zoete, V. SwissADME: a free web tool to evaluate pharmacokinetics, drug-likeness and medicinal chemistry friendliness of small molecules. Sci Rep. 2017. 7 (42717). Режим доступу: <https://doi.org/10.1038/srep42717>.
3. Thomas G.. Fundamentals of Medicinal Chemistry. Wiley-Blackwell. 2003 №1.
4. Karan R, Agarwal P, Sinha M, Mahato N. Recent Advances on Quinazoline Derivatives: A Potential Bioactive Scaffold in Medicinal Chemistry.

ChemEngineering. 2021; 5(4):73. Режим доступу:
<https://doi.org/10.3390/chemengineering5040073>.

5. Ribaud G, Bortoli M, Pavan C, Zagotto G, Orian L. Antioxidant Potential of Psychotropic Drugs: From Clinical Evidence to In Vitro and In Vivo Assessment and toward a New Challenge for in Silico Molecular Design. Antioxidants. 2020. 9(8):714. Режим доступу: <https://doi.org/10.3390/antiox9080714>.

Секція 4. Управлінські, економічні та організаційні аспекти охорони здоров'я.

КРИТЕРІЇ ВІДБОРУ МЕДИЧНИХ ТЕХНОЛОГІЙ ДЛЯ ГОСПІТАЛЬНОЇ ОЦІНКИ МЕДИЧНИХ ТЕХНОЛОГІЙ

Філінюк О.М., Косяченко К.Л., Бабенко М.М.

Національний медичний університет імені О.О. Богомольця, Київ, Україна

ДП «Державний експертний центр» МОЗ України

elena.filiniuk@nmu.com.ua

Вступ. За визначенням Європейського проекту з госпітальної оцінки медичних технологій AdHорНТА, госпітальна оцінка медичних технологій (ОМТ) означає виконання завдань ОМТ, пристосованих до контексту лікувального закладу, для прийняття управлінських рішень. Оцінка медичних технологій на рівні закладу охорони здоров'я (ЗОЗ) допомагає керівникам лікувальних закладів раціонально підходити до прийняття рішень стосовно інвестування чи дезінвестування в ту чи іншу медичну технологію.

Заклади охорони здоров'я як правило є вхідною точкою для медичних технологій. Тому необхідно, щоб вони мали можливість оцінити корисність медичних технологій науково-обґрунтованим способом. Нові медичні технології можуть замінити або доповнити існуючі технології, а це означає, що зацікавлені особи, які приймають рішення, повинні знати їх цінність у порівнянні з поточною стандартною практикою в їхньому закладі охорони здоров'я. Крім того, інформація має бути отримана вчасно, коли в ЗОЗ приймаються рішення щодо