

НАПРЯМЯ 4. СТОМАТОЛОГІЯ ТА ФАРМАЦІЯ. МЕДИЦИНА ТА ГРОМАДСЬКЕ ЗДОРОВ'Я

DOI <https://doi.org/10.36059/978-966-397-522-1-77>

QSAR-АНАЛІЗ В ФАРМАЦІЇ

Анищенко В. О.

здобувач вищої освіти магістерського рівня за спеціальністю

226 – Фармація, промислова фармація

Міжнародний гуманітарний університет

Науковий керівник: Борисюк І. Ю.

доктор фармацевтичних наук, професор,

завідувач кафедри загальної та клінічної фармакології

Міжнародний гуманітарний університет

м. Одеса, Україна

QSAR – Quantitative Structure-Activity Relationship – дієвий інструмент для отримання кількісних оцінок біологічної активності потенційних сполук. Якою є основна ідея даного методу *in silico*? Відомо, що хімічна структура сполуки буде впливати на відповідні фармакологічні властивості. Даний метод моделювання дозволяє встановити математичні залежності між молекулярними дескрипторами і біологічною активністю. Тобто QSAR-аналіз – один із потужних методів, який використовується для передбачення ймовірної біологічної активності хімічних сполук на основі їх хімічної структури. Як застосовувати даний метод саме в фармації? Даний метод в фармації застосовують, по-перше, для проведення скринінгових досліджень нових лікарських засобів, що дозволяє достатньо швидко оцінювати потенційно активні сполуки ще до проведення доклінічних досліджень на лабораторних тваринах й дозволить відібрати сполуки-лідери, які перейдуть на етап доклінічних досліджень на тваринах. По-друге, даний метод знаходить застосування для оптимізації структури сполук, оптимізація полягатиме в зміні функціональних груп для покращення активності, зменшення токсичності, що в майбутньому буде протестовано, наприклад на моделях хронічної токсичності. По-третє, може бути проведена оцінка токсичності та можливої побічної дії, прогноз можливих негативних ефектів. Й ключовим також є скорочення потреби у великій кількості експериментів на тваринах, так як потенційно активні сполуки можуть бути знайдені та відібрані на ранніх етапах.

Основними компонентами безпосередньо QSAR-моделі є молекулярні дескриптори, що представляють собою числові характеристики молекул, такі як ліпофільність, розмір, заряд; також біологічна активність – експериментальні данні, такі як LD₅₀. Наприклад, для того щоб побудувати QSAR-модель для прогнозування протисудомної активності рутину потрібно пройти декілька етапів. Оскільки рутин відомий флавоноїд, щоб оцінити його активність порівняно з іншими аналогічними сполуками й побудувати модель на їх основі. Першим кроком буде проведення збору даних відносно протисудомної активності ED₅₀. Наступним етапом стане підбір подібних флаванойдів – кверцетину, лютеоліну, апігеніну. Далі – розрахунок молекулярних дескрипторів – молекулярна маса, критерії К. Ліпінського, LogP, топологічні індекси (за допомогою програм ChemSketch, ADMETLab). Запропонована схема проведення дослідження дає можливість провести попередню оцінку параметрів. Велика маса і топологічна площа полярної поверхні (TPSA, Topological Polar Surface Area) рутину вказують на низьку проникність через гематоенцефалічний бар'єр, тому ймовірно, що його протисудомна активність буде низькою або непрямою (через зменшення оксидативного стресу) [1, 2].

Відомості з джерел літератури підтверджують, що в дослідях з використання в якості хемоконвульсанту саме пентилентетразол (коразол) внутрішньошлуночкове введення рутину щурам значно збільшувало латентний період до виникнення мінімальних клонічних та ненералізованих тоніко-клонічних судом, а також знижувало смертність (в дозі 25–150 нмоль) [2]. Отже, з прикладу постановки моделювання й опрацювання джерел літератури зрозуміло, що рутин демонструє потенційну протисудомну активність у доклінічних моделях, можливо, через взаємодію з GABA_A рецепторами, антиоксидантні та протизапальні властивості. Однак його ефективність може залежати від дози, способу введення та моделі судом.

Вченими показано, що методи *in silico* відіграють ключову роль у творенні нових лікарських засобів, а також для оптимізації існуючих медикаментів та сполук-лідерів, що в подальшому будуть використовуватись у доклінічних дослідженнях. Відмічено, що у *in silico* ADME-Tox підходах застосовують саме правило К. Ліпінського, проникність гематоенцефалічного бар'єру, наприклад, для нейротропних лікарських засобів. Даний підхід є надзвичайно інформативним оскільки вирішує фармакокінетичні та токсикологічні питання стосовно участі ліків в організмі. Отже, до методів *in silico* відносять молекулярний докінг, метод побудови гомологічних моделей, зворотній докінг, віртуальний скринінг, використання електронних баз даних хімічних сполук та QSAR-моделі [4].

Література:

1. The advancement of multidimensional QSAR for novel drug discovery – where are we headed? / Tao Wang, Xin-song Yuan, Mian-Bin Wu [et al]. *Expert Opinion on Drug Discovery*. 2017. Vol. 12, № 8. P. 769–784.
2. QSAR Modeling: Where Have You Been? Where Are You Going To? / A. Cherkasov, E. Muratov, D. Fourches [et al]. *J. Med. Chemistry*. 2014. V. 57. P. 4977–5010.
3. Schwann Shariati Rad, Marjan Nassiri, Farzaneh Zamansoltani. Anticonvulsive effects of rutin in a rat model of absence seizure: a novel compound to treat seizure. *Annals of General Psychiatry*. S219. 2008. doi: 10.1186/1744-859X-7-S1-S219
4. Чекман І. С., Небесна Т. Ю., Симонов П. В. In silico: новий напрям у розробці фармакологічних та фармацевтичних властивостей лікарських засобів. *Клінічна фармація*. 2012. Т. 16. № 2. С. 4–14.

DOI <https://doi.org/10.36059/978-966-397-522-1-78>

КЛІНІЧНИЙ ВИПАДОК ЧАСТКОВОГО СИНДРОМУ ДІ ДЖОРДЖИ У ДИТИНИ 14 РОКІВ

Бутченко В. М.

здобувач вищої освіти другого (магістрського рівня)
за спеціальністю 222 – Медицина
Міжнародний гуманітарний університет

Мітрофанова К. М.

здобувач вищої освіти другого (магістрського рівня)
за спеціальністю 222 – Медицина
Міжнародний гуманітарний університет
Науковий керівник: **Врублевська С. В.**
кандидат медичних наук, доцент,
доцент кафедри внутрішніх хвороб
Міжнародний гуманітарний університет
м. Одеса, Україна

Синдром Ді Джорджі (22q11.2 делеційний синдром) – це рідкісне генетичне захворювання, спричинене мікрodelецією ділянки хромосоми 22q11.2. Воно характеризується порушенням розвитку третьої та четвертої зябрових дуг, що призводить до різноманітної клінічної картини [1–5].