

**МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
НАЦІОНАЛЬНИЙ ФАРМАЦЕВТИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ
КАФЕДРА НОРМАЛЬНОЇ ТА ПАТОЛОГІЧНОЇ ФІЗІОЛОГІЇ**



**IV науково-практична конференція
студентів та молодих вчених з міжнародною участю**

**«ВІД ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЇ ТА КЛІНІЧНОЇ ПАТОФІЗІОЛОГІЇ
ДО ДОСЯГНЕНЬ СУЧАСНОЇ МЕДИЦИНИ І ФАРМАЦІЇ»**

**19 травня 2022 р.
ХАРКІВ – Україна**

**MINISTRY OF HEALTH OF UKRAINE
NATIONAL UNIVERSITY OF PHARMACY
DEPARTMENT OF PHYSIOLOGY AND PATHOLOGICAL PHYSIOLOGY**



**IV scientific and practical conference
of students and young scientists with international participation**

**«FROM EXPERIMENTAL AND CLINICAL PATHOPHYSIOLOGY TO THE
ACHIEVEMENTS OF MODERN MEDICINE AND PHARMACY»**

**May 19, 2022
KHARKIV – Ukraine**

УДК 615.1:616 (043.2)

Редакційна колегія: Заслужений діяч науки і техніки України, проф. Котвіцька А. А., проф. Владимірова І. М., проф. Кононенко Н. М.

Укладачі: проф. Рибак В. А., доц. Остапєць М. О., Волохов І. В.

Посвідчення Державної наукової установи «Український інститут науково-технічної експертизи та інформації» № 583 від 02.08.2021 р.

Від експериментальної та клінічної патофізіології до досягнень сучасної медицини і фармації : тези доповідей IV науково-практичної конференції студентів та молодих вчених з міжнародною участю (19 травня 2022 р.). – Х. : Вид-во НФаУ, 2022. – 370 с.

Збірник містить матеріали IV науково-практичної конференції студентів та молодих вчених з міжнародною участю «Від експериментальної та клінічної патофізіології до досягнень сучасної медицини і фармації». В матеріалах конференції розглянуто сучасні проблеми медицини і фармації: молекулярні основи патології, клітинні та гуморальні механізми розвитку захворювань; роль генетичних факторів у патогенезі захворювань; механізми розвитку патологічних процесів і хвороб; вікова патофізіологія; проблемні аспекти хвороб цивілізації; клінічна патофізіологія; питання викладання патофізіології; експериментальна терапія найбільш поширених захворювань; фармакологічна корекція патологічних процесів; проблеми та перспективи створення лікарських препаратів різної спрямованості дії (лікувально-косметичних, гомеопатичних, ветеринарних, екстемпоральних); оптимізація технологічних процесів створення лікарських препаратів; інформаційні технології і автоматизація наукових досліджень з розробки лікарських засобів; створення нутрицевтичних засобів та виробів медичного призначення; організаційно-економічні аспекти діяльності фармацевтичних підприємств у сучасних умовах; маркетингові дослідження сучасного фармацевтичного ринку; нанотехнології у фармації; біоінформатика у фармації; прогнозування біологічної активності сполук; глобальні проблеми громадського здоров'я.

Для широкого кола наукових і практичних працівників медицини та фармації.

UDC 615.1:616 (043.2)

Editorial board: Honored worker of science and technology of Ukraine, prof. Kotvitska A. A., prof. Vladimirova I. M., prof. Kononenko N. M.

Compilers: prof. Rybak V. A., ass. prof. Ostapets M. O., Volokhov I. V.

Certificate of the State scientific organization «Ukrainian Institute of Scientific and Technical Expertise and Information» № 583 dated 02.08.2021.

From experimental and clinical pathophysiology to the achievements of modern medicine and pharmacy : collected papers of IVth scientific and practical conference of students and young scientists with international participation (May 19, 2022). – Kh. : NUPh, 2022. – 370 p.

Collected papers includes the materials of IV scientific and practical internet-conference with international participation «Mechanisms of pathological processes development and diseases, their pharmacological correction». The modern problems of pathophysiology were considered the materials of the Conference: molecular basis of pathology, cellular and humoral mechanisms of disease development; role of genetic factors in the pathogenesis of diseases; mechanisms of pathological processes and diseases development; age-related pathophysiology; problematic aspects of the diseases of civilization; clinical pathophysiology; issues of pathophysiology teaching; experimental therapy of the most common diseases; pharmacological correction of pathological processes; problems and prospects for the creation of drugs of various kinds of action (medical and cosmetic, homeopathic, veterinary, and extemporary preparation); optimization of technological processes for the drugs creation; information technology and automation of scientific research on drug create; creation of nutraceutical drugs and medical products; organizational and economic aspects of pharmaceutical enterprises in modern conditions; marketing research of the modern pharmaceutical market; nanotechnology in pharmacy; bioinformatics in pharmacy; prediction of biological activity of compounds; global public health issues.

For a wide audience of scientific and practitioners of medicine and pharmacy.

UDC 615.1:616 (043.2)

© NUPh, 2022

ПОРІВНЯЛЬНИЙ АНАЛІЗ ПОКАЗНИКІВ ПРОНИКНЕННЯ РЕЧОВИН ЧЕРЕЗ ГЕМАТОЕНЦЕФАЛІЧНИЙ БАР'ЄР

Косінська Г. П.^[a,б], Огніченко Л. М.^[б], Артеменко А. Г.^[б], Кузьмін В. Є.^[б]

[a] Одеський національний медичний університет,

м. Одеса, Україна,

[б] Фізико-хімічний інститут ім. О. В. Богатського НАН України,

м. Одеса, Україна,

nikang@ukr.net; theorchem@gmail.com

Вступ: Одним з важливих тканинних бар'єрів є гематоенцефалічний бар'єр (ГЕБ), вивчення проникності через який необхідно як для створення нових лікарських засобів, для яких центральна нервова система (ЦНС) є біомішенню, так і для розробки ефективних шляхів терапії захворювань головного мозку (хвороби Паркінсона, Альцгеймера, інсульту, раку мозку та ін.). Завдяки складній структурі ГЕБ має низьку і виборчу проникність, але, незважаючи на це, все ж існує безліч механізмів проникнення в тканини мозку як гідрофільних, так і ліпофільних речовин. Специфічність ГЕБ з фізіологічної точки зору являє собою надійний захист для тканин мозку, але в клінічному плані така вибірковість знижує ефективність проведеної медикаментозної терапії при різних захворюваннях ЦНС. Можливість прогнозування параметрів проникнення речовин через ГЕБ може суттєво раціоналізувати пошук специфічних лікарських засобів. Для вирішення таких завдань методи *in silico*, зокрема QSAR/QSPR є найбільш прийнятними.

Мета: провести аналіз взаємозв'язку між різними параметрами проникнення різноманітних органічних сполук через гематоенцефалічний бар'єр, а також провести оцінку впливу ліпофільності та водної розчинності на проникнення речовин через ГЕБ.

Матеріали та методи: Об'єктом дослідження була база даних з 614 різноманітних органічних сполук, серед яких переважна частина це потенційні і відомі лікарські препарати. База даних містить інформацію щодо таких показників проникнення через ГЕБ, як: 1). LogBB (blood-brain, $\log(\text{Смозок/Скров})$) – логарифм відношення концентрації речовини, що досліджується, у головному мозку і плазмі крові при досягненні системою стаціонарного стану; 2). LogPS – логарифм добутку проникності і площі поверхні обміну, що є мірою переносу сполуки з крові у мозок та відображує ступінь проникнення речовини у мозок без відносного зв'язування з білками; 3). $\text{LogP}_0^{\text{РАМРА-ГЕБ}}$ – логарифм пасивної проникності, отриманий за допомогою методу РАМРА (Parallel Artificial Membrane Permeability Assay), в основі якого лежить використання штучних небіологічних мембран. Проте не для всіх 614 сполук присутня експериментальна інформація щодо деяких показників проникнення ГЕБ. Для розрахунку показників проникнення було використано експертну систему «AcrossBB», що сформована на основі 2D QSPR моделей, отриманих за допомогою статистичного методу випадкового лісу (Random Forest) при аналізі зв'язку «структура-властивість» для наступних показників: LogBB (324 сполук), LogPS (177 сполук), $\text{LogP}_0^{\text{РАМРА-ГЕБ}}$ (106 сполук).

Інформацію щодо вибірки досліджуваних сполук і експертної системи для розрахунку параметрів проникнення через ГЕБ викладено на сайті <http://surl.li/bxwng>.

Результати та їх обговорення: Безпосереднє порівняння експериментальних даних для всіх можливих пар параметрів проникнення через ГЕБ показало наступні результати: для пари $\text{LogBB} - \text{LogPS}$ кількість загальних сполук (Q) дорівнює 47, коефіцієнт кореляції (R) дорівнює 0.65; для пари $\text{LogBB} - \text{LogP}_0^{\text{PAMPA-BBB}}$ $Q=39$, $R=0.46$; для пари $\text{LogPS} - \text{LogP}_0^{\text{PAMPA-BBB}}$ $Q=79$, $R=0.63$.

Відсутність тісного зв'язку між параметрами проникнення через ГЕБ свідчить про деякі особливості взаємодії молекул з ГЕБ, що характеризуються кожним з розглянутих параметрів.

Для отримання більш «опуклої» картини досліджуваних взаємодій був використаний увесь об'єм розрахункової інформації (дані щодо 614 сполук) з QSAR моделей для аналізу різних чинників, що визначають проникнення молекул через ГЕБ. При парному порівнянні показників проникнення ГЕБ спостерігаються загальні тенденції зміни (симбатність). Для пари $\text{LogBB} - \text{LogPS}$ коефіцієнт кореляції R дорівнює 0.68; для пари $\text{LogBB} - \text{LogP}_0^{\text{PAMPA-ГЕБ}}$ $R=0.71$; для пари $\text{LogPS} - \text{LogP}_0^{\text{PAMPA-ГЕБ}}$ $R=0.74$.

Вочевидь, два таких протилежних фактора, як ліпофільність молекул (неполярний фактор) і розчинність їх у воді (полярний фактор + водневі зв'язки), будуть в значній ступені визначати проникнення сполук через ГЕБ. В даній роботі ми скористалися розробленою раніше експертною системою «LipSol» для прогнозування ліпофільності органічних речовин (LogP) і їх водної розчинності (LogSw) («LipSol» викладено на сайті <http://surl.li/bxwni>) і розраховували ці показники для всіх 614 молекул бази даних. Узагальнюючи аналіз залежностей $\text{LogBB} = f(\text{LogP}, \text{LogSw})$, $\text{LogPS} = f(\text{LogP}, \text{LogSw})$, $\text{LogP}_0^{\text{PAMPA-ГЕБ}} = f(\text{LogP}, \text{LogSw})$, можна зробити висновок, що для сполук з високою проникаючою здатністю через ГЕБ співвідношення між ліпофільністю і водною розчинністю повинні бути приблизно такі: $3 \leq \text{LogP} \leq 6$; $-5 \leq \text{LogSw} \leq -1$. Сполуки з максимальною проникаючою здатністю через ГЕБ мають $\text{LogP} \approx 5$; $\text{LogSw} \approx -5$.

Проаналізовано подібність/ відмінність між показниками проникнення ГЕБ і характеристиками ліпофільності і водної розчинності для усіх 614 сполук бази даних. Показником відмінності («відстань») є величина $d_{xy} = 1 - r_{xy}$, де r_{xy} – коефіцієнт парної кореляції. Якщо дві характеристики x і y еквівалентні, то $r_{xy} = 1$, а $d_{xy} = 0$, якщо вони максимально відрізняються, то $r_{xy} = -1$, а $d_{xy} = 2$.

Аналіз відстаней d_{xy} показав, що відмінності між усіма трьома показниками проникнення речовин через ГЕБ приблизно однакові. Ліпофільність, в середньому, більше впливає на ці показники, ніж розчинність в воді, особливо у випадку PAMPA.

Висновки: В наслідок зіставлення двох протилежних факторів, що впливають на проникнення через гематоенцефалічний бар'єр – ліпофільності молекул та їх водної розчинності з показниками LogBB , LogPS , $\text{LogP}_0^{\text{PAMPA-ГЕБ}}$ для 614 сполук бази даних вдалося визначити, що для сполук з високою

проникаючою здатністю співвідношення між ліпофільністю і водною розчинністю повинні бути приблизно такі: $3 \leq \text{LogP} \leq 6$; $-5 \leq \text{LogSw} \leq -1$. Показано, що інформація щодо розчинності сполук у воді та їх ліпофільності може використовуватися для попередньої, приблизної оцінки проникнення речовин через гематоенцефалічний бар'єр.

Ключові слова: Гематоенцефалічний бар'єр (ГЕБ), LogBB, LogPS, RAMPA, ліпофільність, розчинність.

Іонов І.А., Лунькова О.Є., Катеринич О.О., Гавилей О.В. Особливості розвитку гіпервітамінозу А у курей	170
Каверінська А.І., Прокопюк В.Ю. Використання та удосконалення органотипового культивування як перспективного об'єкта для дослідження лікарських препаратів	173
Калачинська М.М., Сергійчук Н.М., Бондаренко Л.Б. Зміни пулу вільних амінокислот сироватки у дітей з гострим лейкозом	175
Кіруша І.С., Івашута І.М., Макаренко В.І. Експериментальне дослідження метеопатичних реакцій у хворих кардіологічного профілю.....	177
Кметь О.Г. Вплив карбацетама на протеоліз/фібриноліз гіпокампа щурів із нейродегенерацією індукованою цукровим діабетом 2 типу	179
Кметь Т.І., Тимкул Д.М. Вплив двобічної каротидної ішемії-реперфузії на площу нейроцитів різних часток півкуль головного мозку на тлі експериментального цукрового діабету в самців-щурів	181
Кобзар Д.С., Ворона Д.А., Тесленко Г.О., Єлєцький М.С., Летяго Г.В. Патогенетична модель розвитку остеоартриту у підлітків	183
Кобилінська Я.С., Левчук І.П., Калейнікова О.М., Виноградова-Анік О.О., Тарасова К.В., Лагодич Т.С., Карвацький І.М., Блашків Т.В. Вплив введення нанокомпозитів золота на функціонування клітин сім'яників за умов експериментальної гіперглікемії	185
Коваленко І.О., Ковалевська І.В. Обґрунтування доцільності використання екстракту кипрію при розробці лікарського засобу антиоксидантної дії	189
Ковальчук П.С., Смовж П.В. Біочорнила – застосування та способи отримання.....	190
Косінська Г.П., Огніченко Л.М., Артеменко А.Г., Кузьмін В.Є. Порівняльний аналіз показників проникнення речовин через гематоенцефалічний бар'єр.....	194
Кононенко Н.М., Реньова І.М. Вивчення протизапальної активності супозиторіїв на основі діосміну на моделі зимозанового набряку у щурів	197
Кононенко Н.М., Танська М.С. Вивчення ліпотропної активності фітокомпозиції на основі сухого екстракту з листя журавлини та амінокислот на моделі інсулінорезистентності у щурів	199
Кострубов О.О., Ткачова О.В. Аналіз обсягів споживання пероральних гіпоглікемічних засобів на фармацевтичному ринку України	202
Красільнікова О.А., Кравченко Г.Б. Вивчення антиоксидантної та гепатопротекторної активності екстракту з листя мучниці звичайної	203
Крат Ю.О., Темірова О.А., Хайтович М.В. Роль фармацевтичної опіки у профілактиці та лікуванні вугрової хвороби	205
Кривов'яз О.В., Томашевська Ю.О., Коваль В.М., Гуцол В.В. Обґрунтування складу лікарського засобу для лікування запальних захворювань рухового апарату рослинного походження	207
Криклива І.О., Лахбаб Елхабіб. Аналіз ринку препаратів які застосовуються для лікування епілепсії	209