

**МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ  
ВИЩИЙ ДЕРЖАВНИЙ НАВЧАЛЬНИЙ ЗАКЛАД УКРАЇНИ  
«БУКОВИНСЬКИЙ ДЕРЖАВНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ»**



## **МАТЕРІАЛИ**

**100 – ї**

**підсумкової наукової конференції**

**професорсько-викладацького персоналу**

**Вищого державного навчального закладу України**

**«БУКОВИНСЬКИЙ ДЕРЖАВНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ»**

**11, 13, 18 лютого 2019 року**

**(присвячена 75 - річчю БДМУ)**

**Чернівці – 2019**

УДК 001:378.12(477.85)

ББК 72:74.58

М 34

Матеріали 100 – ї підсумкової наукової конференції професорсько-викладацького персоналу вищого державного навчального закладу України «Буковинський державний медичний університет», присвяченої 75-річчю БДМУ (м. Чернівці, 11, 13, 18 лютого 2019 р.) – Чернівці: Медуніверситет, 2019. – 544 с. іл.

ББК 72:74.58

У збірнику представлені матеріали 100 – ї підсумкової наукової конференції професорсько-викладацького персоналу вищого державного навчального закладу України «Буковинський державний медичний університет», присвяченої 75-річчю БДМУ (м.Чернівці, 11, 13, 18 лютого 2019 р.) із стилістикою та орфографією у авторській редакції. Публікації присвячені актуальним проблемам фундаментальної, теоретичної та клінічної медицини.

Загальна редакція: професор Бойчук Т.М., професор Івашук О.І., доцент Безрук В.В.

Наукові рецензенти:

професор Братенко М.К.

професор Булик Р.Є.

професор Гринчук Ф.В.

професор Давиденко І.С.

професор Дейнека С.Є.

професор Денисенко О.І.

професор Заморський І.І.

професор Колоскова О.К.

професор Коновчук В.М.

професор Пенішкевич Я.І.

професор Сидорчук Л.П.

професор Слободян О.М.

професор Ткачук С.С.

професор Тодоріко Л.Д.

професор Юзько О.М.

д.мед.н. Годованець О.І.

ISBN 978-966-697-543-3

© Буковинський державний медичний  
університет, 2019



Досліди засвідчили, що у всі пори року іоновидільна функція нирок має добові ритми, архітектоніка яких має виражені сезонні відмінності. Видалення шишкоподібної залози змінює характер ритмів.

У весняний період у епіфізектомованих щурів майже вдвічі знижувався діурез за рахунок збільшення процесів реабсорбції, зростала екскреція калію. В літній період видалення епіфіза супроводжувалось зменшенням акрофази екскреції електролітів на нічний період та зменшенням амплітуди коливань. В осінній період збільшувався діурез, а в структурі добового ритму екскреції натрію та калію зміщувалася акрофаза та зростала амплітуда добових коливань. Взимку видалення епіфіза спричиняло помірне зменшення параметрів і зменшенням акрофази на першу половину дня.

Вивчення добових ритмів іоновидільної функції нирок в різні пори року (весна, літо, осінь і зима), показало, що їх хроноструктура залежить не тільки від віку тварин, але й від того, в яку пору року проводились експерименти, що свідчило про наявність не тільки добових, але й сезонних ритмів функції нирок. Після видалення шишкоподібної залози, проведеної в різні сезони року, реєструвалися зміни у розташуванні акрофаз, зменшувались, або збільшувались амплітуди і середні значення показників, що можливо засвідчує про неоднакову функціональну активність шишкоподібної залози впродовж року. Найбільший десинхроноз діурезу, процесів фільтрації і реабсорбції встановлений після видалення шишкоподібної залози у весняно-літній період, який характеризується довгою тривалістю світлового періоду. В цей час в епіфізі синтезується менше мелатоніну, що підсилюється видаленням пінеальної залози.

На основі одержаних результатів можна стверджувати, що хроноструктура добових ритмів іоновидільної функції нирок має виражені сезонні відмінності, що очевидно пов'язано з особливостями сезонної регуляції впливу шишкоподібної залози на функції нирок.

## СЕКЦІЯ 5

### АКТУАЛЬНІ ПИТАННЯ БІОЛОГІЧНОЇ ТА ФАРМАЦЕВТИЧНОЇ ХІМІЇ

**Братенко М.К., Черноус В.О., Грозав А.М.**

#### **ОРГАНІЧНИЙ СИНТЕЗ: ПЕРСПЕКТИВИ РОЗВИТКУ ТА ЗАСТОСУВАННЯ У СТВОРЕННІ НОВИХ ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ**

*Кафедра медичної та фармацевтичної хімії*

*Вищий державний навчальний заклад України*

*«Буковинський державний медичний університет»*

Органічний синтез на сьогодні залишається одним із пріоритетних напрямків розвитку сучасної органічної та фармацевтичної хімії. Його інтеграція з комп'ютерними технологіями, фармацією та медициною відкриває нові можливості для створення і аналізу бібліотек біологічно активних сполук і забезпечує значно більшу ефективність та результативність пошуку нових лікарських препаратів.

Започатковані ще у 60-х роках минулого століття на кафедрі хімії Чернівецького медичного інституту роботи по спрямованому синтезу фізіологічно активних речовин, результатом яких стало отримання відомого препарату "Етоній" продовжуються і сьогодні.

Завдяки співпраці з міжнародними дослідницькими інститутами, академічними науковими установами НАН України та участі у комплексних НДР університету науковців кафедри медичної та фармацевтичної хімії БДМУ було досягнуто високих результатів у області органічного синтезу біологічно активних сполук. Співробітниками кафедри розроблено ефективні підходи до синтезу біологічно активних сполук на основі похідних піразольного та імідазольного ряду, функціоналізованих зручними для модифікації альдегідною, гідроксиметильною, карбоксильною групами та деякими їх похідними. Такий підхід дозволяє отримати ряди структурно близьких похідних азолів із прогнозованими фармакологічними властивостями.



На даний час синтезовано більше 2000 сполук з вираженою біологічною активністю, серед яких знайдено речовини з антиоксидантною, антибактеріальною, протитуберкульозною, протипухлинною та гіпоглікемічною активністю.

Дослідження в області створення нових синтетичних антиоксидантів привело до синтезу класу похідних імідазол-4-ілтіооцтової кислоти з вираженою антиоксидантною активністю. Отримані в експериментах *in vitro* результати засвідчили, що досліджуваний клас сполук виявляє виражену антиоксидантну активність в діапазоні концентрацій  $10^{-1}$ - $10^{-3}$  моль/л, а деякі з них є більш ефективними, ніж препарат порівняння тіотриазолін. Підтвердженням посилення АОА похідних імідазол-4-тіооцтових кислот є зростання максимального ступеня гальмування швидкості  $Fe^{2+}$ -аскорбат-ініційованого вільно-радикального окиснення ліпідів печінки щурів *in vitro* до 83.80 %, що на 24.5 % перевищує такий самий показник тіотриазоліну. З усього масиву досліджених об'єктів для вивчення антиоксидантних властивостей в умовах *in vivo* нами відібрано сполуку, яка в діапазоні, концентрацій  $10^{-1}$ - $10^{-3}$  моль/л виявила найкращі показники. Результати дослідження антиоксидантної активності сполуки, проведеного в умовах експерименту *in vivo* на групі з 24 щурів при експериментальному токсичному гепатиті повністю підтвердили показники, отримані в експерименті *in vitro*, що свідчить про потенційну активність всієї серії досліджуваних сполук.

Співробітництво кафедри медичної та фармацевтичної хімії з кафедрою фтизіатрії та пульмонології Буковинського державного медичного університету та Інститутом органічної хімії НАН України стало прикладом ефективного використання наукового потенціалу співробітників університету для досягнення вагомих результатів у області створення нових лікарських препаратів. У рамках спільної роботи проведено спрямований синтез трьох типів похідних імідазолу серед яких знайдено сполуки з високою протитуберкульозною активністю проти антибіотикорезистентних штамів палички Коха. Встановлено, що в концентрації 0.05 мкг/мл досліджувані сполук виявляють в 1,5 рази вищу інгібуючу активність по відношенню до штамів *M. tuberculosis*, ніж протитуберкульозний препарат першого ряду ізоніазид при значно нижчій гострій токсичності ( $LD_{50} > 1500$  мг/кг), що дозволяє зробити висновок про перспективність подальшого поглибленого вивчення речовин цього класу з метою пошуку серед них сполук-лідерів для створення високоефективних протитуберкульозних препаратів.

В рамках спільного з кафедрою мікробіології та вірусології проекту досліджень із пошуку нових антисептиків в ряду функціоналізованих азолів розроблено стратегію синтезу сполук з високою бактерицидною та протигрибковою активністю. Застосування такого підходу дозволило прогнозувати посилення активності проти штамів певного типу. Зокрема встановлено що введення в структуру ряду похідних імідазолу гідразонного та тіосемикарбазонного фрагменту приводить до збільшення протимікробної активності проти *Staphylococcus aureus* в діапазоні концентрацій 0.98 - 7.8 мкг/мл та проти *Escherichia coli* в діапазоні концентрацій 3.9-15.625 мкг/мл. Важливим є той факт, що протигрибкова активність зазначених сполук відносно *Candida albicans* є більш вираженою і коливається в діапазоні концентрацій 0.245-3.9 мкг/мл.

Дослідження відібраних в результаті комп'ютерного скринінгу сполук, проведені спільно з Інститутом раку (США) виявили кілька класів похідних імідазолу та піразолу з вираженою протираковою активністю. Найкращі результати були зафіксовані при тестуванні нітрилу імідазол-5-карбонової кислоти, який інгібує ріст клітин раку легень (11.83 %), раку крові (22.18 %), раку простати (47.94 %), та раку шкіри (30.48 %).

Зважаючи на високу ефективність гетероциклічних сполук при лікуванні діабету, співробітниками кафедри синтезовано ряд гібридних структур, які містять тіазолідонові фрагменти з метою пошуку серед них препаратів з низькою токсичністю та високою гіпоглікемічною активністю. Остання вивчалась на трьох типах 5-карбофункціоналізованих імідазолів, які є найближчими аналогами піоглітазону і згідно з результатами комп'ютерного скринінгу показали найбільшу ймовірну активність цього типу. Дослідження гіпоглікемічної





дії  $\{5-[(1,3\text{-тіазолідин-5-ілден)метил}]імідазол-4-іл\}$ тіооцтових кислот проводили в експерименті *in vivo*. Отримані експериментальні дані показують, що останні знижують концентрацію глюкози в крові мишей, причому їх ефективність більша за піоглітазон в тих самих концентраціях. В ряду досліджуваних сполук найбільшу активність виявлено у  $\{(3\text{-метилфеніл})-5-[(4\text{-оксо-}1,3\text{-тіазолідин-5-ілден)-метил}]-1H\text{-імідазол-4-іл}\}$ тіооцтової кислоти. У зв'язку з цим її було обрано для подальших поглиблених досліджень на більшій (10 тварин) кількості об'єктів. Отримані результати, достовірно підтверджують більшу гіпоглікемічну активність сполуки в дозі 1 мг/кг порівняно із піоглітазоном, який вводили в дозах 1 та 10 мг/кг. При цьому для досліджуваних сполук характерне різке зниження концентрації глюкози в крові мишей та пролонгований ефект дії. Зокрема, через 3 год після введення препаратів, рівень глюкози знизився в середньому на 26.3 %, через 5 год. - на 35 % і цей ефект тривав більше 8 год. Отже, за результатами проведених досліджень  $\{5-[(1,3\text{-тіазолідин-5-ілден)метил}]імідазол-4-іл\}$ тіооцтові кислоти є перспективними прототипами для отримання нових високоефективних гіпоглікемічних лікарських засобів.

Іншими об'єктами наших досліджень стали  $5-[(1\text{-арил-4-хлоро-}1H\text{-мідазол-5-іл)метилен}]-1,3\text{-тіазолідин-2,4-діони}$  та їх екзогідровані аналоги –  $5-[(1\text{-арил-4-хлоро-}1H\text{-мідазол-5-іл)метил}]-1,3\text{-тіазолідин-2,4-діони}$ , які містять у своєму складі фрагмент тіазолідону, ідентичний піоглітазону. Експериментальні дані по вивченню гіпоглікемічної дії *in vivo* сполук, проведені на білих мишах, підтвердили, що вони в дозі 100 мг/кг виявляють гіпоглікемічну дію, причому більш ефективно, ніж піоглітазон. Особливістю їх дії є поступове наростання ефекту з досягненням максимуму через 3-5 години. Отже, відсутність кратного зв'язку у сполуках, приводить до зниження гіпоглікемічної дії і навіть зменшує швидкість досягнення ефекту та його тривалість.

За час проведення досліджень науковцями кафедри було опубліковано 150 наукових праць з яких 85 статей у визнаних світовою науковою спільнотою виданнях, 15 патентів та 2 монографія.

**Геруш І.В., Григор'єва Н.П.**  
**ВПЛИВ МЕЛАТОНІНУ НА БІОХІМІЧНІ ПОКАЗНИКИ КРОВІ,  
СТАН ОКСИДАНТНОЇ ТА АНТИОКСИДАНТНОЇ СИСТЕМ  
І ЕНЕРГОЗАБЕЗПЕЧЕННЯ В ТКАНИНАХ ЩУРІВ  
ЗА УМОВ АЛОКСАНОВОГО ЦУКРОВОГО ДІАБЕТУ**

*Кафедра біоорганічної і біологічної хімії та клінічної біохімії  
Вищий державний навчальний заклад України  
«Буковинський державний медичний університет»*

Цукровий діабет (ЦД) є одним з найпоширеніших ендокринних порушень обміну речовин у світі, яке має серйозні медичні наслідки з істотним впливом на якість життя. За даними ВООЗ, за останнє десятиріччя поширеність цукрового діабету зросла в 1,5-2 рази і коливається у середньому від 2 до 4 % від загальної популяції.

Одним із чинників, що відіграють значну роль у розвитку цукрового діабету та його ускладнень, є надмірна активація процесів вільнорадикального окислення. В даний час, коли антиоксиданти знаходяться в центрі уваги, мелатонін є одним з кандидатів для монотерапії або комбінованого лікування вільнорадикальних патологій.

У рамках виконання науково-дослідної роботи «Стресіндуковані морфофункціональні та біохімічні зміни структур хроноперіодичної і гепато-ренальної систем у ссавців», спільно із кафедрою медичної біології та генетики, співробітниками кафедри біоорганічної і біологічної хімії та клінічної біохімії було вивчено вплив мелатоніну на стан оксидантної та антиоксидантної систем та енергозабезпечення в тканинах щурів за умов алоксанового цукрового діабету.

Встановлено, що двотижневе введення мелатоніну в дозі 10 мг/кг діабетичним щурам сприяло зниженню рівня глюкози в крові на 55% у порівнянні із нелікованими тваринами. На фоні істотної гіперглікемії ( $12,6 \pm 1,28$  ммоль/л) концентрація загального білка в крові