

РЕФЕРАТ

на наукову роботу «Нейрохімічні, рецепторні та біотранспортні механізми протиепілептичної дії пропоксазепаму в загальній стратегії розробки новаторського лікарського засобу»

автор: **Валіводзь Ірина Петрівна** – кандидат біологічних наук, молодший науковий співробітник лабораторії молекулярної фармакології та медицини, відділу біомедицини Фізико-хімічного інституту ім. О. В. Богатського НАН України

Епілепсія відноситься до хронічних поліетіологічних захворювань головного мозку, що характеризується повторними випадками, які виникають в результаті надмірних нейронних розрядів і супроводжуються різноманітними клінічними і параклінічними симптомами. В даний час термін протиепілептичні являються синонімом протисудомних (антиконвульсивних) засобів так як всі вони вибірково пригнічують судомні реакції і їх використання визначається головним чином характером пароксизмальних проявів або відповідних їм еквівалентів. Терапія протисудомними препаратами залишається основою лікування хворих на епілепсію, яке передбачає гальмування або значне зменшення кількості нападів. Залежно від клінічних проявів епілепсії призначають різні протиепілептичні препарати (ПЕП). Нерідко для лікування епілепсії раціонально комбіноване використання декількох препаратів (одночасно або послідовно). Сучасні ПЕП при правильному призначенні та застосуванні адекватних дозувань мають мінімальну токсичність, проте необхідно враховувати, що всі антиконвульсанти потенційно токсичні, викликають дозозалежні побічні ефекти та важкі ідіосинкразичні реакції. Окрім того, для епілепсії характерним є фармакорезистентність, до предикторів якої відносять високу частоту нападів, симптоматичну етіологію, специфічні синдроми, а також високу варіабельність дії, залежної від особливостей фармакокінетики препаратів. Тому успіх лікування епілепсії знаходиться на шляху пошуку нових протисудомних засобів, які здійснювали б вплив на різні патогенетичні ланки формування всієї різноманітності судомних станів.

Мета роботи – створення наукових підходів щодо розробки та впровадження в медичну практику новаторського лікарського засобу з протиепілептичними механізмами дії, який відповідає національним та міжнародним стандартам, якості, безпеки та ефективності (повної реєстраційної інформації). Підготувати відповідне досьє на препарат та отримати дозвіл МОЗ України на клінічні дослідження на добровольцях і провести його першу фазу.

Короткий зміст роботи:

У роботі наведено результати фундаментальних та прикладних досліджень новаторського протиепілептичного засобу пропоксазепаму: 7-бром-5 (о-хлорфеніл)-3-пропокси-1,2-дигідро-3Н-1,4-бенздіазепін-2-он.. На моделях індукованих судом визначено величини середніх вагових ефективних доз (ЕД₅₀) пропоксазепаму за антагонізмом з пікротоксином, коразолом, стрихніном, семікарбазідом, бемеградом, 4-амінопіридином та, максимального електрошоку, які свідчать про високу протиепілептичну активність сполуки. На підставі даних кривих «доза-ефект» доведено переважну реалізацію протиепілептичної дії пропоксазепаму за допомогою ГАМК-ергічного механізму. Гліцин - ергічні компоненти, що беруть участь у гальмуванні стрихнінових судом задіяні при введенні пропоксазепаму в дозах, що перевищують ЕД₅₀ і вони є додатковим засобом протисудомного захисту. Використання селективних хемоконвульсантів також дозволяє припустити участь змішаних ГАМК/гліцинових синапсів, внесок яких у сумарний ефект становить 70 %.

З метою уточнення взаємодії пропоксазепаму із ГАМКА-Р проведено вивчення конформації сполуки та можливу тривимірну будову ліганд-зв'язуючого центру рецептора методом докінгу. При візуалізації результатів докінгу помітно, що при взаємодії із залишками фенілаланіну конформери пропоксазепаму групуються таким чином, що основний вплив здійснюється через атом бромю. Навпаки, в більш полярному підцентрі у зв'язуванні беруть участь не тільки залишки фенілаланіну (через атом бромю), але і більш полярні амінокислоти (аспарагін та аргінін).

Отже, методом молекулярного докінгу показано, що на частині ГАМКА-Р існує декілька місць зв'язування пропоксазепаму з енергією утворення комплексів від -78,64 до -85,29 ккал / моль. Найбільший внесок у формуванні зв'язку комплексу здійснюють залишки полярних амінокислот (серин, аспарагін, метионін та аргінін), що створюють полярний підцентр зв'язування). Для окремих конформерів значний внесок мають ароматичні амінокислоти, переважно Phe-31 та Ala-135.

У результаті експериментального дослідження встановлено, що пропоксазепам демонструють виражену протисудомну активність в умовах моделі хронічного епілептогенезу, спровокованого шляхом повторного застосування кіндлінгових впливів коразолу. Антиконвульсантний ефект сполуки спостерігався як на етапі відтворення моделі кіндлінгу, так і на тлі розвинених генералізованих кіндлінгових судом. За результатами дисперсійного аналізу внесок фактору дози пропоксазепаму при виявленні його протисудомної дії на моделі кіндлінг-епілепсії складає від 11,8 % до 51,9 % для доз 0,2-2,0 мг/кг).

Таким чином, проведена робота дозволила визначити фармакологічний профіль пропоксазепаму, як ефективного протисудомного засобу, що впливає на різні патогенетичні ланки формування всієї різноманітності судомних станів у результаті гальмування парціальних, тоніко-клонічних, міоклонічних, абсансних та атоніко-тонічних пароксизмальних нападів специфічного епілептичного синдрому. На підставі отриманих результатів розраховано основні показники (терапевтичний індекс, терапевтична широта, терапевтичний інтервал та фактор надійної безпеки), що характеризують ефективність та безпечність застосування пропоксазепаму. Терапевтичний індекс (ТІ) визначає інтервал між дозами сполуки, що викликають еквівалентний за частотою (відсотковий) ефект. Зазвичай він визначається, як співвідношення середніх ефективних доз, що викликають летальний (LD_{50}) та терапевтичний (ED_{50}) ефекти ($TI = LD_{50}/ED_{50}$), чим більшим він є, тим більша безпечність використання даного препарату.

Терапевтична широта (або терапевтичне «вікно», ТШ) – діапазон доз між мінімальною терапевтичною та мінімальною токсичною дозами. Оскільки точність визначення мінімальної дози залежить від кількості піддослідних суб'єктів, емпіричні величини цих показників замінені розрахунковими, що викликають "граничний" ефект (1 %). $TШ = (TD_1 - ED_1)$. Ця величина характеризує інтервал доз, при застосуванні яких не спостерігатиметься розвиток токсичних ефектів. Він є більш коректним показником безпечності лікарського засобу, що дозволяє враховувати ступінь наростання небажаних ефектів на кривій «доза-ефект». Оскільки його розмірність залежить від дози, його слід використовувати поряд з показником терапевтичного інтервалу (ТІnt), який є кількісною характеристикою впливу сполуки на організм ($TInt = ED_{99} - ED_1$). Чим більший цей показник, тим більш висока доза сполуки потрібна для досягнення бажаного ефекту. Перехрещення цих інтервалів ($TШ \leq TInt$) свідчить про можливість прояву токсичних ефектів сполуки при дозах, що не викликать терапевтичної дії у переважної кількості суб'єктів.

Фактор надійної безпеки (ФНБ) – це співвідношення мінімальної токсичної дози до максимально ефективної ($ФНБ = TD_1/ED_{99}$), яке показує, у скільки разів може бути перевищена терапевтична доза лікарського засобу без ризику розвитку інтоксикації (небажаних ефектів). Так як й терапевтичний індекс, ця величина є безрозмірною то може використовуватись для порівняльної оцінки безпечності різних сполук.

При визначенні LD_{50} сполуки не було досягнуто ефекту летальності у тварин, за нижчу межу, у наших розрахунках було прийнято величину 5000 мг/кг, як та, що була протестована у експерименті. Вона стала базовою для отримання

порівняльної характеристики безпечності сполуки в умовах блокування судом різної етіології. Отримані дані свідчать про найбільшу безпечність використання пропоксазепаму у терапії епілептичного синдрому, що моделюється введенням коразолу (клонічні, тоніко-клонічні та генералізовані судоми), оскільки для даної моделі спостерігається найбільш високе значення всіх індексів безпеки та низьке значення TInt, що підтверджує швидке зростання ефекту від введеної дози. Високі показники TI за тестами антагонізму з тіосемікарбазідом та МЕШ також демонструють високу безпечність використання пропоксазепаму при патологіях ГАМК-дефіциту та первинно-генералізованих судомах (епілептичний статус) і парціальних пароксизмах в умовах використання моделі МЕШ. Втім, при навіть незмінній терапевтичній широті – фактор надійної безпеки є значно зменшеним, тобто 1908 та 851 відповідно. Більш того, у порівнянні з тестом по антагонізму з коразолом по даним показникам не спостерігається значного розвитку ефекту із збільшенням дози (терапевтичний інтервал для тесту антагонізму з коразолом складає 0,33, тоді як для тіосемікарбазиду та МЕШ – 2,6 та 5,7 відповідно). Підвищення ефективної дози пропоксазепаму та TInt вказує на меншу здатність її блокувати пароксизмальні прояви, викликані такими хемоконвульсантами, як стрихнін та 4-амінопіридин. Таким чином, величини ФНБ показали, що застосування пропоксазепаму як протиепілептичного засобу є більш безпечним при тих патологіях, що у більшому ступені відповідають її механізму дії.

Порівняння спектру протисудомної дії пропоксазепаму з більшістю препаратів, що використовуються для пригнічення специфічного епілептичного синдрому показало його перевагу. Тільки для вольпроату, як і пропоксазепаму, характерним є гальмування всієї різноманітності судомних станів. За основною гіпотезою, вальпроат стимулює ГАМК-ергічні механізми за рахунок пригнічення ферменту ГАМК-трансферази, що призводить до збільшення вмісту ГАМК в ЦНС. Крім того, препарат має безпосередній вплив на потенціал-залежні натрієві канали і може впливати на активність мембран, змінюючи провідність для іонів калію.

Враховуючи той факт, що пропоксазепам відноситься до похідних 1,4-бензодіазепіну необхідним є порівняння зазначених показників із препаратами цієї групи. Так діазепам має наступне співвідношення тестів МЕШ/Коразол у мишей, мг/кг (3,5/0,52); клоназепам (7,5/0,06); нітразепам (4,5/0,27); фенобарбітал, (21,8/13,2). Деякі антиконвульсанти (фенітоїн, карбамазепін) не впливають на судоми, викликані коразолом, але є активними по відношенню до МЕШ (9,5 та 8,8 відповідно). Що стосується значної різниці у співвідношеннях показників МЕШ/Коразол споріднених

сполук (1,4-бензодіазепінів), що мають аналогічні механізми дії то їх поясненням можуть бути дані щодо структури ГАМКА-Р, для якого ефект коразола часто характеризується, як «неконкурентний» по відношенню до протисудомних похідних 1,4-бензодіазепіну. Зазначимо, що частина ГАМКА-Р представлена низкою підтипів, що відповідають за судомну дію хемоконвульсантів. Більш того, кожен бензодіазепін надає перевагу певному підтипу рецепторів. Так діазепам, клоназепам і нітразепам відносяться до високоафіних сполук $\alpha 2$ та $\alpha 3$ рецепторів.

Медикаментозне лікування епілепсії має враховувати не тільки механізми дії ПЕП, але і їх фармакокінетику, та лікарську взаємодію, які визначають можливість розвитку гострих та хронічних побічних ефектів.

Для оцінки фармакокінетичних параметрів пропоксазепаму було синтезовано його ^{14}C -аналог, за допомогою якого було визначено всмоктування (шлунково-кишковий тракт – кров – органи/тканини) в організмі експериментальних тварин. Евакуація препарату зі шлунка (інтрагастральне введення, 10 мг/кг) є двофазним процесом (перша фаза з $k_{el} = 0,68 \text{ год}^{-1}$, друга з $k_{el} = 0,0094 \text{ год}^{-1}$). Загальна кількість дози, що всмокталася протягом часу експерименту становила близько 80%, а константа абсорбції $0,371 \pm 0,098 \text{ год}^{-1}$. Близькі значення об'ємів розподілу (743 ± 195 та 1090 ± 421 г/кг для крові та мозку відповідно) дають змогу припустити інтенсивність процесів масообміну. Аналітичними методами встановлено структури метаболітів пропоксазепаму та їх кількісне співвідношення. Не знайдено реакційнодатних метаболітів, які можуть викликати токсичність і канцерогенез.

Практична значимість

Отримані результати дозволили розширити показання пропоксазепаму, оскільки для більшості невропатій характерним є спонтанна пароксизмальна біль, яка, нагадує епілепсію, що привило навіть до терміну "Епілептиформна невралгія". Більш того, наявність протисудомної дії сполуки є предиктором анальгетичної її дії відносно нейропатичного болю. Найбільш ефективними препаратами для лікування нейропатичного болю є прегабалін та габапентин, які створювалися як антиепілептичні засоби. Тому в інституті було проведено дослідження анальгетичної дії пропоксазепаму і виявилось, що препарат одночасно гальмує гострий і хронічний біль та має протизапальну дію. Було створено необхідну документацію (досьє на препарат), що дало змогу отримати дозвіл МОЗ України (наказ від 23 лютого 2021 р. № 310) на проведення 1-ї фази клінічних випробувань. З цією метою клінічній базі передано необхідну кількість таблеток під шифром 007 у дозах 1; 2 і 5 мг (фото), створених ТДВ «Інтерхім». Біоаналітична лабораторія отримала

потрібну кількість субстанції та її похідної, що вміщує дейтерій для внутрішнього стандарту в аналітичних дослідженнях фармакокінетики у людей (добровольців).



Наявність лікарської форми (таблеток) дозволило сумісно з Національним фармацевтичним університетом (Харків) провести одноцентрове відкрите клінічне дослідження задля оцінки безпеки та фармакокінетичних профілів пропоксазепаму у 12 здорових учасників чоловічої статі віком 18–50 років. В дослідженні використано таблетки пропоксазепаму по 5 мг ТДВ «Інтерхім» (партія № 600719, термін придатності: 02.2022), які приймали волонтери одноразово натщесерце за 30 хв до сніданку, запиваючи водою вводили (200 мл). Некомпартментний аналіз фармакокінетичних даних проводили за допомогою пакету Phoenix WinNonLin (Certara Inc., Нью-Джерсі, США). Були оцінені такі фармакокінетичні параметри: максимальна спостережувана концентрація в плазмі (C_{max}), час до C_{max} (T_{max}), площа під кривою концентрації в плазмі від часу час 0 до останньої вимірної концентрації (AUC_{0-8}) і від часу 0 до нескінченності часу (AUC_{inf}), оцінений за допомогою трапецієподібного методу лінійного вгору-вниз, видиме кінцеве усунення константа швидкості (k_e), визначена шляхом лінійної регресії кінцевих точок логарифмічної лінійної кривої концентрація-час, і уявний кінцевий період. Як показали дослідження препарат добре переносився, і після одноразового введення дози 5 мг не повідомлялося про серйозні побічні ефекти.

Профіль концентрації пропоксазепаму в сироватці крові в залежності від часу після перорального прийому становив максимум 3,5–4 год з експоненціальним зниженням концентрації (кінетика першого порядку).

Максимальна концентрація пропоксазепаму в сироватці спостерігалася через 4 год (діапазон 0,75–6,00 год) після введення – 22,28 (15,708–27,048) нг/мл. Слід зазначити, що пропоксазепам має високе значення як загального (378974,77 ± 75830,89 мл), так і специфічного (приблизно 6,3 л/кг) об'єму розподілу. Період напіввиведення із сироватки (час напіввиведення) становить 30,11 (20,63 – 49,39) год). Через тривале виведення із сироватки середній час перебування становить 37,77 год. Загальний кліренс після перорального прийому – 9062,93 мл/год. Значення коефіцієнтів варіації (%) показують, що ступінь абсорбції, перша максимальна концентрація, C_{max} ; площа під кривою концентрація-час від 0 до останньої визначеної концентрації, AUC_{0-t} і площа під кривою концентрація-час від 0, екстрапольована до нескінченного часу, $AUC_{0-\infty}$ і виведення (середній час перебування, MRT; виведення період напіввиведення, $t_{1/2}$, константа елімінації, K_{el} ; загальний кліренс після перорального прийому, Cl_T мав низьку варіабельність <30%, тоді як параметри швидкості всмоктування (час до максимального піку концентрація, T_{max} ; розрахований час напівпоглинання, (K_{01}), мав значний діапазон варіацій між суб'єктами.

Отже, пропоксазепам відносно швидко всмоктується після перорального введення, і профіль концентрації в сироватці крові, незважаючи на високу ліпофільність сполуки, можна описати за допомогою однокомпонентної моделі. C_{max} (~ 22,3 нг/мл) після однократного введення досягається прийомом таблетки 5 мг натщесерце через 3,5–4 год, але тривалий період напіввиведення (~30 год) свідчить про його безперервне виведення, можливо, через ліпофільну природу вихідної сполуки, і, ймовірно, сприятиме тривалому терапевтичному ефекту. Висока ліпофільність пропоксазепаму також визначає значно високий загальний об'єм розподілу, що свідчить про значну проникність речовини в тканини організму з системного кровообігу.

Екскреція пропоксазепаму із сечею характеризується незначною кількістю виведеної незміненої сполуки (0,062 % введеної дози). Фармакокінетичні параметри (зокрема, кліренс незміненої сполуки із сироватки та сечі) та максимальна кількість пропоксазепаму, що виділяється із сечею, свідчать про те, що вихідна сполука зазнає біотрансформації, а метаболіти становлять значну частину масового балансу. Основний метаболіт 3-гідроксипропоксазепам утворюється під час окисного дезалкілювання аліфатичної частини пропоксазепаму, якому сприяє перетворення стабільної простої ефірної групи на складноефірну, більш здатну до гідролізу, під час якого відбувається утворення 3-гідроксипохідної.

Новий препарат повинен не лише демонструвати відповідну фармакологічну дію та достатню безпеку, але й мінімізувати ризик взаємодії

з іншими лікарськими засобами (ВЛЗ), яка може серйозно вплинути на ефективність препаратів, що одночасно вводяться. Причина більшості ВЛЗ пов'язана з ферментами цитохрому P450 (CYP), які відіграють важливу роль у метаболізмі значної кількості ксенобіотиків, у тому числі і лікарських засобів. Тому необхідним є скринінгові тести для нових препаратів, щоб уникнути або послабити можливі ВЛЗ. Це дослідження було першим звітом про використання моделювання *in silico* для прогнозування та пояснення можливої взаємодії пропоксазепаму з ізоензимами CYP на молекулярному рівні. Для процедури молекулярного докінгу було використано програму iGEMDOCK v2.1. Молекулярні структури CYP було отримано з бази даних біологічних макромолекул. Дослідження проведено з ізоформами CYP, які вміщували відповідні референтні ліганди, що є необхідним для утворення сталих комплексів та подальшої ідентифікації активного центру ензиму. Дослідження проведено на наступних ізоформах CYP: 1A2 (код 2hi4, у комплексі з α -нафтолом, тобто 2hi4 + α -нафтол), 2B6 (5uda + борнан), 2C8 (2npj+ фелодипін), 2C9 (1og5 + S-варфарин), 2C19 (4gqs + 4-гідрокси-3,5-диметилфеніл)(2-метіл-1-бензофуран-3-іл)метанон, 0XV), 2D6 (4wnu + хінідін) та 3A4 (5te8 + мідазолам).

Помітно, що ізоформи CYP відрізняються за кількістю спільних амінокислотних залишків, що впливають на конформаційний стан ензиму та взаємодіють з досліджуваними сполуками. Так, найменша кількість спільних амінокислотних залишків притаманна ізоформам 2C8 та 2C19, при цьому у останньому спільним для субстрату, ліганду та пропоксазепаму є навіть залишок гему. Ізоформи 1A2, 2B6 та 2C9 мають по 5 спільних амінокислотних залишків, тоді як 2D6 та 3A4 - по 10 залишків, що приймають участь в утворенні зв'язків. Зазначене свідчить про певну специфічність деяких ізоформ до потенційних субстратів, тобто чим більша кількість спільних амінокислотних залишків, тим меншою є вимоги до просторової відповідності певної молекули активному центру ензиму. З цієї позиції можна вважати, що ізоформи 2D6 та 3A4 є найменш специфічними (з урахуванням референтного ліганда) до визначення конкурентних властивостей пропоксазепаму у відношенні до індивідуального субстрату, тоді як ізоформи 2C8 та 2C19 - найбільш специфічними (оскільки додаткова взаємодія молекул здійснюється за рахунок амінокислотних залишків, за які не має місце конкуренції між пропоксазепамом та субстратом). Тож за конкурентною специфічністю ізоформи можуть бути розташовані наступним чином за зменшенням специфічності активного центру ензиму до потенційного субстрату: 2C19>2C8>1A2>2B6=2C9>2D6=3A4. Відповідно,

слід очікувати, що 2С19 є найбільш, а 3А4 найменш вразливими щодо гальмівної дії пропоксазепаму.

Залежно від своєї хімічної будови амінокислотні залишки, завдяки власній хімічній будові, здатні утворювати зв'язки, що різняться за своєю енергією. Тому слід очікувати різної сумарної енергії зв'язку для відповідних спільних амінокислотних залишків та, відповідно, їх внеску у загальну енергію взаємодії з різними ізоформами. Дійсно, відсотковий внесок сумарної енергії зв'язку спільних амінокислотних залишків значно відрізняється залежно від ізоформи цитохрому та сполуки, що вивчається. Так, для пропоксазепаму для ізоформ (2В6, 2С9, 2D6 та 3А4) це значення перевищує 50 % від загальної енергії зв'язку. Проте, у порівнянні з відносним внеском у загальну енергію зв'язку з субстратом суттєве перевищення спостерігається лише у випадку 2С8 та помірно для 3А4 (з субстратом - тестостероном). Також помітно, що відсотковий внесок у загальну енергію взаємодії референтних лігандів також досить різниться, що, загалом, вказує на те, що спільні амінокислотні залишки хоча й приймають участь у орієнтації та фіксації цих сполук в активному центрі, але все ж значний внесок визначають й окремі амінокислотні залишки, що є специфічними для кожної з досліджуваних сполук. То ж на підставі відносного внеску енергій взаємодії із спільними амінокислотними залишками у загальну енергію взаємодії ймовірною є конкуренція між пропоксазепамом та відповідними субстратами у випадку ізоформ 2В6, 2С8 та 3А4 (у реакції 6β-гідроксилювання тестостерону). Разом з тим, слід враховувати, що у формуванні міжмолекулярних зв'язків приймають участь також інші амінокислотні залишки, що є більш унікальними для кожного з ізоферментів та відповідного субстрату.

Загалом аналіз взаємодій пропоксазепаму з різними ізоформами СYP з урахуванням їх індивідуальних субстратів дозволяє припустити існування конкурентної взаємодії для 1А2, 2С19, та 2С8 й, у меншому ступені, 2С9, 3А4 та 2В6.

Список публікацій

№з/п	Назва публікації*	Вихідні дані/ реквізити публікації	Авторський доробок (кількісний показник)
1	2	3	4
I. Монографії/ підручники/ посібники/ методики/			
в стовпчику 4 вказується кількість друкованих аркушів**, що належать претендентам			
**друкований аркуш – одиниця вимірювання натурального обсягу видання, що дорівнює друкованому відбитку на одній стороні паперового аркуша, що сприймає фарбу з друкарської форми, стандартного формату.			
1	Взаємодія пропоксазепаму з ізоформою СYP3А4 цитохрому Р-	Біоактивні сполуки, нові речовини і матеріали / за загальною ред. А.І. Вовка.	5

	450	Київ: Інтерсервіс, 2023. С. 130–134. (ISBN ІБОНХ ім. В.П. Кухаря НАН України, 2023)	
2	Docking analysis of the interaction of propoxazepam with biotargets that regulate its mechanism of action and pharmacological activity	Science, technology and innovation in the modern world : Scientific monograph. Riga, Latvia : Baltija Publishing, 2023. P.160-187 ISBN: 978-9934-26-364-4 DOI: https://doi.org/10.30525/978-9934-26-364-4	27
3	Корекція флумазенілом фармакологічної дії похідних бензодіазепіну, діазепаму та пропоксазепаму.	Medicine and psychology: modern problems, new technologies and ways of developing outdated theories: collective monograph / Mezhiievskaya I., Maslovskiy V., Pavlov S. – etc. – International Science Group. – Boston : Primedia eLaunch, 2024. 386 p. P. 243-254 Available at : DOI – 10.46299/ISG.2024.MONO.MED.1	11
4	Дослідження <i>in vitro</i> взаємодії лікарських засобів, опосередкованої ізоферментами цитохрому P450.	Методичні рекомендації: Схвалено на засіданні науково-експертної ради ДП «ДЕЦ МОЗ України» (протокол №19 від 26.10.2023 р), Київ 2023.	53

№з/п	Назва	Вихідні дані/ реквізити публікації	Співавтори
II. Статті в журналах, включених до категорії "А" Переліку наукових фахових видань України та у закордонних виданнях, проіндексованих у базах даних Web of Science Core Collection та/або Scopus			
1	Механізми реакцій метаболізму етоксозепаму в гомогенатах печінки щурів.	<i>Запорізький медичний журнал</i> . 2015. № 4 (91). С. 100–104. DOI: http://dx.doi.org/10.14739/2310-1210.2015.4.50250	5
2	An effector analysis of the interaction of propoxazepam with antagonists of GABA and glycine receptors.	<i>Neurochemical Journal</i> . 2017. 11(4): 302–308. DOI: https://doi.org/10.1134/S1819712417040043	7
3	Pharmacodynamics of interaction between propoxazepam and GABA-benzodiazepine receptor-ionofor complex.	<i>Neurophysiology</i> . 2018. V.50, N 1. P. 2-10.	9
4	Evaluation of anticonvulsant action of propoxazepam on pentylenetetrazole-kindling model of seizure in mice.	<i>American Scientific Journal</i> . 2018. 21(2): 23–31	9
5	Synthesis and its extraction efficiency from biological fluids of [¹⁴ C]	<i>Journal of Chemical, Biological and Physical Sciences</i> . 2019. 9(4); 323–333.	11

	Propoxazepam: a potent analgesic with multifunctional mechanism of action.	DOI: https://doi.org/10.24214/jcb-ps.A.9.4.32333	
6	Preclinical pharmacokinetic studies of [14C]-propoxazepam innovative analgesic with multimodal mechanism of action.	<i>Sciences of Europe</i> . 2020. 2(49): 13–24.	12
7	Sedative-hypnotic and muscle relaxant activities of propoxazepam in animal models and investigation on possible mechanisms.	<i>Drug Discovery</i> . 2020. 14(33): 155–162.	8
8	Phase I study evaluating the pharmacokinetic profile of a novel oral analgesic propoxazepam.	<i>Journal of Pre-Clinical and Clinical Research</i> . 2023. v.17, №3. P.21-27. DOI: https://doi.org/10.26444/jpcr/169426	7

III. Статті у наукових виданнях, включених до категорії "Б" Переліку наукових фахових видань України

1	Синтез 2 ^[14C] -3-пропокси-1,4-бенздіазепін-2-ону для фармакокінетичних досліджень.	<i>Ukrainica bioorganica acta</i> . 2015. № 2. С. 26–35.	10
2	Участь фенобарбітал-індукованих ізоформ CYP450 у О-дезалкоксилюванні етоксазепаму.	<i>Фармакологія та лікарська токсикологія</i> . 2016. № 1 (47). С. 53–59.	7
3	Оцінка дозозалежності процесів фармакокінетики пропоксазепаму.	<i>Одеський медичний журнал</i> . 2016. № 3 (155). С. 22–27.	6
4	Метаболізм та екскреція похідного 3-пропілокси-1,4-бенздіазепіну при одноразовому та курсовому введеннях.	<i>Одеський медичний журнал</i> . 2016. № 6 (158). С. 9–15.	7
5	Аналіз кінетики всмоктування пропоксазепаму після його інтрагастрального введення мишам.	<i>Фізіологічний журнал</i> . 2017. № 3 (63). С. 40–48.	9
6	Напівемпіричний аналіз взаємодії алкоксипохідних 1,4-бенздіазепіну з ГАМКА-рецептором на підставі даних молекулярного докінгу та фармакологічного ефекту.	<i>Медична та клінічна хімія</i> . 2017. Т. 19, № 4. С. 23-31.	9
7	The effect of propoxazepam on development of thiosemicarbazide-induced GABA-deficient seizures in mice.	<i>Клінічна Фармація</i> . 2017. Т. 21. № 2. С. 34-40.	7
8	Протиепілептична дія пропоксазепаму на моделі	<i>Фармакологія та лікарська токсикологія</i> . 2017. №2 (53).	7

	«максимального електрошоку».	C.47-53.	
9	Inhibition of 4-aminopyridine-induced seizures in mice by a novel 3-substituted 1,4-benzodiazepine.	<i>Farmatsevtichniy zhurnal</i> . 2018. (4-5): 90–96. DOI: https://doi.org/10.32352/0367-3057.5-6.18.7	7
10	Антагонізм алостеричних модуляторів ГАМКА-рецепторного комплексу пропоксазепаму та бемеGRIDу, що мають спорідненість до різних субодиниць.	<i>Медицина та клінічна хімія</i> . 2018. Т. 20, № 2. С. 18-26. DOI: 10.11603/mcch.2410-681X.2018.v0.i2.8638	9
11	Докінг-аналіз взаємодії пропоксазепаму з діазепамовим та ібупрофеновим місцями зв'язування людського сироваткового альбуміну.	<i>Фармакологія та лікарська токсикологія</i> . 2022. т. 16, №1.- С. 46-56.	11
12	Визначення альфа ізоформ рецептора ГАМК у реалізації фармакологічної дії пропоксазепаму.	<i>Фармакологія та лікарська токсикологія</i> . 2023.17. № 3. С. 177-188. https://doi.org/10.33250/17.03.177	12
13	Spectral characteristics of cytochrome P450 in the interaction with propoxazepam and its metabolite..	<i>Medical and Clinical Chemistry</i> . 2023.№2, P.12–19. https://doi.org/10.11603/mcch.2410-681X.2023.i2.13854	8
14	Ларіонов В.Б., Головенко М.Я., Кузьмін В.Є., Валіводзь І.П., Нефьодов О.О. Взаємодія пропоксазепаму з ізоформами цитохрому P450 за результатами молекулярного докінг-аналізу.	<i>Допов. Нац. акад. наук Укр.</i> 2023. № 3. С. 96-104. https://doi.org/10.15407/dopovid102023.03.09	9
IV. Виключно одноосібні статті в інших (ніж зазначені у пунктах III і IV) галузевих виданнях за темою роботи			
1			
2			
V. Тези доповідей (одноосібні)			
1	Оцінка ефективності шляхів екскреції пропоксазепаму організму мишей після його внутрішньоочеревинного введення	<i>Сучасні тенденції розвитку медичної науки та практики</i> . Зб. матеріалів між нар. науково-практичної конф. (м. Львів, 25-26 грудня 2015 р.): - Львів «ГО Львівська медична спільнота», 2015. С. 135–137.	
2	Дозозалежність процесів всмоктування ¹⁴ C-пропоксазепаму з шлунково-кишкового тракту мишей	<i>Нове та традиційне у дослідженнях сучасних представників медичної науки</i> . Зб. матеріалів між нар.науково-практичної конф. (26-27 лютого 2016 р.): – Львів: ГО «Львівська медична спільнота», 2016. С. 74-76.	
3	Радіологічні характеристики ² ¹⁴ C-пропоксазепаму для біокінетичних	XVIII Наукова молодіжна конференція «Проблеми та досягнення сучасної хімії» (17-20 травня, 2016, м. Одеса) Зб. тез доп., Київ, ТОВ НВП «Інтерсервіс» 2016. С.44.	

досліджень та обґрунтування	
-----------------------------	--

	процедури його вилучення з біоматеріалу		
VI. Патенти України або інших країн на винахід , щодо яких претенденти є авторами/співавторами або власниками/співвласниками (з чинним за строком дії, відповідно до законодавства України)			
1			
VII. Патенти на корисну модель України, промисловий зразок (для соціо-гуманітарних наук свідоцтв про реєстрацію авторського права на твір) чи інших отриманих охоронних документів на об'єкти права інтелектуальної власності, щодо яких претенденти є авторами/співавторами або власниками/співвласниками (з чинним за строком дії)			
1			
Кількість вітчизняних наукових проєктів та грантів, за якими працював претендент		як науковий керівник	як виконавець
		1	5
Кількість закордонних наукових проєктів та грантів, за якими працював претендент		як науковий керівник	як виконавець
		-	-

Наукова робота автора Валіводзь І.П. за темою «Нейрохімічні, рецепторні та біотранспортні механізми протиепілептичної дії пропоксазепаму в загальній стратегії розробки новаторського лікарського засобу» подається на конкурс вперше.

Автор:



Ірина ВАЛІВОДЗЬ