

## **Молекулярний докінг 3-метилксантинів до GABAА-рецептора та Nav-каналів як мультитаргетна стратегія в доказовій психофармакології епілепсії та супутніх психічних розладів**

<https://doi.org/10.67242/conference-2026-21>

**Дмитро Іванченко, доктор фармацевтичних наук, професор,**  
*кафедра психології, Зігмунд Фройд Університету України, Київ, Україна*

Вступ. Епілепсія є одним із найпоширеніших хронічних неврологічних розладів і становить значну медико-соціальну проблему. За даними епідеміологічних досліджень, у 2021 році у світі зафіксовано понад 24,2 мільйона хворих на епілепсію, а стандартизована поширеність за віком сягала 307,38 випадків на 100000 населення (Yang et al., 2024). Захворювання супроводжується розвитком коморбідних психічних порушень (тривожних, депресивних і нейрокогнітивних розладів), що визначає його клінічну значущість не лише у неврології, але й у доказовій психофармакології. Центральним механізмом епілептогенезу є порушення балансу між гальмівною та збуджувальною нейротрансмісією. Дисфункція іонотропних GABAА-рецепторів та патологічно змінена активність потенціалзалежних натрієвих каналів (Nav) формують умови для нейрональної гіперзбудливості та пароксизмальних розрядів при різних формах епілепсії (Bryson et al., 2023; Li et al., 2025). Попри широкий арсенал протиепілептичних препаратів, приблизно 30% пацієнтів формують фармакорезистентний перебіг, що обумовлює необхідність пошуку сполук із мультитаргетним профілем дії, здатних одночасно модулювати обидві системи (Li et al., 2025). Відповідно до сучасних уявлень, мультитаргетна стратегія дозволяє досягти синергічного протисудомного ефекту при нижчих дозах і кращому терапевтичному індексі (Kumar et al., 2025). Одним із перспективних скафолдів для такого підходу є похідні ксантину, які характеризуються широким спектром фармакологічної активності та здатністю взаємодіяти з різноманітними мішенями ЦНС (Kapri et al., 2022). Зокрема, 3-метилксантини поєднують ліпофільне пуринове ядро з можливостями спрямованої хімічної модифікації, що потенційно може забезпечити комплементарність до активних центрів GABAА-рецептора та Nav-каналів. Окрім того, ксантинові похідні є класичними антагоністами аденозинових A1-рецепторів, активація яких чинить ендогенний протисудомний ефект. Разом із тим взаємодія цих сполук із зазначеними мішенями на атомарному рівні залишається практично недослідженою, а молекулярний докінг є доцільним інструментом для її *in silico* оцінки та доказового обґрунтування перспективності подальших досліджень (Kumar et al., 2025). Виходячи з вищенаведеного, актуальним завданням є застосування молекулярного докінгу для обґрунтування мультитаргетного профілю 3-метилксантинів щодо аденозинових A1, GABAА-рецепторів та Nav-каналів у контексті доказової психофармакології епілепсії. Мета роботи. Провести молекулярний докінг серії 3-метилксантинів до аденозинових A1, GABAА-рецепторів та Nav-каналу для кількісної оцінки афінитету зв'язування та обґрунтування їх мультитаргетного потенціалу у контексті доказової психофармакології епілепсії. Методи. Об'єктом дослідження є похідні 3-метилксантину, синтезовані під керівництвом професора Романенка М.І. Оцінку лікоподібності синтезованих сполук проведено за допомогою сервісу SwissADME. Молекулярний докінг проведено за допомогою AutoDock Vina у середовищі UCSF

ChimeraX з плагіном DockingPie. В якості мішеней використовувались аденозиновий A1 (7LD3, 5UEN), GABAА-рецептори (6X3X, 6X3W) та Nav 1.7 канал (8S9C). Валідацію протоколу здійснювали методом ре-докінгу референсних лігандів. Аналіз взаємодій ліганд-рецептор виконано в PLIP та Discovery Studio Visualizer. Результати. За результатами оцінки лікоподібності (SwissADME) усі досліджувані сполуки відповідають правилу Ліпінського. Значення TPSA для більшості сполук не перевищують 90 Å<sup>2</sup>, що прогностично свідчить про задовільну проникність через гематоенцефалічний бар'єр. Результати молекулярного докінгу виявили виразну диференціацію сполук за афінитетом до всіх мішеней. До аденозинового A1-рецептора (5UEN) вільна енергія зв'язування ( $\Delta G$ ) досліджуваних сполук знаходилась у діапазоні від -6,4 до -9,5 ккал/моль, перевищуючи у найактивніших сполук афінитет референсного антагоніста DU172 (-9,0 ккал/моль). Для другої кристалічної структури A1-рецептора (7LD3) значення  $\Delta G$  становили від -4,5 до -6,1 ккал/моль. До GABAА-рецептора значення  $\Delta G$  для бензодіазепінового сайту (6X3X) склали від -7,0 до -9,7 ккал/моль (референс діазепам -10,0 ккал/моль), для барбітуратного сайту (6X3W) – від -4,0 до -5,8 ккал/моль (референс фенобарбітал -4,2 ккал/моль). До Nav1.7-каналу (8S9C)  $\Delta G$  становила від -5,3 до -7,5 ккал/моль, перевищуючи у ряду сполук афінитет карбамазепіну (-6,4 ккал/моль). Структурний аналіз виявив, що наявність ароматичного фрагмента в положеннях 7 або 8 ксантинового скафолда суттєво підвищує афінитет до всіх досліджуваних мішеней порівняно з алкільними замісниками. Обговорення. Отримані дані свідчать про виражений мультитаргетний потенціал досліджуваних ксантинів, що відповідає сучасній стратегії розробки протиепілептичних засобів з одночасним впливом на кілька патогенетично значущих мішеней. Висока спорідненість до бензодіазепінового сайту GABAА-рецептора у ряду сполук вказує на потенційний анксиолітичний компонент дії, що є особливо актуальним для психофармакологічної підтримки пацієнтів з коморбідними тривожними розладами. Одночасне пригнічення Nav-каналів може забезпечити синергічний протисудомний ефект. Антагонізм A1-рецепторів як додатковий механізм потребує фармакологічної верифікації з урахуванням можливого збудливого компонента при блокаді ендogenous аденозину. Отримані результати формують доклінічну доказову базу для відбору сполук-лідерів і обґрунтовують доцільність подальшого фармакологічного вивчення. Висновки. Усі досліджувані сполуки відповідають критеріям лікоподібності та демонструють прогностично сприятливе проникнення через гематоенцефалічний бар'єр, що відповідає вимогам до потенційних нейрофармакологічних агентів. За показником вільної енергії зв'язування досліджувані сполуки демонструють афінитет до аденозинового A1, GABAА-рецепторів та Nav каналу, що обґрунтовує їх мультитаргетний потенціал для психофармакологічної підтримки при епілепсії та коморбідних тривожних розладах. Література: Bryson, A., Reid, C., & Petrou, S. (2023). Fundamental Neurochemistry Review: GABAА receptor neurotransmission and epilepsy: Principles, disease mechanisms and pharmacotherapy. *Journal of neurochemistry*, 165(1), 6–28. <https://doi.org/10.1111/jnc.15769>. Kapri, A., Gupta, N., & Nain, S. (2022). Recent Advances in the Synthesis of Xanthines: A Short Review. *Scientifica*, 2022, 8239931. <https://doi.org/10.1155/2022/8239931>. Kumar, P., Kumar, V., Chauhan, R., Saini, V., & Kumar, A. (2025). Computational drug repositioning approach to predict multi-target therapeutics for epilepsy. *Scientific reports*, 15(1), 43927. <https://doi.org/10.1038/s41598-025-27625-2>. Li, C., Wang, X., Deng, M., Luo, Q., Yang, C., Gu, Z., Lin, S., Luo, Y., Chen, L., Li, Y., & He, B. (2025). Antiepileptic Drug Combinations for Epilepsy: Mechanisms, Clinical Strategies, and Future Prospects. *International journal of molecular sciences*, 26(9), 4035. <https://doi.org/10.3390/ijms26094035>. Yang, L. Z., Guo, Y., Wang, Z. Q., & Zhang, C. Q. (2024). A population-based analysis of the global burden of epilepsy across all age groups (1990-2021): utilizing the Global Burden of Disease 2021 data. *Frontiers in neurology*, 15, 1448596. <https://doi.org/10.3389/fneur.2024.1448596>.

