

SCI-CONF.COM.UA

MODERN RESEARCH IN SCIENCE AND EDUCATION



**PROCEEDINGS OF IV INTERNATIONAL
SCIENTIFIC AND PRACTICAL CONFERENCE
DECEMBER 7-9, 2023**

**CHICAGO
2023**

MODERN RESEARCH IN SCIENCE AND EDUCATION

Proceedings of IV International Scientific and Practical Conference

Chicago, USA

7-9 December 2023

Chicago, USA

2023

UDC 001.1

The 4th International scientific and practical conference “Modern research in science and education” (December 7-9, 2023) BoScience Publisher, Chicago, USA. 2023. 1250 p.

ISBN 978-1-73981-123-5

The recommended citation for this publication is:

Ivanov I. Analysis of the phaunistic composition of Ukraine // Modern research in science and education. Proceedings of the 4th International scientific and practical conference. BoScience Publisher. Chicago, USA. 2023. Pp. 21-27. URL: <https://sci-conf.com.ua/iv-mizhnarodna-naukovo-praktichna-konferentsiya-modern-research-in-science-and-education-7-9-12-2023-chikago-ssha-arhiv/>.

Editor

Komarytskyy M.L.

Ph.D. in Economics, Associate Professor

Collection of scientific articles published is the scientific and practical publication, which contains scientific articles of students, graduate students, Candidates and Doctors of Sciences, research workers and practitioners from Europe, Ukraine and from neighbouring countries and beyond. The articles contain the study, reflecting the processes and changes in the structure of modern science. The collection of scientific articles is for students, postgraduate students, doctoral candidates, teachers, researchers, practitioners and people interested in the trends of modern science development.

e-mail: chicago@sci-conf.com.ua

homepage: <https://sci-conf.com.ua>

©2023 Scientific Publishing Center “Sci-conf.com.ua” ®

©2023 BoScience Publisher ®

©2023 Authors of the articles

24. **Хміль О. В., Ярич Д. М.** 145
 ЗАСТОСУВАННЯ АКТИВНИХ МЕТАБОЛІТІВ ВІТАМІНУ D₃ В ПРОФІЛАКТИЦІ ТА ЛІКУВАННІ КАРІЄСУ ЗУБІВ У ДІТЕЙ
25. **Хухліна О. С., Хованець К. Р.** 148
 КЛІНІЧНА ОЦІНКА ЕФЕКТИВНОСТІ АНТИГІПЕРТЕНЗИВНОЇ ТЕРАПІЇ У ХВОРИХ НА АРТЕРІАЛЬНУ ГІПЕРТЕНЗІЮ, УСКЛАДНЕНУ ГОСТРИМ ПОРУШЕННЯМ МОЗКОВОГО КРОВООБІГУ
26. **Чернуха О. В., Весніна М. А.** 160
 ВПЛИВ ВУГІЛЬНИХ ТЕС НА ЗДОРОВ'Я ЖИТЕЛІВ СХІДНИХ РЕГІОНІВ УКРАЇНИ ТА ШЛЯХИ ЇХ ВИРІШЕННЯ У ХХІ СТОЛІТТІ
27. **Чуніховська Е. С., Біловол А. М., Пустова Н. О.** 166
 РОЗПОВСЮДЖЕНІСТЬ ФОТОДЕРМАТОЗУ СЕРЕД СТУДЕНТІВ УКРАЇНСЬКИХ ВНЗ
28. **Шупер В. О., Чифурко І. Т.** 169
 СУЧАСНІ АСПЕКТИ ДІАГНОСТИКИ ТА ЛІКУВАННЯ ШЕМИЧНОЇ ХВОРОБИ СЕРЦЯ: ІННОВАЦІЇ, ТЕСТИ ТА ПЕРСОНАЛІЗОВАНИЙ ПІДХІД

PHARMACEUTICAL SCIENCES

29. **Біловол А. М., Пустова Н. О., Мінухін Б. Д.** 178
 ПРОФЕСІЙНІ ДЕРМАТОЗИ ПІД ЧАС ВИРОБНИЦТВА АНТИБІОТИКІВ ТА АНТИБІОТИКОВМІСНИХ ПРЕПАРАТІВ
30. **Яременко В. Д., Перехода Л. О., Головня К. М.** 183
 ВИКОРИСТАННЯ IN SILICO МЕТОДІВ ПРИ РОЗРОБЦІ ПОТЕНЦІЙНИХ АФІ НА ОСНОВІ АРИЛСУЛЬФОГІДРАЗІДІВ НІТРООКСАНІЛОВИХ КИСЛОТ

CHEMICAL SCIENCES

31. **Klimko Yu. E., Koshchii I. V., Levandovskii I. A., Levandovskii S. I.** 187
 REACTION OF ACYLIMINIUM SALTS WITH AMINO ACID ESTERS
32. **Грушевський О. Ф., Загурська Д. Д., Обушенко Т. І., Толстопалова Н. М., Сангінова О. В.** 189
 ФЛОТАЦІЙНЕ ОЧИЩЕННЯ СТІЧНИХ ВОД ШКІРЯНОГО ВИРОБНИЦТВА
33. **Панасюк Д. Ю.** 193
 ВИКОРИСТАННЯ РЕНТГЕНОФЛУОРЕСЦЕНТНОГО АНАЛІЗУ ПРИ ДОСЛІДЖЕННІ ПРОДУКТІВ ПОСТРІЛУ
34. **Терещенко М. В., Мацюк К. В., Обушенко Т. І., Толстопалова Н. М., Сангінова О. В.** 196
 СОРБЦІЯ ФОСФАТ-ІОНІВ НА ФЕРУМВМІСНОМУ СОРБЕНТІ

УДК 547.461.2:004.94

**ВИКОРИСТАННЯ IN SILICO МЕТОДІВ ПРИ РОЗРОБЦІ
ПОТЕНЦІЙНИХ АФІ НА ОСНОВІ АРИЛСУЛЬФОГІДРАЗИДІВ
НІТРООКСАНІЛОВИХ КИСЛОТ**

Яременко Віталій Дмитрович,

к.фарм.н, доцент

Перехода Ліна Олексіївна

д.фарм.н., професор

Головня Катерина Миколаївна

Студент

Національний фармацевтичний університет

м. Харків, Україна

Анотація: здійснено синтез нових потенційно активних фармацевтичних інгредієнтів шляхом модифікації нітрооксанілових кислот; з метою оптимізації експериментального вивчення різних видів біологічної активності, а також прогнозування рівня їх токсичності використані in silico методи комп'ютерно-математичного моделювання за допомогою програмного забезпечення "pharmaexpert online", "Molinspiration Cheminformatics Software" та "Way2Drug".

Ключові слова: in silico методи, АФІ, активні фармацевтичні інгредієнти, SAR, QSAR, комп'ютерно-математичне моделювання, "Way2Drug", pharmaexpert online, Molinspiration Cheminformatics Software.

За останні 30 років зростання обчислювальних потужностей і доступність хомогеномних даних дозволили методам комп'ютерної хімії стати одним з найпоширеніших.

Молекулярне моделювання - незамінна складова у створенні ліків. На сьогоднішній день за допомогою методів молекулярного моделювання було відкрито або оптимізовано багато лікарських засобів, що вже продаються на ринку, наприклад, іматиніб, занамівір і нелфінавір і т.д.

Комп'ютерно-математичне моделювання дає змогу на першому етапі, ще до біологічних досліджень, встановити сполуку-лідера або виявити структурний фармакофор, за сприяння якого і формується спектр фармакологічної дії експериментальних молекул. Це активізує й оптимізує наукові дослідження, підвищує економічність процесів, заощаджує час, і, найголовніше, зберігає практично життя тварин.

Загалом, процес створення лікарських засобів включає три ключові етапи:

(1) етап відкриття, на якому метою є ідентифікація релевантних, тобто ідентифікація відповідних молекулярних мішеней та активних молекул або виявлення молекул лідерів;

(2) фаза розробки, на якій сполуки оцінюються за допомогою моделей *in vitro* та *in vivo* моделей (ця фаза включає різні стадії: доклінічні, клінічні I, II, III стадії);

(3) фаза реєстрації, фаза, яка уможливорює дистрибуцію на ринку та клінічне застосування препаратів. Нещодавні оцінки показують, що середня вартість доклінічної фази становить 3,4 мільйона доларів, збільшується до 8,6 та 21,4 млн доларів США відповідно у клінічних фазах II та III [0, с. 381].

Співробітниками Національного фармацевтичного університету було отримано понад 200 авторських свідоцтв і патентів за результатами пошуку біологічно активних сполук серед похідних щавлевої кислоти за 22 видами активності. У цих групах сполук на особливе місце заслуговують сульфоаміонні похідні, серед яких знайдено найбільшу кількість сполук, що мають різноманітну активність.

Ця тематика широко представлена на міжнародних сайтах. На різних інтернет-ресурсах нами було знайдено понад 2500 літературних джерел за останні п'ять років, причому інтерес різко підвищився останні п'ять років (https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/?term=oxalic&filter=simsearch1.fha&filter=simsearch3.fft&filter=datesearch.y_1&size=100).

Метою нашого дослідження було виявлення потенційних видів фармакологічної активності та рівня токсичності для синтетично отриманих у

лабораторних умовах похідних арилсульфогідразидів нітрооксанілових кислот, використовуючи *in silico* методи за допомогою програмного забезпечення "pharmaexpert online", "Molinspiration Cheminformatics Software" і "Way2Drug".

Нами було синтезовано заміщені арилсульфогідразидів нітрооксанілових кислот, де в якості замісників були обрані 2'-нітро, 4'-метил, 4'-оцетаміно, 4'-бром похідні.

Отримані сполуки легко розчиняються в лугах та органічних розчинниках етанолі, діоксані та диметилформаміді.

Основними критеріями оцінки фармакологічної активності програмного продукту "pharmaexpert online" досліджуваних сполук є показники P_a (коефіцієнт імовірності знаходження в сполуки вказаної активності) та P_i (коефіцієнт імовірності того, що дана активність, в сполуки проявлена не буде). Вважається, що чим більший інтервал між P_a і P_i ($P_a \gg P_i$), тим вища ймовірність прояву зазначеної фармакологічної активності у тестованій сполуки.

У випадку, коли $P_a = P_i$, ймовірність появи зазначеної фармакологічної активності мінімальна (прагне до нуля).

За результатами тестування встановлено найімовірніші види фармакологічної активності, характерні для заміщених арилсульфогідразидів нітрооксанілових кислот - протидіабетична, сечогінна, гіпоглікемічна, антигіпертензивна, антидіабетична симптоматична, протипротозойна, протитуберкульозна.

Для своєї оцінки ми прийняли обмеження для ймовірнісної змінної (P_a): $0,5 < P_a \leq 0,8$. Цієї кореляції достатньо, щоб отримати критичну оцінку біологічної ймовірності для описаних сполук.

Токсикологічну оцінку потенційних АФІ проводили з використанням програмного продукту "Way2Drug" (<https://www.way2drug.com>).

Прогнозування *in silico* значень LD_{50} для щурів при чотирьох типах введення (перорального, внутрішньовенного, внутрішньочеревного, підшкірного) проводилося за допомогою програмного забезпечення

"Way2Drug". Навчальні набори були створені на основі даних бази токсичності SYMYX MDL. Вони містять інформацію про ~10000 хімічних структур з даними про гостру токсичність для щурів.

У результаті досліджень встановлено гостру токсичність LD_{50} для досліджуваних сполук, яка становила від 313,1 до 2996,0 мг/кг, що відносить досліджувані АФІ до 4-го та 5-го класу токсичності.

Для прогнозування можливої біодоступності мало сенс провести оцінку сполук на їх відповідність правилам Ліпінські. Дослідження проводили з використанням програмного забезпечення "Molinspiration Cheminformatics Software" (<https://www.molinspiration.com>).

"Molinspiration", це безкоштовний сервіс розрахунку властивостей є ресурсом для хімічної інтернет-спільноти, який добре зарекомендував себе (принаймні, якщо судити за кількістю користувачів, що сягає на даний час близько 200 000 розрахунків на місяць!!!).

Результати математичної оцінки досліджуваних сполук дали змогу виявити повну відповідність отриманих сполук правилам Ліпінські. А саме: коефіцієнт розподілу ($\log P$) не перевищував 1,15 (оптимально за Ліпінські ≤ 5), максимальна молекулярна маса (М.м.) становила 457,26 (за Ліпінські ≤ 500), кількість акцепторів водневого зв'язку (Ha) – 8 - 10 (за Ліпінські ≤ 10), кількість донорів водневого зв'язку (Hd) - 5 (за Ліпінські ≤ 5), кількість нетермінальних зв'язків (Rot B) - 6 (за Ліпінські ≤ 10).

Як узагальнення можливо зробити такі висновки: всі отримані сполуки на основі арилсульфогідразидів нітрооксанілових кислот задовольняють 5 правилам Ліпінські, мають низьку токсичність, тобто вони є перспективними для експериментального вивчення різних видів біологічної активності.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. How much do clinical trials cost? / Martin L., Hutchens M., Hawkins C., Radnov A. // Nature Reviews Drug Discovery (2017), 16(6). – P. 381–382.