

**МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
НАЦІОНАЛЬНИЙ ФАРМАЦЕВТИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ
факультет фармацевтичних технологій та менеджменту
кафедра медичної хімії**

КВАЛІФІКАЦІЙНА РОБОТА

**на тему: «ВИКОРИСТАННЯ *IN SILICO* МЕТОДІВ ПРИ РОЗРОБЦІ
ПОТЕНЦІЙНИХ АФІ НА ОСНОВІ АРИЛСУЛЬФОГІДРАЗИДІВ
НІТРООКСАНІЛОВИХ КИСЛОТ»**

Виконала: здобувачка вищої освіти групи
Фм19(4,6з)мед-01а

спеціальності: 226 Фармація, промислова фармація
освітньої програми Фармація

Катерина ГОЛОВНЯ

Керівник: доцент закладу вищої освіти кафедри
медичної хімії, к.фарм.н., доцент

Віталій ЯРЕМЕНКО

Рецензент: завідувач кафедри загальної хімії,
д.фарм.н., професор Сергій КОЛІСНИК

Харків – 2024 рік

АНОТАЦІЯ

Експериментально в лабораторних умовах здійснено синтез потенційних активних фармацевтичних інгредієнтів (АФІ), де як активний фармакофор було обрано похідні арилсульфогідразидів нітрооксанілових кислот з метою подальшого визначення в них видів біологічної активності та рівня їхньої передбачуваної індивідуальної та загальної токсичності з використанням *in silico* методів комп'ютерно-математичного моделювання.

Робота має загальний обсяг 54 сторінки, складається з 3 розділів, висновків, 7 таблиць, 5 рисунків, 128 джерел літератури, додатків.

Ключові слова: активний фармацевтичний інгредієнт, арилсульфогідразиди, нітрооксанілові кислоти, комп'ютерно-математичне моделювання, *in silico* дослідження

ANNOTATION

The synthesis of potential active pharmaceutical ingredients (APIs) was carried out experimentally in laboratory conditions, where arylsulfohydrazide derivatives of nitrooxanilic acids were chosen as the active pharmacophore with the aim of further determining the types of biological activity and the level of their predicted individual and general toxicity using *in silico* computer-mathematical modelling methods.

The work has a total volume of 54 pages, consists of 3 chapters, conclusions, 7 tables, 5 figures, 128 sources of literature, and appendices.

Key words: active pharmaceutical ingredient, arylsulfohydrazides, nitrooxanilic acids, computer modelling, *in silico* study

ЗМІСТ

ВСТУП	6
РОЗДІЛ I. КОМП'ЮТЕРНІ МЕТОДИ ВИЗНАЧЕННЯ ВИДІВ БІОЛОГІЧНО ДІЇ. БІОЛОГІЧНА АКТИВНІСТЬ АРИЛСУЛЬФОГІДРАЗИДІВ НІТРООКСАНІЛОВИХ КИСЛОТ (ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ)	8
1.1. Комп'ютерний дизайн ліків. Методи сьогодення та перспективи	8
1.2. Джерела даних та обмеження	18
1.3. Представлення молекулярних структур	20
1.4. Методи прогнозування мішеней на основі лігандів	22
1.5. Застосування прогнозування мішеней для створення скринінгових бібліотек	28
1.6. Поширення щавлевої кислоти в природі та біологічна активність похідних щавлевої кислоти	29
Висновки до розділу 1	34
РОЗДІЛ II. МЕТОДИ ОТРИМАННЯ ПОТЕНЦІЙНИХ АФІ НА ОСНОВІ ПОХІДНИХ АРИЛСУЛЬФОГІДРАЗИДІВ НІТРООКСАНІЛОВИХ КИСЛОТ	35
Експериментальна частина	41
Висновки до розділу 2	42
РОЗДІЛ III. <i>IN SILICO</i> ДОСЛІДЖЕННЯ ПОТЕНЦІЙНИХ АФІ НА ОСНОВІ ЗАМІЩЕНИХ АРИЛСУЛЬФОГІДРАЗИДІВ НІТРООКСАНІЛОВИХ КИСЛОТ З ВИКОРИСТАННЯМ ПРОГРАМ "PHARMAEXPERT ONLINE", "MOLINSPIRATION CHEMINFORMATICS SOFTWARE", "WAY2DRUG"	43
3.1. <i>IN SILICO</i> ДОСЛІДЖЕННЯ ЗАМІЩЕНИХ АРИЛСУЛЬФОГІДРАЗИДІВ НІТРООКСАНІЛОВИХ КИСЛОТ З ВИКОРИСТАННЯМ ПРОГРАМИ "PHARMAEXPERT ONLINE"	43
3.2. <i>IN SILICO</i> ДОСЛІДЖЕННЯ ЗАМІЩЕНИХ АРИЛСУЛЬФОГІДРАЗИДІВ НІТРООКСАНІЛОВИХ КИСЛОТ З ВИКОРИСТАННЯМ ПРОГРАМИ	

	4
"WAY2DRUG"	45
3.3. <i>IN SILICO</i> ДОСЛІДЖЕННЯ ЗАМІЩЕНИХ АРИЛСУЛЬФОГІДРАЗИДІВ НІТРООКСАНІЛОВИХ КИСЛОТ З ВИКОРИСТАННЯМ ПРОГРАМИ "MOLINSPIRATION CHEMINFORMATICS SOFTWARE"	46
3.4. ПРОТИМІКРОБНА АКТИВНІСТЬ ЗАМІЩЕНИХ АРИЛСУЛЬФОГІДРАЗИДІВ НІТРООКСАНІЛОВИХ КИСЛОТ	47
Висновки до розділу 3	53
ЗАГАЛЬНІ ВИСНОВКИ	54
СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ	55
ДОДАТКИ	67
Додаток А	68
Додаток Б	73
Додаток В	74

Перелік умовних позначень

АФІ	Активний фармацевтичний інгредієнт
API	Active pharmaceutical ingredient
<i>In silico</i>	Методи дослідження із застосуванням математичних розрахункових методів
<i>In vitro</i>	Методи дослідження в пробірках із застосуванням клітинних культур
De novo	Розробка нових сполук з бажаними властивостями
QSAR	Моделі кількісного співвідношення структура-активність
SAR	Моделі взаємозв'язку структура-активність
Скринінг	Фармакологічний. Первинні експериментальні практичні дослідження, які дозволяють встановити (виявити) сполуки-лідери серед дослідженої групи, провести практичний відсів мало перспективних у наступному сполук
Фармакофор	у комбінаторній та біохімії — сукупність електронних та стеричних особливостей сполук, які є необхідними для забезпечення їх оптимальної супрамолекулярної взаємодії зі специфічною біологічною ціллю, яка блокує чи запускає її біологічну відповідь, тобто реакцію
SVM	Машина опорних векторів
ЯМР	Ядерно-магнітний резонанс
ADAM	(USA) Advanced Dissolution, Absorption and Metabolism
MNA	(USA) Mulilevel Neighbourhoods of Atoms

ВСТУП

Актуальність теми. Сучасна фармацевтична наука при впровадженні або розробці нових потенційних АФІ, по-перше ніж починати проводити фармакологічні дослідження, проводить теоретичні різноманітні докінгові *in silico* дослідження перспективних, але ще не синтезованих, або вже експериментально отриманих сполук.

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.

У нашому випадку було науково обґрунтовано провести комп'ютерно-математичну оцінку видів біологічної активності та рівня токсичності відомих фармакофорів (арилсульфогідразидів нітрооксанилових кислот). Оригінальні сполуки були синтезовані на кафедрі медичної хімії Яременко В.Д. Для їхнього подальшого впровадження, як потенційних АФІ, нами були задіяні SAR і QSAR програми "pharmaexpert online", "Molinspiration Cheminformatics Software", "Way2Drug".

Дослідження наукової та патентної літератури серед зазначених класів сполук дозволило встановити доцільність обраної тематики магістерської кваліфікаційної роботи.

Мета дослідження. Виявити потенційні види фармакологічної активності для синтезованих арилсульфогідразидів нітрооксанилових кислот, користуючись SAR та QSAR програмами "pharmaexpert online", "Molinspiration Cheminformatics Software", "Way2Drug".

Завдання дослідження. 1). Проаналізувати сучасну наукову та патентну літературу, концептуально присвяченій основним математичним і статистичним підходам та методам, для прогнозування можливих видів біологічної дії для хімічних речовин;

2). Використовуючи зазначені вище програми ("pharmaexpert online", "Molinspiration Cheminformatics Software", "Way2Drug") провести *in silico* online дослідження;

3). Після встановлення найбільш перспективних видів активності, провести *in vitro* дослідження.

4). На основі отриманих результатів провести узагальнення отриманих тенденцій біологічної активності для використання в наукових дослідках.

Об'єкт дослідження. Група оригінальних синтезованих субстанцій на основі арилсульфогідразидів нітрооксанілових кислот.

Предмет дослідження. Імовірні види фармакологічної активності та токсичності синтезованих арилсульфогідразидів нітрооксанілових кислот.

Методи дослідження:

1. Опрацювання наукової та патентної літератури з подальшою систематизацією, екстраполяцією і візуалізацією;

2. Проведення *in silico* дослідження імовірніших видів фармакологічної активності і рівних видів токсичності;

3. Проведення *in vitro* досліджень імовірної фармакологічної активності;

4. Методи систематизації, екстраполяції і візуалізації отриманих результатів.

Практичне значення отриманих результатів. Отримані результати дають можливість поширити знання вказаного класу сполук для можливого їх використання в якості потенційних АФІ.

Елементи наукових досліджень. Вперше проведено комп'ютерне моделювання можливих видів біологічної дії і токсичності для арилсульфогідразидів нітрооксанілових кислот, синтезованих на кафедрі медичної хімії.

Структура та обсяг кваліфікаційної роботи. Кваліфікаційна робота складається із вступу, 3 розділів, загальних висновків, списку використаної літератури (128 найменувань). Загальний обсяг роботи - 54 сторінки. Робота містить: схем - 1, таблиць - 7, рисунків - 5.

РОЗДІЛ I

КОМП'ЮТЕРНІ МЕТОДИ ВИЗНАЧЕННЯ ВИДІВ БІОЛОГІЧНО ДІЇ. БІОЛОГІЧНА АКТИВНІСТЬ АРИЛСУЛЬФОГІДРАЗИДІВ НІТРООКСАНІЛОВИХ КИСЛОТ

1.1. Комп'ютерний дизайн ліків. Методи сьогодення та перспективи

Генерація, пошук та експериментальна оцінка нових молекул з підвищеним потенціалом та селективністю є бурхливим розвитком. Це можливо за допомогою таких методів, як комбінаторна хімія та високопродуктивний скринінг (HTS). Однак ці методи також генерують велику кількість хибнопозитивних результатів, тому навіть з такою оціночною здатністю необхідно додатково фільтрувати набори даних скринінгу. Комп'ютерний дизайн ліків (CADD) - це дисципліна, яка об'єднує численні хіміко-молекулярні та квантові стратегії з метою відкриття, проектування та розробки терапевтичних хімічних агентів. Багато підходів CADD базуються на взаємозв'язку структура-активність (SAR). Основні цілі CADD є частиною мультидисциплінарної роботи з удосконалення біологічно активних молекул, розробки терапевтичних альтернатив і розуміння біологічних подій на молекулярному рівні.

Загалом, процес створення лікарських засобів включає три ключові етапи:

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

(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 та III);

(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 [1].

Роль CADD у процесі створення лікарських засобів полягає, головним чином, у фазі відкриття, де основною метою є фільтрація та відбір сполук для експериментального синтезу або тестування. Очікується, що така фільтрація Очікується, що така фільтрація скоротить час і витрати, пов'язані з розробкою ліків.

Крім того, CADD дає можливість систематично виявляти нові потенційні застосування для лікарських засобів, вже схвалених для інших показань. Як обговорюється далі в цій главі і в цій книзі, ця стратегія називається ця стратегія називається перепрофілюванням лікарських засобів. Комп'ютерні розрахунки відіграли значну роль у дослідженні молекул, які зараз знаходяться в клінічному застосуванні. Наприклад, CADD зробив помітний внесок у лікування синдрому набутого імунodefіциту, вірусних інфекцій грипу, глаукоми та пацієнтів з недрібноклітинним раком легенів [2. 3].

Завдяки новим технологічним досягненням і застосуванню методів CADD можна вирішувати складні завдання у фармацевтичній галузі. Наприклад, Saldivar-Gonzalez, Prieto-Martinez та Medina-Franco (2017) прокоментували необхідність подальшого розвитку цих технологій і розширення міждисциплінарних досліджень нових ліків [4].

В інших оглядах підкреслюється, що CADD являє собою систематичний спосіб об'єднання фундаментальної та прикладної науки. Для таких авторів, як Usha, T., Shanmugarajan, D., Goyal A. K., Kumar C.S. & Middha S.K. (2018), CADD включає в себе сукупність фармакологічних, фармакодинамічних та *in silico* прогнозів токсичності, які корисні для ідентифікації або фільтрації активних або токсичних молекул, відповідно, для ідентифікації або фільтрації активних або токсичних молекул [5].

В даний час розробка нових обчислювальних методів дозволяє більш всебічно і більш детальне вивчення сполук, що представляють клінічний інтерес, наприклад, застосування штучного інтелекту, великих даних,

хімічного простору, хімічної інформатики, глибокого навчання, молекулярного моделювання, поліфармакологія, структурні множинно-активні зв'язки (SmART), цільовий пошук та віртуальний скринінг. Ці концепції додатково коментуються в розділах нижче в цій главі.

Мета цієї глави - дати загальне уявлення про CADD, висвітлити їхні основні методи, нещодавні успішні застосування в розробці сполук, які зараз є на ринку, а також основні проблеми. на ринку, а також основні проблеми.

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 кілька лікарських засобів, що вже продаються на ринку, наприклад, іматиніб, занамівір і нелфінавір, а також кілька клінічних кандидатів.

На рисунку 1 представлено загальну схему процесу CADD з концепціями та методами, що обговорюються в цій главі.

Концепція "великих даних" впливає на наше повсякденне життя, і сфера CADD не є винятком. Завдяки сучасним обчислювальним процесорам можна збирати, оцінювати та аналізувати молекулярні характеристики в масовому, систематичному та логічному порядку.

Дані про кожен сполук можна використовувати для аналізу з різних точок зору. У цьому сенсі одне з ключових питань, яке слід поставити, буде таким: Що я хочу проаналізувати? Теоретична хімія, хімічна інформатика та машинне навчання. Varnek & Baskin пропонують методи, які допоможуть знайти відповіді на ці питання [6].

Використовуючи принципи кожної з цих дисциплін, ми можемо оцінити майже будь-яку "схожість" між молекулами. Саме через ці дисципліни відбувається зближення хімії, біології та фармацевтичних наук.

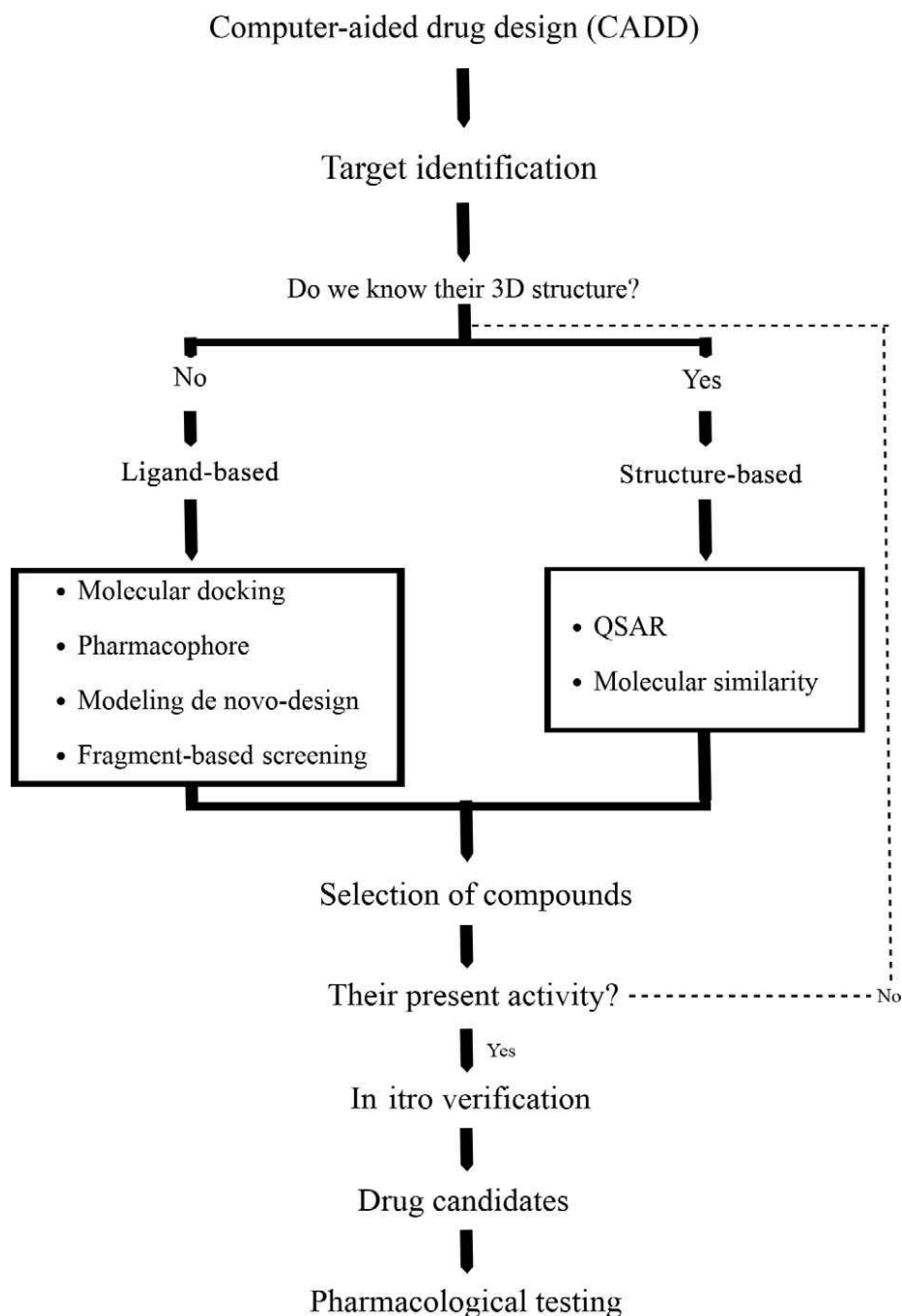


Рисунок 1.1. Схема процесу CADD.

Для розробки ліків "гомологічне моделювання" використовує структурну інформацію, доступну для створення 3D-моделей біологічних мішеней, які ще не були синтезовані [7].

Таким чином, гомологічне моделювання є корисним інструментом для вивчення та спрямування, наприклад, дизайну на основі структури нових терапевтичних мішеней або складних для кристалізації, як у випадку кальцієвих каналів та деяких епігенетичних і білкових комплексів.

"Молекулярний докінг" є однією з найбільш використовуваних методик для вивчення тривимірних взаємодій ліганд-мішень. Останнім часом з'явилися вичерпні огляди докінгу. Однією з основних цілей докінгу є генерація моделей, які виявляють можливі конформації і, в подальшому, оцінюють, які з них є енергетично більш життєздатними. Однак його застосування не обмежується характеристикою ліганд-лігандних взаємодій для підвищення потенціалу активних молекул. Докінг також цінний для оцінки специфічності та стійкості до лікарських препаратів на основі 3D-зв'язку "структура-властивість" [8].

Дизайн "de novo" - це ще одна група методів CADD. Дизайн "de novo" можна приблизно порівняти з пазлом, де атоми або невеликі фрагменти "вписуються" в 3D-структуру сайту зв'язування. Після цього ці маленькі фрагменти потрібно з'єднати за допомогою лінкерів. Однією з проблем може бути пошук відповідних лінкерів, які дозволять синтезувати молекули в лабораторії. Тому ключовими питаннями є Як ми можемо зібрати сполуки-кандидати? Як оцінити їхню потенційну якість? Як ефективно відбирати зразки з простору пошуку? Всебічний огляд дизайну de novo висвітлено в літературі (Schneider & Fechner, 2005) [9].

З появою технологічних альтернатив для масової оцінки сполук або фрагментів стало можливим зробити акцент на ідентифікації структурно простих збігів, які можна оптимізувати і генерувати більш потужні ліганди. "Фрагментний" скринінг ґрунтується на тому, що відносно невелика кількість фрагментів може представляти велику частку хімічного простору. Однак з різних технічних причин, включаючи низьку афінність фрагментів-мішеней і біофізичні методи, що використовуються для їх виявлення (наприклад, ядерний магнітний резонанс, поверхневий плазмовий резонанс, ізотермічна калориметрія), скринінг на основі фрагментів був обмежений в основному тестами *in vitro* з очищеними білками [10].

Варто зазначити, що деякі методи CADD значно спрощують системи і припускають, задля швидкості, що макромолекули є жорсткими. Класичним

прикладом є жорстке стикування. Однак іноді необхідно враховувати динаміку в моделі, наприклад, зв'язування малих сполук з дуже гнучкими мішенями або симуляція зв'язування двох макромолекул. Для цього застосовуються молекулярно-динамічні методи, які базуються на використанні статистичної механіки, квантової хімії та властивостей електричного потенціалу (силового поля) [11].

Відновлення та аналіз хімічної інформації для будь-якого типу застосування у фізичній або біологічній науці входять до спектру хемоінформатики, а також відповідні обчислювальні підходи для максимального дослідження фармацевтично важливих сполук. Одними з найпоширеніших хемоінформаційних підходів є кількісний аналіз взаємозв'язку структура-активність (QSAR) та методи молекулярної подібності [12].

Загалом, підходи QSAR дозволяють покращити фармакологічні характеристики певного скаффолду (базової структури), опосередковуючи визначення ключових взаємодій для даної мішені, тобто уточнюють конформаційні, просторові та електронні характеристики ряду сполук.

Процес відкриття та розробки лікарських засобів є тривалим і важким, з високим рівнем відтоку кадрів на кожному етапі. на кожному етапі. За оцінками, 80-90% проектів з розробки лікарських засобів зазнають невдачі на стадіях відкриття та доклінічних досліджень, а половина проектів, що залишилися, зазнають невдачі на III фазі випробувань [13]. Виклики, пов'язані з відкриттям нового лікарського засобу, ймовірно, посилюються тим фактом, що ранні, "випадкові" відкриття [14, 15] принесли "низько висячі плоди" [16]. плоди" [16, 17]. Процес виведення сполуки на ринок як лікарського засобу є дуже ресурсоемним та інтенсивним, вимагає великої кількості людського досвіду, фінансування та часу [18]. Нещодавні оцінки свідчать, що середня вартість виведення лікарського засобу на ринок коливається від \$1,3 млрд. [19] до \$2,8 млрд [20, 21].

Тому методи комп'ютерного пошуку лікарських засобів (CADD)

регулярно застосовуються як у промисловості, так і в академічних установах на ранніх стадіях процесу пошуку лікарських засобів для підвищення ефективності та зниження витрат [18, 23]. Для оптимізації свинцю використовується широкий спектр обчислювальних методів. Вони включають квантово-механічні та молекулярно-механічні розрахунки (щоб допомогти зрозуміти структуру і динаміку молекулярної системи), віртуальний скринінг (щоб визначити пріоритетність і скоротити кількість сполук для біологічного скринінгу) і методи кількісного співвідношення структура-активність (QSAR) (щоб отримати розуміння властивостей поглинання, розподілу, метаболізму та елімінації/виведення (ADME) сполук) [18, 24, 25]. Збільшення доступних обчислювальних ресурсів і цифрових даних [26, 27] призвело до більш широкого використання обчислювальних методів у відкритті нових лікарських засобів.

Ліганд (який також може називатися кандидатом на лікарський засіб або лікарським засобом, залежно від того, на якій стадії дослідження знаходиться сполука) - це, як правило, невелика молекула (сполука з низькою молекулярною масою), яка взаємодіє з більшими макромолекулами, як правило, білками, відомими як мішені. Зростання доступності даних про біологічну активність, тобто даних про взаємодію між сполуками і мішенями, збіглося зі зміною парадигми у відкритті ліків від парадигми "один препарат - одна мішень" до "поліфармакології" [28].

Поліфармакологія зумовлена тим, що в природі існує багато білків, лише протеом людини налічує понад 20 000 білків, які мають лише близько 1000 характерних кишень для зв'язування лігандів (частин білка, з якими може взаємодіяти невелика молекула) [29]. Це означає, що одна сполука, яка зв'язується з однією з цих кишень, може взаємодіяти з кількома білками. Підраховано, що в середньому ліки діють на шість [30, 31] - дванадцять мішеней [32].

Тому для того, щоб препарат мав бажаний терапевтичний ефект, необхідно модулювати набір мішеней для досягнення ефективності,

уникаючи при цьому інших, щоб зменшити несприятливі побічні ефекти [33]. Хоча здатність сполуки взаємодіяти з декількома мішенями створює проблеми щодо побічних ефектів, це також означає, що можна перепрофілювати або перепозиціонувати препарати, які вже пройшли ретельні та дорогі оцінки безпеки, для інших цілей [34, 35, 36]. Тобто, один і той самий препарат може використовуватися для лікування декількох захворювань залежно від мішеней і шляхів, які він модулює. Перепрофілювання лікарських засобів, як схвалених, так і експериментальних, є ключовою стратегією у прискоренні розробки ліків [13]. Тому життєво важливо розуміти, з якими мішенями взаємодіє та які шляхи може модулювати сполука.

Прогнозування мішеней *in silico*, використовуючи обчислювальні підходи для визначення можливих макромолекулярних мішеней малих молекул, є ключовим інструментом у ранньому відкритті ліків. Методи прогнозування мішеней передбачають, чи взаємодіють між собою досліджувана сполука і пара макромолекул, тим самим передбачаючи можливі мішені (взаємодіючі макромолекули) досліджуваної сполуки. Прогнозування мішеней корисне для різних завдань, таких як деконволюція смол, з'ясування способу дії сполук, перепрофілювання ліків і прогнозування побічних ефектів сполук. Методи прогнозування біомолекулярних мішеней малих сполук *in-silico* мають широкий спектр корисних застосувань - від створення ліків до косметики та агрохімії. У загальній хімічній промисловості розуміння взаємодії з макромолекулярними мішенями допомагає оцінити безпеку та спосіб дії сполук. Отже, останніми роками спостерігається зростання розвитку методів прогнозування мішеней *in silico*.

Методи прогнозування мішеней були розроблені з використанням різних технологій/моделей, включаючи підходи на основі подібності [37], інші підходи на основі ML [38, 39], підходи на основі інверсного/зворотного стикування [40] та підходи на основі мереж [41]. Підходи на основі подібності, також відомі як методи навчання на основі подібності або

найближчого сусіда, мають довгу історію в CADD і використовують подібність між запитом і базою знань (також відомою як еталонні/навчальні дані) для здійснення прогнозів. Окрім використання мір схожості, прогнозування цілей також вирішується за допомогою інших моделей ML, таких як випадкові ліси, машини опорних векторів і нейронні мережі, які використовують моделі, що були підігнані до навчальних даних, для прогнозування. Підходи зі зворотним стикуванням використовують для прогнозування десятки стикованих запитів, тоді як мережеві підходи будують мережі зв'язків для отримання системного розуміння даних.

Дані, на основі яких розробляється метод, мають вирішальне значення для будь-якого методу штучного інтелекту. Залежно від типів даних, що використовуються, підходи до цільового прогнозування можна класифікувати як [42, 43, 44]:

- **підходи на основі лігандів:** використовують молекулярні дескриптори сполук для порівняння запитуваних сполук зі сполуками в базі знань і прогнозування;
- **підходи на основі мішеней** (також відомі як підходи на основі структури): використовують структурну інформацію про макромолекули для прогнозування;
- **підходи хемоеномні** (протеохеометричні): використовують інформацію як з боку ліганду, так і з боку мішені для прогнозування взаємодії.

Лігандні підходи потребують лише структурних даних про сполуки та їхню біологічну активність на макромолекулах, тому їхня сфера застосування ширша, ніж у інших типів підходів до прогнозування мішеней. До лігандних підходів належать методи, які використовують пошук подібності [37, 45-50] між сполукою запиту та лігандами в базі знань для виведення можливих мішеней для запиту. Для прогнозування мішеней також використовуються ліганд-орієнтовані моделі ML (такі як лінійна регресія [31], випадкові ліси [51, 52], машини опорних векторів [52-54], нейронні мережі [52, 55-59]

тощо), навчені на молекулярних дескрипторах сполук, а також мережі хімічної подібності [60-62] сполук.

Структурний підхід використовує тривимірну (3D) структуру макромолекул, часто рентгенівську структуру білка або структуру ядерного магнітного резонансу (ЯМР), як первинне джерело даних для прогнозування [63]. Поширеним підходом до прогнозування мішеней на основі структури є інверсний докінг, коли для визначення ймовірних стабільних комплексів оцінюється найкраща орієнтація сполук, що входять до складу білка, з яким вони сполучаються. На відміну від лігандних методів, докінгові підходи враховують взаємодію білок-ліганд, а також режими зв'язування і деякі ефекти сольватації [63]. Структурні підходи також краще визначають структурні зміни, що призводять до стрибків активності, які можуть бути невидимими в дескрипторах лігандів і тому пропущені методами на основі лігандів [64]. Однак зіставлення кількох запитів з кількома мішенями є обчислювально дорожчим, ніж підходи на основі лігандів, а прогнози обмежуються мішенями з визначеною 3D-структурою. Крім того, хоча функції оцінки, що використовуються методами докінгу, ранжують ліганди і позиції, кореляція оцінок докінгу з афінністю зв'язування продовжує становити проблему, і тому важко ранжувати мішені за допомогою підходів, що використовують докінг [65].

Для прогнозування біоактивності сполук на основі структурної подібності між білковими мішенями також використовуються підходи, що базуються на подібності [66, 67]. Інші структурні підходи, такі як моделювання молекулярної динаміки ліганду, що взаємодіє з білком, можуть бути використані для отримання додаткової інформації про зв'язування. Однак, як правило, використання цих методів для великомасштабних прогнозів є неможливим з точки зору обчислювальної техніки.

Підходи на основі хомогеноміки визначаються як методи, що використовують інформацію як від лігандів, так і від мішеней для прогнозування [42, 68, 69]. Для хомогеномних підходів використовується

багато типів моделювання, таких як підходи на основі подібності, гетерогенні мережі, випадкові процеси [68]. Ліганди можуть бути описані за допомогою їх фізико-хімічної структури, а також інших анотацій, включаючи побічні ефекти, анатомічні терапевтичні коди (АТС) та реакції експресії генів [68]. З іншого боку, мішені можуть бути описані за допомогою дескрипторів, заснованих на їхніх 3D-структурах, географічних послідовностях, послідовності білків, анотаціях захворювань тощо [68]. Додаткові перехресні дескриптори, відомі як відбитки взаємодії, що описують взаємодію між лігандом та його мішенню, також можуть бути використані для розробки підходу до прогнозування мішеней [42].

Відбитки взаємодії генеруються на основі кристалічних структур або докінгових експериментів і кодифікують наявність або відсутність взаємодій, таких як водневі зв'язки, гідрофобні та іонні взаємодії між лігандом і мішенню [35]. Як і у випадку зі структурними підходами, сфера застосування хемогеномного підходу обмежена наявністю даних про мішені для розрахунку дескриптора мішені [42].

Дані для прогнозування мішеней на основі лігандів є основою, на якій будується метод прогнозування мішеней [70]. Тому розуміння властивостей даних є ключовим для розуміння сфери застосування та обмежень розробленого методу. Методи прогнозування мішеней на основі лігандів використовують структуру сполук (тобто лігандів) і дані про їхню біологічну активність (анотації про те, з якими білками сполуки взаємодіють або не взаємодіють) для прогнозування.

1.2. Джерела даних та обмеження

Як джерела даних можна використовувати низку загальнодоступних баз даних, що містять інформацію про біологічну активність [41, 61, 62], включаючи такі бази даних, як ChEMBL, PubChem, BindingDB, PROMISCOUS і SuperTarget. Хоча дані в цих джерелах різняться через різні

вогнища, існує перекриття точок даних між різними джерелами даних [61]. Наприклад, база даних ChEMBL [63], одне з найпопулярніших джерел даних для прогнозування мішеней, оскільки воно збалансовано за обсягом і якістю, включає дані з літератури, а також PubChem, дані скринінгових досліджень на малярію від різних фармацевтичних компаній і BindingDB [64, 65].

Незважаючи на велику кількість доступних даних, яка постійно зростає, все ще існують проблеми, пов'язані з їх доступністю. Набори даних відображають лише крихітну частину хімічного простору і є дуже незбалансованими. Це пов'язано з тим, що існує більше інформації про конкретні ліганди досліджених хімічних рядів [42, 67], а також більше інформації про добре вивчені мішені порівняно з менш вивченими [42, 75]. Дані також часто фіксують більшу частку сполук, про які відомо, що вони активні щодо білків (тобто взаємодіють з ними), порівняно зі сполуками, про які відомо, що вони неактивні щодо білків. [68, 76-78]. Ці похибки в наявних даних обмежують розробку та застосування методів прогнозування мішеней.

Деякі підходи до моделювання вимагають даних як з активних, так і з неактивних класів, наприклад, ML-класифікатор, який класифікує сполуку як активну або неактивну щодо білка. Часто застосовуються стратегії для усунення упередженості даних під час розробки моделі. До них відносяться збагачення неактивного класу випадково вибраними парами сполука-мішень для відображення неактивних взаємодій [51], вибір пар сполука-мішень, які не схожі на активні пари сполука-мішень, для представлення неактивних пар [79], надмірну вибірку з класу меншості [80] та недостатню вибірку або кластерну вибірку (вибірку вибраної кількості взаємодій на основі подібності) з класу більшості [81]. На додаток до врахування похибки даних при розробці моделі, метод цільового прогнозування повинен бути ретельно перевірений з використанням стратегій перевірки, які враховують ці похибки. Зокрема, важливо розуміти, наскільки надійним є метод прогнозування мішені для конкретного запиту.

1.3. Представлення молекулярних структур

Існує багато способів представлення молекулярних структур. Одним з найпоширеніших способів представлення сполук у хімічних інформаційних базах даних є рядковий формат, відомий як Спрощена система введення молекулярних даних у вигляді рядка (SMILES) [82]. Рядок SMILES відображає двовимірну (2D) або тривимірну графічну структуру молекули в одному рядку, використовуючи символи ASCII для представлення атомів, зв'язків і стереохімії. Методи обробки природної мови можуть бути застосовані до рядкових представлень сполук для визначення хімічних властивостей і біологічної активності [83]. Однак традиційно для прогнозування використовують кількісне кодування сполук [84].

Одним з популярних способів кодування сполук для прогнозування мішеней та віртуального скринінгу є розширений відбиток зв'язків (Extended Connectivity Fingerprint, ECFP) [85]. ECFP - це графові топологічні описи сполук, які кодують локальні властивості сполуки. Ці відбитки генеруються шляхом визначення радіуса локального оточення і довжини бітового вектора відбитка. Для кодування сполуки алгоритм починається з присвоєння числового ідентифікатора атомам сполуки. Алгоритм починається з першого атома, кодуючи субструктури, знайдені в оточенні навколо атома. Потім радіус оточення збільшується навколо атома, який він кодує, ітеративно, поки не буде досягнутий заданий радіус. Потім алгоритм переходить до наступного атома і повторює процес кодування, поки не будуть закодовані всі атоми та їх оточення. Підструктури, ідентифіковані в сполуці під час проходження алгоритмом молекулярного графа, потім хешуються в єдине значення. Генерується бінарний біт-векторний відбиток заданої довжини, де кожен біт, встановлений в 1, означає наявність структурної особливості в сполуці, а 0 - її відсутність.

При виборі значень радіусу оточення і довжини відбитка необхідно балансувати між обчислювальними витратами і структурною деталлю, яку

інкапсулює відбиток. Хоча ECFP-відбитки швидко генеруються [85], чим більший радіус, тим більше ітерацій на атом потрібно провести і тим більше підструктур може бути ідентифіковано. Довші відбитки фіксують більше деталей, але страждають від розрідженості, оскільки більшість бітів встановлюються в 0. І навпаки, чим коротший бінарний відбиток, тим більше субструктур хешується в одну позицію (хеш-колізія), що знижує деталізацію (рис. 1.2.A).

Після кількісного кодування сполук це кодування можна використовувати для навчання предиктивних моделей. Наприклад, для підходів на основі подібності можна обчислити один з декількох коефіцієнтів подібності [86], щоб кількісно оцінити подібність між парою сполук, які формують основу зроблених прогнозів. Аналогічно, кількісні кодування також використовуються як вхідні описи для більш складних моделей, таких як моделі класифікації випадкових чисел (рис. 1.2.B).

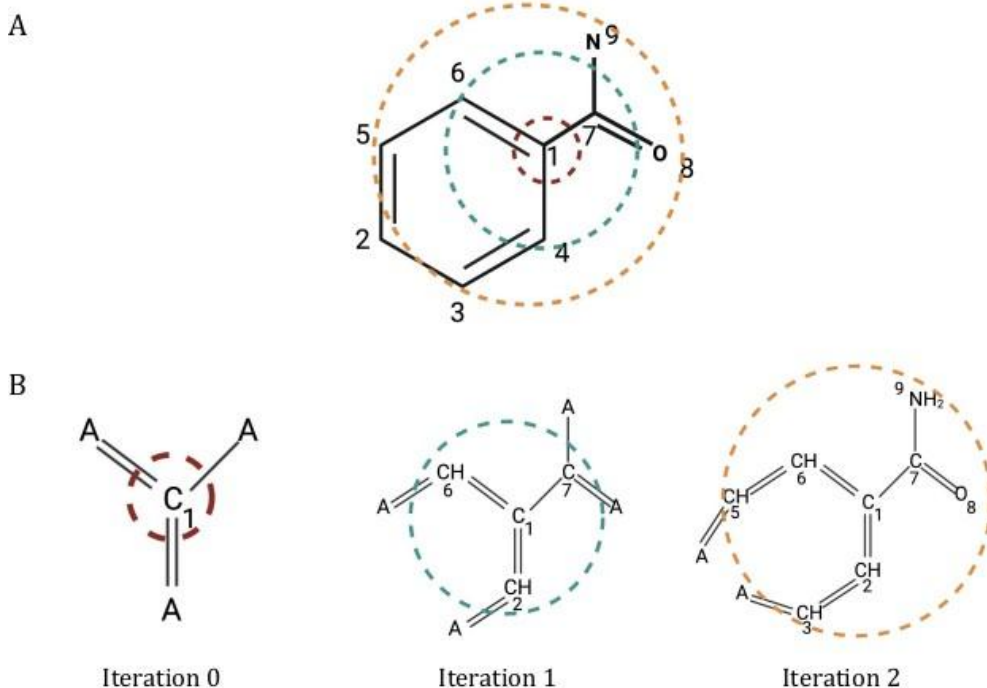


Рисунок 1.2. Приклад локального кругового оточення аміду бензойної кислоти з нумерацією атомів (A) та субструктур, знайдених під час ітеративного процесу ідентифікації навколо атома 1 за дві ітерації (B).

Атом "А" зображує загальний неводневий атом. Червоне коло позначає оточення в радіусі 0 навколо першого атома, бірюзове коло позначає оточення в радіусі 1 (всі атоми і зв'язки, що стосуються першого атома, віддалені від розглянутого атома) і помаранчеве коло позначає оточення в радіусі 2 (всі атоми і зв'язки, що стосуються перших двох атомів, віддалених від розглянутого атома).

1.4. Методи прогнозування мішеней на основі лігандів

Прогнозування мішеней - галузь, що швидко розвивається. Існує безліч методів прогнозування мішеней на основі лігандів, і багато з них доступні як безкоштовні веб-сервіси [36]. Типи моделей, що використовуються цими методами, і строгість, з якою оцінюється їхня прогностична ефективність, різняться.

Метод ансамблю подібності (SEA; <http://sea.bkslab.org>) є раннім і, відповідно, одним з найбільш широко використовуваних методів прогнозування цілей [87]. SEA використовує мінімальні остовні дерева для кластеризації наборів лігандів для мішеней. Потім оцінюється схожість між сполукою запиту і наборами лігандів для прогнозування. За допомогою набору лігандів мішені обчислюється сира оцінка між запитом і мішенню. Сирий бал - це сума всіх коефіцієнтів подібності між запитом і всіма лігандами в наборі. Щоб зменшити похибку, спричинену розміром набору лігандів, значущість сирого результату обчислюється на основі розподілу коефіцієнтів схожості між випадково вибраними наборами лігандів різного розміру. Ця значущість подібності між запитом і наборами лігандів мішеней використовується для ранжування мішеней. SEA спочатку був побудований на наборах лігандів з 246 мішеней з MDL Drug Data Report [87]. SEA був протестований в ході декількох раундів проспективної валідації, де прогнози, які раніше не були анотовані, були експериментально перевірені, щоб побачити, чи були вони справжніми взаємодіями [87, 88]. Зокрема,

широкомасштабне валідаційне дослідження було проведено компанією Novartis, де 656 лікарських засобів, дозволених для застосування людиною, були протестовані проти 73 білкових мішеней з використанням анотацій, знайдених в базі даних ChEMBL, для побудови мінімального остовного дерева [89]. SEA передбачив 1241 взаємодію, з яких 348 взаємодій можна було ретроспективно перевірити у власній базі даних [89]. Novartis перевірів 694 з решти невідомих прогнозів, підтвердивши, що 48% цих прогнозів були правдивими взаємодіями, тоді як 46% були спростовані, а близько 6% прогнозованих взаємодій були неоднозначними [89].

SwissTargetPrediction (<http://www.swisstargetprediction.ch>), ще один підхід, заснований на подібності, використовує логістичну регресію, що складається з 2D подібності відбитків пальців і 3D подібності молекулярної форми між запитуваною сполукою і лігандами бази знань [90]. Результат логістичної регресії потім використовується для визначення ймовірності того, що запит буде активним щодо мішеней сполуки бази знань. Присвоєна ймовірність базується на ймовірності правильності прогнозу під час внутрішніх валідаційних тестів, що проводяться з даними бази знань. Значення ймовірності використовуються для ранжування цілей для сполуки запиту. SwissTargetPrediction охоплює понад 2600 білкових мішеней, використовуючи дані з бази даних ChEMBL [31]. SwissTargetPrediction оцінювали за допомогою ретроспективної валідації, тобто сполуки з відомими мішенями вибирали з наявних даних і використовували для тестування. Середня продуктивність тестових сполук показала, що SwissTargetPrediction працював найкраще, коли тестові сполуки були випадковою вибіркою даних, порівняно з тестовими сполуками, які були обрані на основі їхніх скафолдів, аналізу, в якому вони були протестовані, або часу (нові сполуки, додані до наступних версій ChEMBL), коли була зареєстрована їхня біологічна активність.

Програма Chemical Similarity Network Analysis Pulldown (CSNAP; <https://services.mbi.ucla.edu/CSNAP/index.html>) є прикладом мережевого

підходу на основі подібності [60]. CSNAP побудований на даних з бази даних ChEMBL і знаходить сполуки з бази даних, які схожі на сполуку, що міститься у запиті. CSNAP використовує двовимірний коефіцієнт подібності для пошуку сполук і обчислює Z-рахунок для оцінки значущості подібності. Знайдені сполуки з бази даних кластеризуються в мережі хімічної подібності на основі їхньої парної 2D подібності. Потім використовується функція мережевої оцінки для ранжування мішеней сусідів першого порядку сполуки запиту, що повертає ранжований список мішеней для запиту. CSNAP було перевірено з використанням 206 зовнішніх сполук, активних на 6 мішенях, отриманих з Directory of Useful Decoys. Ефективність методу оцінювали за частотою відомих мішеней, що входять до топ-1, топ-5 і топ-10, причому метод виявився здатним знайти 94% мішеней для запитів, що входять до топ-10 рейтингу.

Деякі методи підходять до прогнозування цілей як до задачі з парами вхідних даних, де пара складова-ціль класифікується як взаємодіюча або невзаємодіюча [91]. Коли популярні класифікатори машинного навчання (такі як випадкові ліси, машини опорних векторів, градієнтне підсилення тощо) застосовуються для прогнозування цілей, проблема прогнозування цілей часто розглядається як проблема бінарної релевантності. Бінарна релевантність - це інтуїтивно зрозумілий спосіб декомпозиції проблеми з декількома мітками (у випадку прогнозування цілей, з якими різними цілями взаємодіє запит) на низку проблем бінарної класифікації. Це означає, що окремі машини навчаються для кожної цілі, і запит незалежно класифікується як взаємодіючий або невзаємодіючий для кожної цілі.

Прикладом підходу бінарної декомпозиції релевантності до прогнозування цілей є робота Bosc та ін. [51]. Для кожної цілі, отриманої з бази даних ChEMBL, було розроблено два типи моделей класифікації випадкового набору. Перший - це стандартна модель випадкового вибору (у цій роботі вона називається QSAR), а другий - конформний предиктор Мондріана (MCP), який використовує випадкові вибори як основний тип

моделі. Модель QSAR обчислює ймовірність того, що сполука запиту належить до активного або неактивного класу сполук для мішені. Сума цих двох ймовірностей дорівнює 1, і запит позначається як активний або неактивний залежно від того, який клас має більшу ймовірність. У моделі MCP ймовірності прогнозування запиту калібруються для визначення значущості ймовірності прогнозування запиту на основі ймовірностей прогнозування сполук у калібрувальному наборі. Чим вища значущість ймовірності передбачення для класу, тим більша ймовірність того, що запит належить до цього класу. У моделі MCP прогноз не просто активний або неактивний, але він може бути як активним, так і неактивним, або не активним, або неактивним, залежно від значущості ймовірності прогнозу. Bosc та ін. проаналізували середню ефективність класифікації всіх запитів для кожної окремої цільової моделі і показали, що коли "обидва" вважаються правильним прогнозом, MCP-моделі працюють краще, ніж стандартні QSAR-моделі, а коли "обидва" вважаються неправильним прогнозом, ефективність MCP-моделей порівнянна з QSAR-моделями. Автори стверджують, що наявність інформації про неоднозначність прогнозу є корисною для користувача, і моделі MCP наразі використовуються для прогнозування цілей на веб-сайті ChEMBL, що охоплює 352 цілі [72].

Аналогічно Maug та ін. побудували моделі класифікації для понад 1300 аналізів ChEMBL [52], використовуючи різні типи моделей: k-найближчих сусідів, метод Bayes, випадкові риси, машини опорних векторів, повторна реалізація SEA, нейронні мережі прямого поширення, нейронні мережі, що конволюціонують, і рекурентні нейронні мережі. Ефективність моделей вимірювалася за допомогою метрик класифікації, усереднених за сполуками запитів. Автори показали, що нейронні мережі прямого поширення з глибоким навчанням, за якими слідували допоміжні векторні машини, показали найкращі результати в прогнозуванні активності. Дослідження було повторено Robinson та ін., які стверджують, що модель глибокого навчання (нейронна мережа прямого поширення) має порівнянну продуктивність з

машинами опорних векторів [92].

Серед методів на основі лігандів деякі поєднують підхід на основі подібності з більш складними підходами ML. Це робиться насамперед за допомогою стикування моделей, коли вихідні дані першого шару моделей (зазвичай різних типів) використовуються як вхідні дані для другого шару моделей, які потім роблять прогноз.

HitPick (<http://mips.helmholtz-muenchen.de/hitpick/>) отримує найбільш подібну до запиту структуру бази знань і ранжує цілі цієї структури за допомогою лапласіанських модифікованих базових моделей Bayes для кожної з цілей [93]. HitPick охоплює 1,375 мішеней, які є наркотичними речовинами для людини. Продуктивність була протестована на близько 20 000 взаємодій і представлена як функція схожості запиту з базою знань [93]. У версії HitPickV2 покриття цілей було оновлено і збільшено до 2,739 людських мішеней. Метод також був змінений, щоб вибрати 10 окремих мішеней (а не тільки мішені найбільш схожої сполуки бази знань) з найбільш схожих сполук бази знань, які потім ранжуються спочатку на основі їх схожості (з найбільш схожою сполукою бази знань), а потім на основі оцінки мішені за наївною байєсівською моделлю [94].

Метод Polypharmacology Browser 2 (PPB2; <https://ppb2.gdb.tools/>) охоплює 1720 білків-мішеней і пропонує вісім різних режимів для прогнозування мішеней [95]. Три з них використовують різні відбитки (молекулярні квантові числа (MQN), відбиток форми і фармакофора (Xfp) або ECFP) і підхід на основі подібності для ранжування мішеней на основі найбільш схожої сполуки з бази знань, пов'язаної з мішенню. Ще три режими - це комбіновані режими (на основі типу відбитка), які вибирають 2 000 найбільш схожих сполук бази знань, а потім будують модифіковану Лапласом багатомітку ECFP-модель Bayes для ранжування мішеней. Сьомий режим - це глобальна ECFP-модель Bayes, а останній режим - це глобальна нейромережева модель з глибоким ECFP [95]. На основі середньої продуктивності, виміряної двома різними метриками класифікації, підхід на

основі подібності (найближчий сусід) і комбінований підхід (найближчий сусід у поєднанні з методом Bayes) показали найкращі результати, використовуючи ECFP-відбитки з радіусом 4.

Нещодавно в дослідженні STarFish було використано різні комбінації прогнозів, отриманих на основі пошуку за схожістю k найближчих сусідів, випадкових лісів та штучних нейронних мереж прямого поширення, як вхідні дані для логістичних регресійних моделей, щоб визначити, чи є запит активним або неактивним для цілі [96]. Метод k -найближчого оточення в підході STarFish знаходить цілі з 10 найбільш схожих сполук бази знань і ранжує цілі на основі кількості разів, коли вони були передбачені знайденими сполуками бази знань. Моделі випадкового вибору з використанням підходу бінарної релевантності та однієї багат шарової перцептронної нейронної мережі прямого поширення також були побудовані для прогнозування цілей сполук запиту. Було досліджено стикування моделей з використанням логістичної регресії як мета-моделі, а для стикування було використано конструкцію бінарної релевантності. Тобто для кожної цілі використовувалася окрема логістична регресія, в якій результати прогнозування з інших моделей використовувалися як ознаки для визначення активності на цілі. StarFish було навчено на даних з ChEMBL, що охоплюють 1907 унікальних цілей. Показники ефективності були усереднені для тестових сполук, однак один з тестових наборів включав сполуки натуральних продуктів, які значно відрізняються від сполук з бази знань порівняно з іншими тестовими сполуками. Найкраще себе зарекомендувало стикування з використанням прогнозів як від k -найближчого сусіда, так і від випадкових лісів, за яким слідує використання лише k -найближчого сусіда як вхідних даних для логістичної регресії. Останню модель було обрано як оптимальну, оскільки вона має високу продуктивність при менших обчислювальних витратах.

1.5. Застосування прогнозування мішеней для створення скринінгових бібліотек

Бібліотеки сполук є ключовим елементом у відкритті ліків [97]. Скринінгові кампанії, тестування великої кількості сполук на бажаних мішенях з використанням біологічних та обчислювальних інструментів є рутинними на ранніх стадіях відкриття ліків [97, 98]. Бібліотеки сполук для таких кампаній, як правило, складаються або як спеціалізовані бібліотеки [99-102], де бібліотека оптимізована під сполуки для скринінгу на конкретних мішенях, або як загальні бібліотеки, де бібліотека оптимізована для збільшення різноманітності сполук і підвищення ймовірності знаходження біологічно активних сполук для будь-якої мішені [99-103]. З розумінням того, що білкові мішені функціонують як частина складних клітинних систем з іншими білковими мішенями (тобто поліфармакологія), знову зростає інтерес до фенотипових скринінгів [104]. Як наслідок, зросла зацікавленість у придбанні бібліотек сполук загального призначення. Однак відомо, що комерційно доступні бібліотеки сполук страждають від низької частоти виявлення [105]. Тому важливим є створення бібліотек сполук з високою ймовірністю вмісту біологічно активних сполук. Окрім збільшення ймовірності виявлення істинних хітів, тобто бібліотека повинна складатися зі справді розсіяних сполук, а не сполук, які можуть спричинити хибні результати аналізу [104, 106-108], хороша бібліотека також повинна містити сполуки з бажаними фізико-хімічними властивостями [104, 109]. Ще одним важливим моментом при створенні скринінгових бібліотек є врахування "ерозії новизни" [110]. Тобто бібліотеки повинні містити сполуки з нещодавно досліджених областей хімічного простору [110] і проявляти біологічну активність на "нових", а не тільки на вже відомих мішенях.

Підходи до створення бібліотек сполук включають: використання фільтрів властивостей і субструктур для забезпечення бажаних фізико-хімічних властивостей сполук і видалення сполук з небажаними функціональними групами [107, 109, 111-113], використання знань штатних

хіміків-медиків для відбору ключових сполук і скафолдів [109], а також застосування алгоритмів відбору [114], таких як кластеризація [107, 115], ранжування [111, 112], ітеративний відбір [116] або алгоритми еволюційної оптимізації [109] для відбору сполук для бібліотеки з більшої кількості.

1.6. Поширення щавлевої кислоти в природі та біологічна активність похідних щавлевої кислоти

Щавлева кислота або оксалати знайшла широке поширення в тваринному і рослинному світі.

В людському і тваринному організмах щавлева кислота є нормальним метаболітом, яка утворюється в реакції окисного дезамінування амінокислоти гліцину і, фактично, є кінцевим його метаболітом [117]. Щавлева кислота, утворена в організмі людини, або отримана в процесі одержання їжі, не піддається подальшому метаболізуванню і виділяється з організму переважно у вигляді оксалату кальцію з сечею. Фізіологічна концентрація щавлевої кислоти в крові дорослої людини становить близько 2-4 мг / 100 мл, а в сироватці крові - 0,2 мг у перерахунку на її 100 мл. При високих концентраціях щавлевої кислоти в сечі, оксалати можуть випадати у вигляді сечового піску в осад у вигляді наступних гідрооксалатів кальцію ($\text{CaC}_2\text{O}_4 \cdot \text{H}_2\text{O}$ або $\text{CaC}_2\text{O}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$), при цьому викликаючи оксалоз, сечокам'яну хворобу та ниркову недостатність [117].

Національне дослідження здоров'я та харчування (NHANES) було використано для визначення поширеності сечокам'яної хвороби серед населення США. NHANES періодично проводиться на ймовірнісній вибірці цивільного населення Сполучених Штатів, що не перебуває в інституціях, для визначення стану здоров'я населення.

У порівнянні NHANES II (1976–1980) і NHANES III (1988–1994) було підраховано, що поширеність каменів у нирках протягом життя зростає з 3,8

до 5,2% за 20-річний період, охоплений дослідженнями [118].

Аналіз даних NHANES за період з 2007 по 2010 роки показав, що зважена загальна поширеність сечокам'яної хвороби становить 8,8% [118].

Оновлений аналіз NHANES спочатку продемонстрував незначне зниження з 8,7% у 2007–2008 роках до 7,2% у 2011–2012 роках, але в наступні періоди спостерігалось подальше зростання: з 9,0% у 2013–2014 роках до 10,1% у 2015–2016 роках. Зважена та стандартизована за віком поширеність сечокам'яної хвороби за весь період 2007–2016 рр. становила 9,3% [118].

Інший проміжний аналіз циклу NHANES 2013–2014 рр. підтвердив, що загальна поширеність сечокам'яної хвороби становить 10,1% [118].

У Німеччині поширеність каменів у нирках, за оцінкою опитування, значно зростає з 4,0 до 4,7% між 1979 і 2001 роками. У Європі, Іспанії та Італії задокументовано підвищення поширеності з 0,1 і 1,17 до 10 і 1,72 відповідно. У Франції 9,8% дорослих старше 45 років повідомляють про наявність каменів у нирках [118].

Буенос-Айрес в Аргентині, Фіви в Греції, Північно-Східний Таїланд, Сеул в Кореї та Балеарські острови в Іспанії повідомили про однорічну поширеність сечокам'яної хвороби у 3,96%, 15,2%, 16,9%, 5,0% і 14,3% відповідно [118].

В сьогоденні - нирковокам'яна хвороба стає все більш поширеною в усьому світі, викликаючи дедалі більшу проблему як для пацієнтів, так і для систем охорони здоров'я. Залишається невизначеність щодо факторів, відповідальних за це зростання. І все більше сучасних вчених намагаються вирішити цю проблему як медикаментозним, так і дієтичним (не медикаментозним) шляхом [118].

Автори (John Knight, Kumudu Madduma-Liyanage) визначили, що у людей кожного дня розщеплюється приблизно 60 мг кислоти аскорбінової в організмі. Кислоти аскорбінової для підтримки оптимального гомеостазу і здоров'я необхідна добова дієтична доза 70 мг для жінок і 90 мг для

чоловіків. Схема метаболізму кислоти аскорбінової наведена на рисунку 1.3 [119].

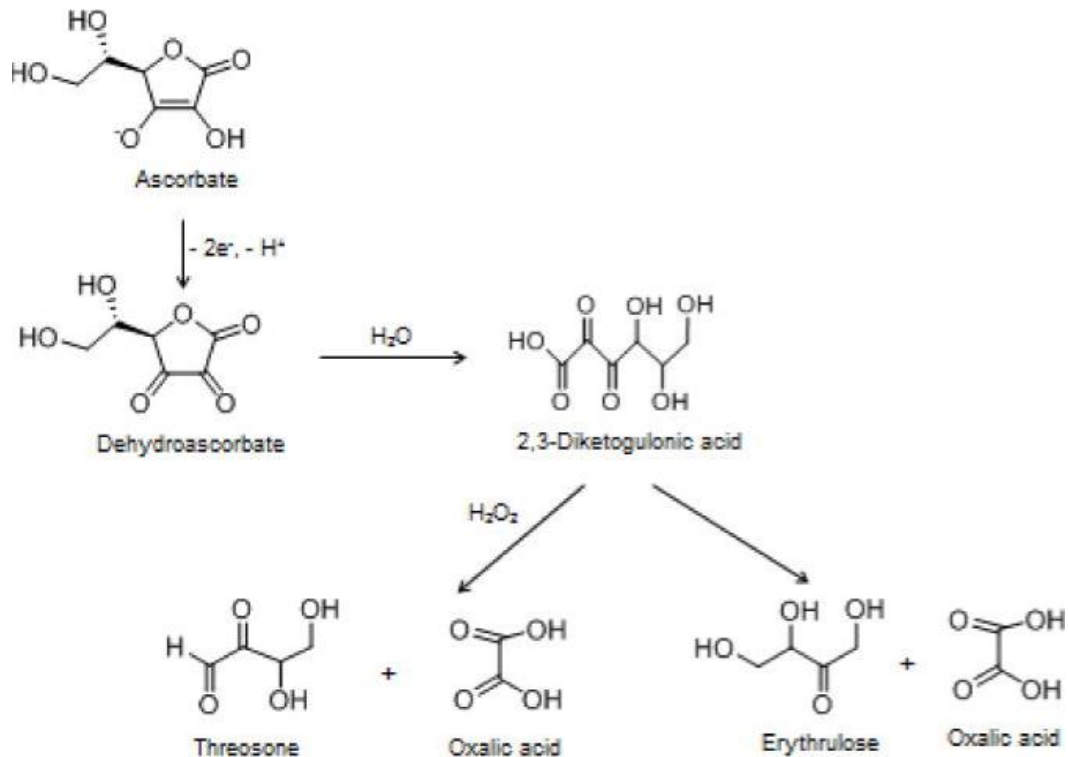


Рисунок 1.3. Схема метаболізму кислоти аскорбінової.

Під час цього дослідження було визначено, що при розпаді 60 мг кислоти аскорбінової до оксалату, це потенційно може призвести до утворення 30 мг оксалату на добу. Нормальні показники для оцінки ендогенного виробництва оксалату складають 10-25 мг на добу, що перевищує допустимі значення.

Щавлева кислота відноситься до найбільш розповсюдженої і поширеної низькомолекулярної органічної кислоти, яка виробляється живими організмами. Її виробляють рослини, бактерії, гриби та тварини. Fabio Palmieri et al провели дослідження по мікробному кругообігу щавлевої кислоти через різні екосистеми, а також її роль і наслідки для метаболізму бактерій, грибів, тварин і рослин [120].

Naved Akbar et al дослідили транскрипторний метаболізм накопичення оксалатів в колосах риса і проса. Ними було встановлено певні закономірності рівня накопичення оксалатів від рівня метаболізму кислоти

аскорбінової в цих рослинах [121].

Результати цього дослідження дозволили висунути припущення, що у просі може бути більше одного шляху метаболізму та біосинтезу щавлевої кислоти із імовірною перевагою аскорбат-тартаратного шляху, а не гліюксалат-оксалату. Таким чином, агрокультури проса та рису можливо використовувати як вдалі модельні системи для порозуміння більш конкретної ролі біологічної взаємодії поживних рослинних речовин [121].

На закінчення цього дослідження, авторами Fagundes-Nacarath et al було встановлено, що щавлева кислота, за їхніми даними, посилює біохімічні обмеження фотосинтезу (фотохімічні дисфункції, окислювальний стрес) в листівках рослин роду квасолі, інфікованих мікроорганізмами *Sclerotinia sclerotiorum* [122].

Встановлено, що вироблення щавлевої кислоти у *Sclerotinia sclerotiorum* - пов'язане з її вірулентністю. Дослідження за участю УФ-індукторних, генетично невизначених мутантів, що одночасно втрачали накопичення у своєму складі оксалату, а також утворення склероцій та встановлена патогенність, підтвердили висновок, що оксалати є важливими факторами, що визначають патогенність *Sclerotinia sclerotiorum*. На цьому фоні група авторів (Liang Sheng Xu et al) встановили, що генетично визначені мутанти, що втратили оксалати, але накопичили фумарати, можуть спричинити захворювання багатьох рослин, та обґрунтували свій висновок, що кисле середовище, а не щавлева кислота, як така, є необхідною біологічною умовою розвитку патологічних захворювань багатьох рослин [123].

Аналіз доказів (Liang Sheng Xu et al) дозволив припустити гіпотезу про існування невизнаного регулятора кислотності на відміну від щавлевої кислоти, який впливає на рівень pH. Ідентифікація цього невідомого регулятора рівня pH пропонує альтернативний шлях для дослідження зондування і регулювання рівня pH у мікроорганізмів роду *Sclerotinia sclerotiorum* та інші нові цілі для втручання у ефективну стратегію боротьби з рослинним захворюванням [123].

Suresh K.R. et al встановили, щавлева кислота є продуктом кінцевого окислення багатьох органічних сполук, що розповсюджені в атмосфері і, як правило, є найбільш розповсюдженою органічною сполукою у аерозолях навколишнього середовища [124].

Окрім суттєвого біологічного призначення щавлева кислота може використовуватися також і в технологічній галузі. Її можливо використовувати для відновлення сировини для виробництва палива, що є важливим кроком для оптимального та екологічного споживання різних видів енергії. Використання таких джерел паралельно з викопним паливом, відкриває широкі шляхи до більш легкого переходу при використанні відновлюваних видів палива або так званої зеленої енергетики. Використання простих органічних кислот в якості донорів водню являє собою ще одним альтернативним способом отримання екологічного палива. З цією метою деякі вчені використовують щавлеву кислоту або її похідні.

За даними José Miguel Hidalgo Herrador та співавторів, які використовували щавлеву кислоту як донора водню у каталітичній гідродесульфуризації атмосферних газів в експерименті та дезоксигенації ріпакової олії при температурі, близькій до 350°C. В експерименті використовували суміш $\text{SiO}_2\text{-Al}_2\text{O}_3$ - модифіковані фонолітові каталізатори. При цьому гідродесульфурація призвела до зменшення відсоткового вмісту сірки з 1% до 0,5% для фонолітових каталізаторів, та до 0,8% при використанні комерційного каталізатора. Процес дезоксигенації призвів до виробництва 15-65% парафіну при одержанні фоноліту та різних інших комерційних твердих речовин відповідно. Наукові результати демонструють можливий потенціал використання щавлевої кислоти як донора водню в реакціях гідроочищення [125].

В Національному фармацевтичному університеті тривають дослідження і по теперішній час в області щавлевої кислоти з метою пошуку нових біологічно-активних сполук різної направленості дії [126].

Висновки до розділу 1

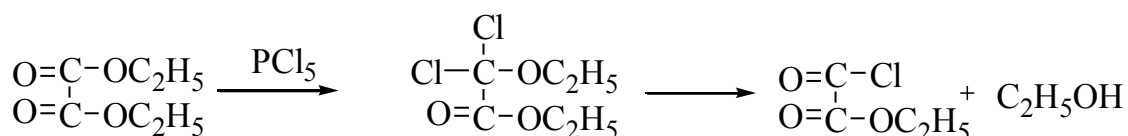
1. Щоб зрозуміти цінність широкомасштабних методів прогнозування, необхідно отримати та опрацювати великі обсяги первинних даних для розробки та валідації методів. У цьому розділі узагальнені джерела даних, технології та загальні процедури, які були використані для стандартизації даних і розробки моделей під час прогнозування. Детальна інформація надається в окремих розділах, представлених у цій кваліфікаційній роботі;
2. Перш ніж використовувати дані для аналізу, вони повинні пройти суворий процес очищення і перетворення. Для хімічних даних це включає стандартизацію хімічних структур, оскільки існує багато способів представлення однієї сполуки і немає загальноприйнятих стандартних практик для структурного зображення сполук;
3. Після структурної стандартизації для сполук розраховують молекулярні дескриптори для прогнозування мішеней та віртуального скринінгу;
4. Похідні на основі щавлевої кислоти мають значний як теоретичний, так і практичний інтерес, і є перспективним класом при проведенні пошуку нових потенційних АФІ.

РОЗДІЛ II

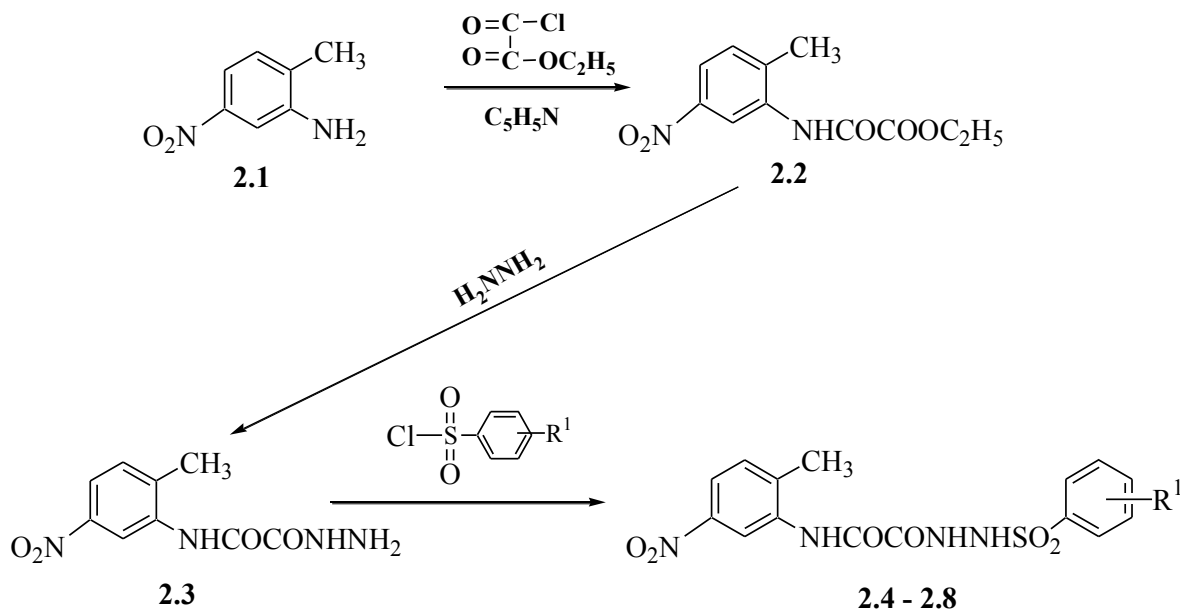
МЕТОДИ ОТРИМАННЯ ПОТЕНЦІЙНИХ АФІ НА ОСНОВІ ПОХІДНИХ АРИЛСУЛЬФОГІДРАЗИДІВ НІТРООКСАНІЛОВИХ КИСЛОТ

Усі сполуки синтезовано на кафедрі медичної хімії Національного фармацевтичного університету. Початковими продуктами були обрані 5-нітротолуїдін-1,2 (2.1) промислового виробництва та хлорангідрид моноетилноксалу (етоксалілхлорид), одержаного в лабораторних умовах.

Необхідний для ацилювання етоксалілхлорид був отриманий самостійно на кафедрі за відомою в літературі методикою взаємодією діетилноксалу з п'ятихлористим фосфором [127]:



Отримання перелічених сполук наведено на схемі:



Подальше ацилювання 5-нітротолуїдину-1,2 (2.1) проводилось етоксалілхлоридом в співвідношенні 1:1,5 в середовищі безводної оцтової кислоти у присутності акцептору хлористого водню - піридину.

Фізико-хімічні властивості одержаної сполуки 2.2 (етилового ефіру 2-метил-5-нітрооксанілової кислоти) наведені в таблицях 2.1 та 2.2.

В подальшому використовуючи сполуку 2.2 був отриманий відповідний гідрозид 2-метил-5-нітрооксанілової кислоти (2.3).

Реакція гідратинолізу етилового ефіру 2-метил-5-нітрооксанілової кислоти (2.2) проводилася у етанольному середовищі при додаванні розрахункової кількості гідрозингідрату:

Фізико-хімічні властивості одержаного гідрозиду 2-метил-5-нітрооксанілової кислоти (2.3) наведено в таблицях 2.1 та 2.2.

Використовуючи гідрозид 2.3 як вихідний продукт, були отримані відповідні β -N-арилсульфогідрозиди 2-метил-5-нітрооксанілової кислоти (2.4-2.8):

β -N-арилсульфогідрозиди 2-метил-5-нітрооксанілової кислоти (2.4-2.8) синтезовано взаємодією гідрозиду (2.3) з арилсульфохлоридами, у присутності піридину або триетиламіну, як акцептора хлористого водню.

Отримані сполуки (2.4-2.8) безбарвні кристалічні речовини, розчинні в більшості органічних розчинників і нерозчинні у воді.

Будова отриманих сполук підтверджена за допомогою ІЧ-, УФ-, ЯМР-спектрів. Фізико-хімічні та спектральні характеристики отриманих речовин наведено в таблицях 2.1, 2.2.

ІЧ-спектри отриманих сполук мають характеристичні смуги поглинання основних функціональних груп. Валентні коливання вторинної аміногрупи (ν_{NH}) ефіру 2-метил-5-нітрооксанілової кислоти представлені інтенсивною смугою при 3375 cm^{-1} , мають помірний контур і зміщені в низькочастотну ділянку, що свідчить про наявність внутрішньо-молекулярного водневого зв'язку (рис. 2.1). Валентні коливання карбонільних груп ($\nu_{\text{C=O}}$) виявлені інтенсивними смугами при $1725\text{-}1670 \text{ cm}^{-1}$. Нітро-група зумовлює інтенсивні смуги $\nu_{\text{NO}_2}^{\text{as}} = 1540\text{-}1500 \text{ cm}^{-1}$ і $\nu_{\text{NO}_2}^{\text{s}} = 1350\text{-}1300 \text{ cm}^{-1}$. Складноефірна група проявилася смугою поглинання ($\nu_{\text{C-O-C}}$) при 1175 cm^{-1} (рис. 2.1) [128].

В електронних спектрах поглинання спостерігаються смуги поглинання в максимумах при 252,9-344,1 нм.

Вибірково для деяких сполук було проведено спектроскопію ядерного магнітного резонансу (^1H -ЯМР).

ЯМР-спектри дали змогу встановити такі характеристики: метильна складноефірна група проявляється у вигляді триплетних сигналів за 1,32-1,34 м.д.; метильна ароматична дає синглетний сигнал за 2,36-2,38 м.д.; метиленова складноефірна група дає сигнал за 4,34-4,36 м.д.; 3 протони ароматичної системи характеризуються сигналами відповідної інтенсивності та мультиплетності в ділянці 6,31-8,40 м.д., протони -NH- групи дають - синглетні сигнали в діапазоні 10,54 - 11,54 м.д. (рис. 2.2) [128].

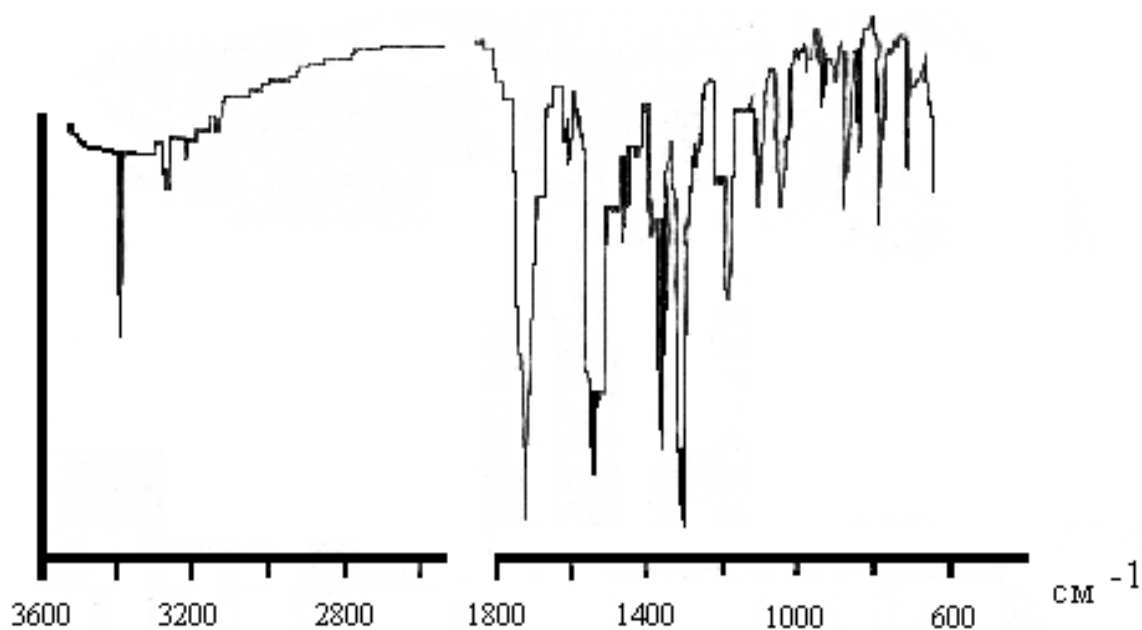


Рисунок 2.1. ІЧ-спектр етилового ефіру 2-метил-5-нітрооксанилової кислоти (3.3)

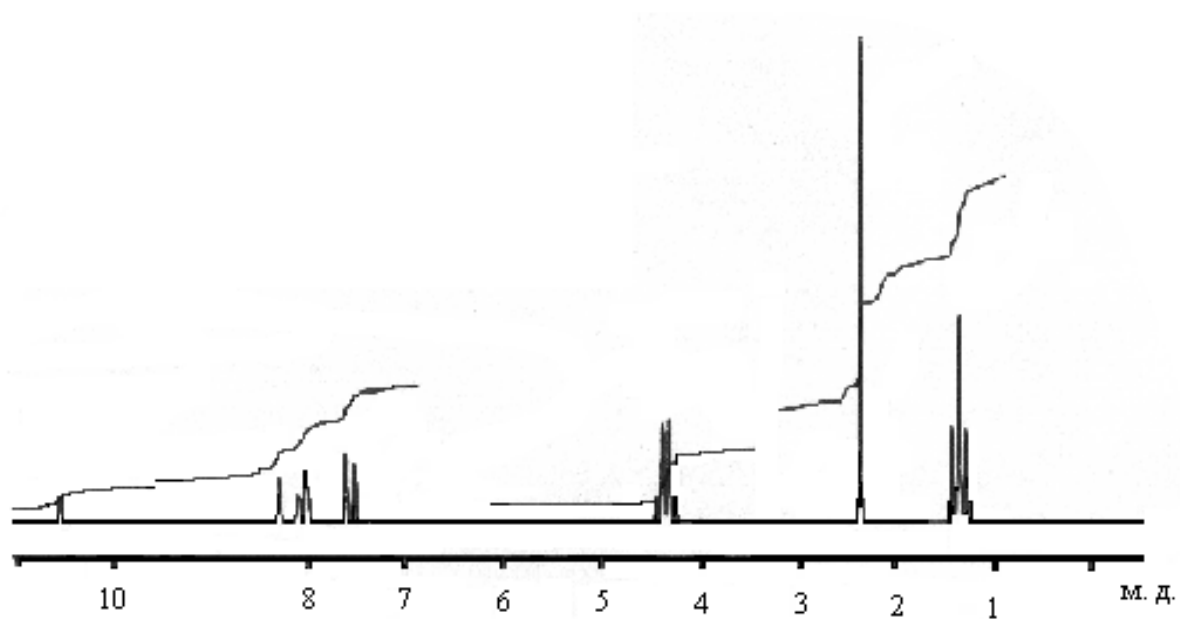


Рисунок 2.2. ЯМР- спектр етилового ефіру 2-метил-5-нітрооксанилової кислоти (3.3)

Таблиця 2. 1

Фізико-хімічні властивості отриманих сполук

Сполуки	R ¹	Вихід, %	Т. пл., °C	Знайдено N, %	Брутто-формула	Вираховано, N, %	R _f , 1 / 2
2.2	-	95	100-2	11,17	C ₁₁ H ₁₂ N ₂ O ₅	11,11	0,32 / 0,28
2.3	-	95	116-8	23,65	C ₉ H ₁₀ N ₄ O ₄	23,52	0,23 / 0,47
2.4	4'-NHCOCH ₃	87	190-2	16,14	C ₁₇ H ₁₇ N ₅ O ₇ S	16,08	0,48 / 0,71
2.5	2'-NO ₂	91	224-6	16,59	C ₁₅ H ₁₃ N ₅ O ₈ S	16,54	0,47 / 0,71
2.6	4'-NO ₂	87	208-0	16,60	C ₁₅ H ₁₃ N ₅ O ₈ S	16,54	0,42 / 0,71
2.7	4'-Br	89	230-2	12,32	C ₁₅ H ₁₃ BrN ₄ O ₆ S	12,25	0,44 / 0,72
2.8	4'-CH ₃	92	186-0	14,36	C ₁₆ H ₁₆ N ₄ O ₆ S	14,28	0,44 / 0,70

Таблиця 2.2

Спектральні характеристики отриманих речовин

Сполуки	Характеристичні смуги поглинання							УФ-, (нм)
	ІЧ, (см ⁻¹)							
	ν _{NH}	ν _{C=O}	ν _{$\frac{as}{NO_2}$}	ν _{$\frac{s}{NO_2}$}	ν _{C-O-C}	ν _{$\frac{as}{SO_2}$}	ν _{$\frac{s}{SO_2}$}	λ max
2.2	3375	1725, 1670	1540	1300	1175	—	—	268,7
2.3	3350 3335 3270 3253	1700, 1680	1530	1350	—	—	—	263,3
2.4	3350 3250	1700 1670	1525	1340	—	1320	1180	266,7
2.5	3350 3320	1725 1690	1540	1350	—	1320	1170	268,1
2.6	3370 3340	1710 1695	1510	1350	—	1280	1160	255,0 340,8
2.7	3380 3235	1700 1680	1505	1350	—	1290	1170	252,9 344,1
2.8	3330 3300	1710 1685	1500	1330	—	1275	1160	—

Експериментальна частина

ІЧ-спектри реєстрували на спектрофотометрі "Specord M-80" у таблетках KBr. УФ- визначали на спектрофотометрі "Specord M-40" у дистильованій воді та етанолі. Спектри ^1H -ЯМР записано на обладнанні "Bruker WP-100 SY" і "Tesla B-54876" у DMSO-D_6 , внутрішній стандарт - TMS.

Хроматографування в тонкому шарі сорбенту проводили на пластинках "Silufol UV-254". Проявлення проводили парами йоду або УФ-світлом.

Етиловий ефір 2-метил-5-нітрооксанілової кислоти (2.2)

До розчину 1,52 г (0,01 моль) 5-нітротолуїдину-1,2 (3.1) у 10 мл безводної оцтової кислоти та 1,6 г (0,02 моль) піридину краплями додають 2,04 г (0,015 моль) етоксалілхлориду. Після охолодження реакційну суміш вливають у 30 мл води і відфільтровують осад. Вихід 2,39 г (95%). Кристалізують із водного етанолу.

Спектр ^1H - ЯМР: 1,34 (3H, т, $\text{CH}_2\text{-CH}_3$), 2,36 (3H, с, Ar-CH_3), 4,34 (2H, к, $\text{CH}_2\text{-CH}_3$), 7,68 (1H, д, H3), 8,01 (1H, д, H4), 8,31 (1H, с, H6), 10,54 (1H, с, -NH-).

Значення R_f визначено в системах:

- 1) - ацетон : хлороформ : гексан (1:1:3),
- 2) - етанол : хлороформ : гексан (1:1:3);

Гідразид 2-метил-5-нітрооксанілової кислоти (2.3)

До розчину 2,52 г (0,01 моль) етилового ефіру 2-метил-5-нітрооксанілової кислоти (2.2) у 30 мл етанолу додають 0,8 мл гідразингідрату. Через 5 хвилин реакційну масу підкислюють HCl до $\text{pH} \sim 2\text{-}3$. Осад відфільтровують. Кристалізують із водного діоксану. Вихід 2,26 г (95%). Спектр ^1H - ЯМР: 2,36 (3H, с, Ar-CH_3), 6,31 - 7,70 (3H, м, Ar-H), 10,54 (1H, с, -NH-), 11,54 (2H, с, - NH_2).

Значення R_f визначено в системах:

- 1) - етанол : хлороформ : гексан (1:1:3),
- 2) - ацетон : хлороформ : гексан (1:1:3);

β -N-(2'-нітробензил)сульфогідразид 2-метил-5-нітрооксанілової кислоти (2.5)

До суміші 2,38 г (0,01 моль) гідразиду 2-метил-5-нітрооксанілової кислоти (3.5) та 1,6 г (0,02 моль) піридину в 10 мл етанолу додають 2,53 г (0,011 моль) 2-нітробензилсульфохлориду. Суміш нагрівають 3 хвилини на водяній бані. До охолодженого розчину додають 30 мл води, підкислюють HCl до pH $\sim$ 3-4. Осад відфільтровують. Кристалізують із водного ДМФА. Вихід 3,85 г (91%). Сполуки 2.4, 2.6-2.8 отримані аналогічно.

Значення R_f визначено в системах:

- 1) - ацетон - гексан - хлороформ (1:1:1);
- 2) - етанол - гексан - хлороформ (1:2:1).

Висновки до розділу 2

1. Здійснено синтез похідних 2-метил-5-нітрооксанілових кислот;
2. Будова речовин підтверджена даними елементного аналізу, ІЧ-, УФ-, ЯМР- спектроскопією;
3. Валентні коливання вторинної аміногрупи (ν_{NH}) у похідних 2-метил-5-нітрооксанілових кислот при 3375 см^{-1} свідчать про наявність внутрішньомолекулярного водневого зв'язку.

РОЗДІЛ III

IN SILICO ДОСЛІДЖЕННЯ ПОТЕНЦІЙНИХ АФІ НА ОСНОВІ ЗАМІЩЕНИХ АРИЛСУЛЬФОГІДРАЗИДІВ НІТРООКСАНІЛОВИХ КИСЛОТ З ВИКОРИСТАННЯМ ПРОГРАМ "PHARMAEXPERT ONLINE", "MOLINSPIRATION CHEMINFORMATICS SOFTWARE", "WAY2DRUG"

3.1. *In silico* дослідження заміщених арилсульфогідразидів нітрооксанілових кислот з використанням програми "pharmaexpert online"

Для вирішення питання подальшого скринінгового дослідження потенційних АФІ на основі заміщених арилсульфогідразидів нітрооксанілових кислот (2.4-2.8), була зроблена спроба встановити вірогідність можливих видів фармакологічної дії, з огляду на їхню структуру (наявність або відсутність відомих фармакофорів), порівняно з базовими аналогами, або з огляду на математичні моделі фармакологічної взаємодії всередині молекул.

З цією метою було використано математичну програму прогнозу біологічної активності "pharmaexpert online", фармакологічна база якої налічує понад 45 тисяч структур експериментальних сполук, уже вивчених провідними біохімічними лабораторіями світу.

Результати дослідження можливих видів фармакологічної дії у синтезованих сполук 2.4-2.8 наведено в таблиці 3.1.

Основними критеріями оцінки фармакологічної активності досліджених сполук є показники P_a (коефіцієнт імовірності знаходження у сполуки зазначеної активності) і P_i (коефіцієнт імовірності того, що дана активність у сполуки проявлена не буде). Вважається, що чим більший інтервал між P_a і P_i ($P_a > P_i$), 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 (2.4-2.8) - протидіабетична, сечогінна, гіпоглікемічна, антигіпертензивна, антидіабетична симптоматична, протипротозойна, протитуберкульозна (таблиця 3.1). Ці результати корелюють із результатами досліджень, проведених на кафедрах медико-біологічного профілю Національного фармацевтичного університету.

Наступним кроком скринінгового дослідження потенційних АФІ на основі заміщених арилсульфогідразидів нітрооксанілових кислот (2.4-2.8) була зроблена спроба встановити ймовірність можливих видів побічних ефектів і токсичності за умови $P_a > P_i$. Отримані результати представлені в таблиці 3.2.

Інформацію подано в загальному вигляді для всіх сполук (2.4-2.8) в одній таблиці 3.2 з огляду на те, що практично всі сполуки виявили однотипний вид токсичності з невеликими імовірнісними відхиленнями, тому за основу взято результати ΔP_a та ΔP_i .

Для сполук 2.4-2.8 було виявлено такі види мутагенності: гематотоксична, канцерогенна для мишей, канцерогенна для щурів, мутагенна, канцерогенна, канцерогенна до клітин групи 3 та групи 2В, мутагенна для сальмонели.

Ці види токсичності важливі в контексті біохімічних особливостей механізму впливу. В сучасній літературі є згадки, що є сполуки - інтеркалятори ДНК і, таким чином, легко вбудовується в ДНК. Механізм токсичності фактично є прямим механізмом впливу на клітини макро- та мікроорганізму. Якщо, приміром, з'єднати фармакофори, які мають здатність впливати на сальмонелу, з інтеркалятором мутагенності на сальмонелу, то наші арилсульфогідразиди нітрооксанілових кислот будуть служити фактичними переносниками цих сполук саме на цю клітину-мішень, а для

всього організму речовини будуть нешкідливими.

Таким чином, деякі вчені пропонують здійснювати лікування онкозахворювань, бактеріальної інфекції або використовувати речовини, до яких виробилася опірність, використовуючи інтерколятори. Ми без проблем знімаємо опірність клітин мікроорганізмів до конкретних лікарських препаратів. Це вже наступне покоління фармакологічного впливу. При цьому препарати чинять мінімальну токсичну дію на макроорганізм через їх безпосередній вплив на клітину-мішень.

Використовуючи інтерколятори, можна здійснювати лікарську хіміотерапію на конкретні види саркоми, карциноми або інші патоморфологічні новоутворення та унікальні клітинні структури.

3.2. *In silico* дослідження заміщених арилсульфогідразидів нітрооксанилових кислот з використанням програми "Way2Drug"

Продовжуючи наш слідчий проект, ми використовували програмне забезпечення, до якого входить програмний продукт:

Rat IP LD₅₀ - прогнозування гострої токсичності у щурів.

Ми скористалися тим програмним продуктом, який був нам інтелектуально зрозумілим і не розроблявся для конкретних біохімічних досліджень. Результати дослідження представлені в таблиці 3.3.

Проводячи *in silico* фармакологічні випробування, варто окремо зупинитися на проблемах визначення токсичності, і, зокрема, гострої токсичності (LD₅₀) щодо лабораторних щурів при різних способах введення лікарських речовин.

Навчальні набори були створені на основі даних із бази даних SYMYX MDL Toxicity Database. Вони включають інформацію про ~10000 хімічних структур з даними про гостру токсичність щурів, представленими у вигляді значень LD₅₀ (mg/kg).

Крім показників токсичності у щурів також програма дозволила встановити клас токсичності для досліджуваних сполук 2.4-2.8. Результати дослідження представлені в таблиці 3.4.

Дослідження токсичності відносно щурів дало змогу отримати таку інформацію - гостра токсичність LD_{50} залежно від способу введення перебуває в такому діапазоні: внутрішньочеревний спосіб введення (1009,0-1128,0 mg/kg), внутрішньовенний спосіб введення (313,1-485,4 mg/kg), пероральний спосіб введення (895,1-2996,0 mg/kg), підшкірний спосіб введення (947,9-1799,0 mg/kg).

За міжнародною класифікацією всі отримані сполуки належать до 4-го та 5-го класу токсичності (1-й - речовини надзвичайно небезпечні; 2-й - речовини високонебезпечні; 3-й - речовини помірно небезпечні; 4-й - речовини малонебезпечні; 5-й - речовин, які мають відносно низьку гостру токсичність, які за деяких обставин можуть становити загрозу для груп ризику серед населення).

3.3. *In silico* дослідження заміщених арилсульфогідразидів нітрооксанилових кислот з використанням програми "Molinspiration Cheminformatics Software"

Площа молекулярної полярної поверхні (PSA), яка визначається як сума поверхневого внеску полярних атомів (зазвичай кисню, азоту та приєднаних воднів) у молекулі, добре корелює з властивостями транспорту ліків, такими як всмоктування в кишківнику або кров-мозок, бар'єрне проникнення. Однак сучасні методології розрахунку PSA відносно трудомісткі через необхідність створити розумну тривимірну геометрію молекули та розрахувати саму поверхню. Щоб забезпечити віртуальний скринінг біодоступності дуже великих колекцій молекул або цілих віртуальних комбінаторних бібліотек, розроблено нову, дуже швидку методологію розрахунку PSA на основі вкладів фрагментів на основі

програми "Molinspiration Cheminformatics Software".

У даному випадку йдеться про так звані правила К.Ліпінські. Незважаючи на наближення, результати можна порівняти за якістю з результатами, отриманими з використанням набагато вибагливіших в обчислювальному відношенні підходів, про що свідчать перевірочні дослідження з опублікованими даними про транспортування ліків, включно з кишковою абсорбцією та проникненням через гематоенцефалічний бар'єр.

Правило К.Ліпінські, також відоме як правило п'яти - емпіричне правило, що допомагає визначити, чи володіє хімічна сполука з певною фармакологічною або біологічною активністю властивостями, що роблять її перорально активним лікарським засобом для людини. Результати біологічного *in silico* скринінгу представлені в таблиці 3.4.

У результаті дослідження нами було встановлено, що, крім одного випадку у сполуці 2.4, практично всі отримані сполуки відповідають розробленим п'яти правилам К.Ліпінські, тобто вони мають високу біодоступність, і їх можна назвати потенційними АФІ.

3.4. Протимікробна активність заміщених арилсульфогідразидів нітрооксанилових кислот

У зв'язку з тим, що у *in silico* дослідженнях фігурують два види потенційної активності проти різних штамів мікрорганізмів, мало сенс провести скринінгове тестування з протимікробної активності *in vitro*. Дослідження *in vitro* проведено в мікробіологічній лабораторії Харківського НДІ патології хребта та суглобів імені професора М.І. Сітенко.

Антимікробну активність отриманих речовин вивчали за методом серійних розведень у рідких поживних середовищах. Речовини розводили в живильному середовищі (м'ясопептонний бульйон, рН~7,2). Як тест мікроби використовували добові агарові культури грампозитивних - 1) золотистий стафілокок (*Staphylococcus aureus* ATCC 25923), 2) сінна паличка (*Bacterium*

subtilis ATCC 66337) і грамнегативних - 3) кишкова паличка (*Echerichia coli* ATCC 25912), 4) синьогнійна паличка (*Pseudomonas aeruginosa* ATCC 78857). Препаратом порівняння служив етакридину лактат. Результати мікробіологічних досліджень представлені в таблиці 3.5.

За результатами мікробіологічного скринінгу встановлено, що сполуки (2.4-2.8) виявляють виражену протимікробну активність переважно в концентраціях 31,2 - 125 мкг/мл, що не перевищує в експерименті аналогічну активність препарату порівняння – етакридину лактат.

Власні експериментальні дослідження дали можливість встановити, що одержані арилсульфогідразиди нітрооксанілових кислот 2.4-2.8 можуть бути потенційними протимікробними засобами, але необхідні конкретні дослідження тих видів активності, які спрогнозовані в рамках *in silico* досліджень, а саме – антипротозойної та протитуберкульозної.

Таблиця 3.1

Можливі види фармакологічної активності арилсульфогідразидів нітрооксанилових кислот

Сполуки	$\sim Pa$	$\sim Pi$	Можливі фармакологічні ефекти
2.4 2.5 2.6 2.7 2.8	0,827	0,004	Протидіабетичний
	0,704	0,004	Сечогінний
	0,590	0,003	Гіпоглікемічний
	0,545	0,021	Антигіпертензивний
	0,395	0,029	Антидіабетичний симптоматичний
	0,359	0,021	Антипротозойний
	0,339	0,055	Протитуберкульозний

Таблиця 3.2

Загальна ймовірна токсичність арилсульфогідразидів нітрооксанілових кислот

Сполуки	$\sim Pa$	$\sim Pi$	Можливі побічні ефекти і токсичність
2.4 2.5 2.6 2.7 2.8	0,571	0,131	Гематотоксична
	0,333	0,063	Канцерогенна, миші
	0,291	0,079	Канцерогенна, щури
	0,209	0,047	Мутагенна
	0,198	0,121	Канцерогенна
	0,187	0,111	Канцерогенна, група 3
	0,155	0,116	Канцерогенна, група 2В
	0,131	0,071	Мутагенна, сальмонела

Таблиця 3.3

Прогнозування гострої токсичності для щурів щодо арилсульфогідразидів нітрооксанілових кислот

Сполуки	Вид введення (mg/kg)			
	внутрішньочеревний спосіб введення LD ₅₀	внутрішньовенний спосіб введення LD ₅₀	пероральний спосіб введення LD ₅₀	підшкірний спосіб введення LD ₅₀
2.4	1128,0 in AD	485,4 in AD	1872,0 in AD	1444,0 in AD
2.5	1009,0 in AD	313,1 in AD	1184,0 in AD	947,9 in AD
2.6	1016,0 in AD	430,9 in AD	1792,0 in AD	1799,0 in AD
2.7	1104,0 in AD	375,9 in AD	895,1 in AD	1066,0 in AD
2.8	1067,0 in AD	417,1 in AD	2996,0 in AD	949,5 in AD
Класифікація сполук за гострою токсичністю для гризунів за проектом ОЕСР				
Усі	Class 5 in AD	Class 5 in AD	Class 4 in AD	Class 5 in AD

in AD - сполука потрапляє в область застосовності моделей

out AD - сполука знаходиться поза областю застосовності моделей

Таблиця 3.4

Результати визначення критеріїв "лікарняності" арилсульфогідразидів нітрооксанилових кислот

Сполуки	Критерії "Drug-like"					
	Коефіцієнт розподілу (Log P)	Молекулярна рефракція (полярна поверхня) (Å ²)	Молекулярна маса (М.м.)	Кількість акцепторів водневого зв'язку (Ha)	Кількість донорів водневого зв'язку (Hd)	Кількість нетермінальних зв'язків (Rot B)
2.4	-0.44	159.49	435,41	10	6	6
2.5	-0.58	130.39	423,36	8	5	5
2.6	-0.53	130.39	423,36	8	5	5
2.7	1.15	130.39	457,26	8	5	5
2.8	0.79	130.39	392,39	8	5	5
Критерії Ліпінського	≤ 5	-	≤ 500	≤ 10	≤ 5	≤ 10

**Протимікробна активність
арилсульфогідразидів нітрооксанілових кислот**

Сполуки	Штам мікроорганізму (мкг/мл)			
	Золотистий стафілокок	Синьогнійна паличка	Сінна Паличка	Кишкова паличка
2.4	125	62,5	62,5	125
2.5	125	62,5	62,5	62,5
2.6	62,5	62,5	125	125
2.7	31,2	62,5	31,2	62,5
2.8	125	125	125	125
Етакридину лактат	31,2	15,6	31,2	62,5

Висновки до розділу 3

1. За результатами *in silico* і *in vivo* досліджень заміщені арилсульфогідразиди нітрооксанілових кислот (2.4-2.8) можливо віднести до потенційних АФІ;
2. Описані сполуки мало перспективні як протимікробні засоби проти загальної госпітальної мікрофлори, але має сенс провести дослідження по специфічним видам мікроорганізмів, які вказані при тестуванні *in silico*;
3. Фармакологічні дослідження бажано проводити в напрямі вивчення протидіабетичної, сечогінної, гіпоглікемічної, антигіпертензивної, антидіабетичної симптоматичної, протипротозойної, протитуберкульозної активності.

ЗАГАЛЬНІ ВИСНОВКИ

1. Здійснено синтез 7-ми сполук: етилового ефіру, гідразиду та арилсульфогідразидів 2-метил-5-нітрооксанилової кислоти;
2. Будова речовин підтверджена даними елементного аналізу, ІЧ-, УФ-, ЯМР- спектроскопією;
3. Виявлено валентні коливання вторинної аміногрупи (ν_{NH}) у похідних 2-метил-5-нітрооксанилових кислот при 3375 cm^{-1} , що свідчить про наявність внутрішньомолекулярного водневого зв'язку;
4. Бактеріостатична активність отриманих сполук щодо тестових мікроорганізмів проявляється при концентраціях 31,2 - 250 мкг/мл, що є мало перспективною в якості протимікробної проти загальної госпітальної мікрофлори (інфекції);
5. Фармакологічні дослідження бажано проводити в напрямі вивчення протидіабетичної, сечогінної, гіпоглікемічної, антигіпертензивної, антидіабетичної симптоматичної, протипротозойної, протитуберкульозної активності.

СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

1. Martin L., Hutchens M., Hawkins C. (2017). How much do clinical trials cost? *Nature Reviews Drug Discovery*, 16(6), 381–382.
2. Medina-Franco J.L., Martinez-Mayorga K., Juarez-Gordiano C. (2007). Pyridin-2(1H)-ones: a promising class of HIV-1 non-nucleoside reverse transcriptase inhibitors. *ChemMedChem*, Aug; 2 (8): 1141-7.
3. Talele T., Khedkar S.(2010). Successful applications of computer aided drug discovery: moving drugs from concept to the clinic. *Current Topics in Medicinal Chemistry*, 10, 127–141.
4. Saldivar-Gonzalez, F.I., Prieto-Martinez, F.D. (2017). Descubrimiento y desarrollo de farmacos: un enfoque computacional. *Educacion Quimica*, 28, 51–58.
5. Usha T., Shanmugarajan D., Goyal A.K. (2018). Recent updates on computer-aided drug discovery: time for a paradigm shift. *Current Topics in Medicinal Chemistry*, 17, 3296–3307.
6. Varnek A. (2011). Chemoinformatics as a theoretical chemistry discipline. *Molecular Informatics*, 30, 20–32.
7. Sliwoski G., Kothiwale S., Meiler, J. (2014). Computational methods in drug discovery. *Pharmacological Reviews*, 66, 334–395.
8. Pagadala N. S., Syed K. (2017). Software for molecular docking: a review. *Biophysical Reviews*, 9, 91–102.
9. Schneider G., Fechner, U. (2005). Computer-based de novo design of drug-like molecules. *Nature Reviews Drug Discovery*, 4, 649–663.
10. Parker C.G., Galmozzi, A., Wang Y. (2017). Ligand and target discovery by fragment-based screening in human cells. *Cell*, 168, 527–541.
11. Ganesan A., Coote M.L., Barakat K. (2017). Molecular dynamics-driven drug discovery: leaping forward with confidence. *Drug Discovery Today*, 22, 249–269.

12. Leach A.R. An introduction to chemoinformatics. *Journal of Computer-Aided Molecular Design*, 2007, 17: 399.
13. Seyhan A. A. Lost in translation: the valley of death across preclinical and clinical divide—identification of problems and overcoming obstacles. *Translational Medicine Communications* 2019, 4, 1–19.
14. Ban T. A. The role of serendipity in drug discovery. *Dialogues in clinical neuro- science* 2006, 8, 335.
15. Hansch C. Drug research or the luck of the draw. *Journal of Chemical Education* 1974, 51, 360.
16. Curtis M. Drug discovery challenges now the low hanging fruit has been harvested. <https://www.bps.ac.uk/publishing/blog/september-2018/drug-discovery-challenges-now-the-low-hanging-fruit>, (accessed on 2021- 04-06).
17. Williams M. Productivity shortfalls in drug discovery: contributions from the preclinical sciences? *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics* 2011, 336, 3–8.
18. Macalino S. J. Y.; Gosu V.; Hong S. Role of computer-aided drug design in modern drug discovery. *Archives of Pharmacal Research* 2015, 38, 1686–1701.
19. Wouters O. J.; McKee M.; Luyten J. Estimated research and development investment needed to bring a new medicine to market, 2009-2018. *Journal of the American Medical Association* 2020, 323, 844–853.
20. Di Masi J. A.; Grabowski H. G.; Hansen R. W. Innovation in the pharmaceutical industry: new estimates of R&D costs. *Journal of Health Economics* 2016, 47, 20–33.
21. Di Masi J. A. Research and development costs of new drugs. *Journal of the American Medical Association* 2020, 324, 517–517.
22. U.S.F.D.A, The drug development process. <https://www.fda.gov/patients/learn-about-drug-and-device-approvals/drug-development-process>, (accessed on 2021-04-06).
23. Bajorath J. Computer-aided drug discovery. *F1000Research* 2015, 4 :

F1000 Faculty Rev-630.

24. Sliwosk G.; Kothiwale S.; Meiler J. Computational methods in drug discovery. *Pharmacological Reviews* 2014, 66, 334–395.
25. Leelananda S. P.; Lindert S. Computational methods in drug discovery. *Beilstein Journal of Organic Chemistry* 2016, 12, 2694–2718.
26. Moffat J. G.; Vincent F. Opportunities and challenges in phenotypic drug discovery: an industry perspective. *Nature Reviews Drug discovery* 2017, 16, 531–543.
27. Chen H.; Engkvist O.; Wang Y. The rise of deep learning in drug discovery. *Drug Discovery Today* 2018, 23, 1241–1250.
28. Chaudhari R.; Tan Z.; Huang B. Computational polypharmacology: a new paradigm for drug discovery. *Expert Opinion on Drug Discovery* 2017, 12, 279–291.
29. Zhou H.; Gao M.; Skolnick J. Comprehensive prediction of drug-protein interactions and side effects for the human proteome. *Scientific Reports* 2015, 5, 11090.
30. Cereto-Massague A.; Ojeda M. J. M. J.; Valls C. Tools for *in silico* target fishing. *Methods* 2015, 71, 98–103.
31. Gfeller D.; Grosdidier A.; Wirth M. Swiss-Target-Prediction: A web server for target prediction of bioactive small molecules. *Nucleic Acids Research* 2014, 42, W32–W38.
32. Peon A.; Naulaerts S.; Ballester P. J. Predicting the Reliability of Drug-target Interaction Predictions with Maximum Coverage of Target Space. *Scientific Reports* 2017, 7, 3820.
33. Koutsoukas A.; Simms B. From *in silico* target prediction to multi-target drug design: Current databases, methods and applications. *Journal of Proteomics* 2011, 74, 2554–2574.
34. Park K. A review of computational drug repurposing. 2019; <https://synapse.koreamed.org/DOIX.php?id=10.12793/tcp.2019.27.2.59>.
35. Vilar S.; Hripcsak G. The role of drug profiles as similarity metrics:

- Applications to repurposing, adverse effects detection and drug-drug interactions. *Briefings in Bioinformatics* 2017, 18, 670–681.
36. Sam E.; Athri P. Web-based drug repurposing tools: a survey. *Briefings in Bioinformatics* 2017, 1–18.
 37. Wang C.; Kurgan L. Review and comparative assessment of similarity-based methods for prediction of drug–protein interactions in the drug gable human proteome. *Briefings in Bioinformatics* 2019, 20, 2066–2087.
 38. Lo Y. C.; Rensi S. E.. Machine learning in chemoinformatics and drug discovery. *Drug Discov Today* 2018, 23, 1538-1546.
 39. Lavecchia A. Machine-learning approaches in drug discovery: Methods and applications. *Drug Discovery Today* 2015, 20, 318–331.
 40. Huang H.; Zhang G. Reverse screening methods to search for the protein targets of chemopreventive compounds. 2018; www.frontiersin.org.
 41. Lotfi Shahreza, M.; Ghadiri, N.; Mousavi, S. R. A review of network-based approaches to drug repositioning. *Briefings in Bioinformatics* 2018, 19, 878–892.
 42. Cortes-Ciriano I.; Ain Q. U. Polypharmacology modelling using proteochemometrics (PCM): recent methodological developments, applications to target families, and future prospects. *MedChemComm* 2015, 6, 24–50.
 43. Ezzat A.; Wu M.; Li X.-L. Computational prediction of drug–target interactions using chemogenomic approaches: an empirical survey. *Briefings in Bioinformatics* 2019, 20, 1337–1357.
 44. Kaushik A.C.; Mehmood A.; Dai, X. A comparative chemogenic analysis for predicting Drug-Target Pair via Machine Learning Approaches. *Scientific Reports* 2020, 10, 1–11.
 45. Gong J.; Cai C.; Liu X. ChemMapper: A versatile web server for exploring pharmacology and chemical structure association based on molecular 3D similarity method. *Bioinformatics* 2013, 29, 1827–1829.
 46. Wang L.; Ma, C.; Wipf P.; Liu H. Target Hunter: An *In Silico* Target

- Identification Tool for Predicting Therapeutic Potential of Small Organic Molecules Based on Chemogenomic Database. *The AAPS Journal* 2013, 15, 395–406.
47. Nickel J.; Gohlke B. O.; Erehman J. SuperPred: Update on drug classification and target prediction. *Nucleic Acids Research* 2014, 42, 26–31.
 48. Peon A.; Li H.; Ghislat G. MolTarPred: A web tool for comprehensive target prediction with reliability estimation. *Chemical Biology and Drug Design* 2019, cbdd.13516.
 49. Ding H.; Takigawa I.; Mamitsuka H. Similarity-based machine learning methods for predicting drug-target interactions: A brief review. *Briefings in Bioinformatics* 2013, 15, 734–747.
 50. Wang C.; Kurgan L. Survey of similarity-based prediction of drug-protein interactions. *Current Medicinal Chemistry* 2020, 27, 5856–5886.
 51. Bosc N.; Atkinson F.; Felix E. Large scale comparison of QSAR and conformal prediction methods and their applications in drug discovery. *Journal of Cheminformatics* 2019, 11, 4.
 52. May, A.; Klambauer G.; Unterthiner T. Large-scale comparison of machine learning methods for drug target prediction on ChEMBL. *Chemical Science* 2018, 9, 5441–5451.
 53. Ding Y.; Tang J.; Guo F. Identification of drug-target interactions via multiple information integration. *Information Sciences* 2017, 418-419, 546–560.
 54. Keum J.; Nam H. SELF-BLM: Prediction of drug-Target interactions via self- Training SVM. *PLoS ONE* 2017, 12, e0171839.
 55. Gawehn E.; Hiss J. A.; Schneider G. Deep Learning in Drug Discovery. *Molecular Informatics* 2016, 35, 3–14.
 56. Zhang H.; Liao L.; Saravanan K. M. DeepBindRG: a deep learning based method for estimating effective protein–ligand affinity. *PeerJ* 2019, 7, e7362.

57. Monteiro N. R.; Ribeiro B.; Arrais J. P. Deep neural network architecture for drug-target interaction prediction. *International Conference on Artificial Neural Networks*. 2019; pp 804–809.
58. Lee K.; Kim D. In-Silico molecular binding prediction for human drug targets using deep neural multi-task learning. *Genes* 2019, 10, 906.
59. Lee H.; Kim W. Comparison of target features for predicting drug-target interactions by deep neural network based on large-scale drug-induced Transcriptome data. *Pharmaceutics* 2019, 11, 377.
60. Lo Y. C.; Senese S.; Li C. M. Large-Scale Chemical Similarity Networks for Target Profiling of Compounds Identified in Cell-Based Chemical Screens. *PLoS Computational Biology* 2015, 11, e1004153.
61. Lo Y.-C.; Torres J. Z. Chemical Similarity Networks for Drug Discovery. *Special Topics in Drug Discovery* 2016,
62. Lo Y. C.; Senese S.; Damoiseaux R. 3D Chemical Similarity Networks for Structure-Based Target Prediction and Scaffold Hopping. *ACS Chemical Biology* 2016, 11, 2244–2253.
63. Schomburg K. T.; Bietz S.; Briem H. Facing the challenges of structure-based target prediction by inverse virtual screening. *Journal of Chemical Information and Modeling* 2014, 54, 1676–1686.
64. Schomburg, K. T.; Rarey, M. What is the potential of structure-based target prediction methods? *Future Medicinal Chemistry* 2014, 6, 1987–1989.
65. Pantsar, T.; Poso, A. Binding affinity via docking: fact and fiction. *Molecules* 2018, 23, 1899.
66. Hwang, H.; Dey, F.; Petrey, D. Structure-based prediction of ligand–protein interactions on a genome-wide scale. *Proceedings of the National Academy of Sciences* 2017, 114, 13685–13690.
67. Lavecchia, A.; Cerchia, C. *In silico* methods to address polypharmacology: Current status, applications and future perspectives. *Drug Discovery Today* 2016, 21, 288– 298.
68. Ezzat A.; Wu M.; Li X.-L. Computational prediction of drug–target

- interactions using chemogenomic approaches: an empirical survey. Briefings in Bioinformatics 2018,
69. Reker D.; Schneider P.; Schneider G. Active learning for computational chemogenomics. *Future Medicinal Chemistry* 2017, 9, 381–402.
 70. Yang, S.-Q.; Ye, Q. Current advances in ligand-based target prediction. *Wiley Interdisciplinary Reviews: Computational Molecular Science* 2021, 11, e1504.
 71. Gonzalez-Medina M.; Naveja J.J. Open chemoinformatic resources to explore the structure, properties and chemical space of molecules. *RSC Advances* 2017, 7, 54153–54163.
 72. EMBLEBI, ChEMBL. <https://www.ebi.ac.uk/chembl/>, (accessed on 2021-04-28).
 73. Mendez, D.; Gaulton, A. ChEMBL: towards direct deposition of bioassay data. *Nucleic Acids Research* 2019, 47, D930–D940.
 74. Gaulton, A.; Hersey, A. The ChEMBL database in 2017. *Nucleic Acids Research* 2017, 45, D945–D954.
 75. Katsila, T.; Spyroulias, G. A.; Patrinos, G. P. Computational approaches in target identification and drug discovery. *Computational and Structural Biotechnology Journal* 2016, 14, 177–184.
 76. Chen, X.; Yan, C. C.; Zhang, X. Drugtarget interaction prediction: databases, web servers and computational models. *Briefings in Bioinformatics* 2016, 17, 696–712.
 77. Vanhaelen Q.; Mamoshina P.; Aliper A. M. Design of efficient computational workflows for *in silico* drug repurposing. *Drug Discovery Today* 2017, 22, 210–222.
 78. Brown, A. S.; Patel, C. J. A review of validation strategies for computational drug repositioning. *Briefings in Bioinformatics* 2018, 19, 174–177.
 79. Liu, H.; Sun, J.; Guan, J. Improving compound–protein interaction prediction by building up highly credible negative samples. *Bioinformatics* 2015, 31, i221–i229.

80. Mervin, L. H.; Afzal, A. M.; Drakakis, G. Target prediction utilizing negative bioactivity data covering large chemical space. *Journal of Cheminformatics* 2015, 7, 1–16.
81. Mahmud, S. H.; Chen, W.; Meng, H.; Jahan, H.; Liu, Y.; Hasan, S. M. Prediction of drug-target interaction based on protein features using undersampling and feature selection techniques with boosting. *Analytical Biochemistry* 2020, 589, 113507.
82. Weininger, D. SMILES, a chemical language and information system. 1. Introduction to methodology and encoding rules. *Journal of Chemical Information and Computer Sciences* 1988, 28, 31–36.
83. Jastrzebski, S. Learning to smile (s). arXiv preprint arXiv:1602.06289 2016, (v1).
84. Muratov, E. N.; Bajorath, J. QSAR without borders. *Chemical Society Reviews* 2020, 49, 3525–3564.
85. Rogers, D.; Hahn, M. Extended-connectivity fingerprints. *Journal of Chemical Information and Modeling* 2010, 50, 742–754.
86. Willett, P. The calculation of molecular structural similarity: principles and practice. *Molecular Informatics* 2014, 33, 403–413.
87. Keiser, M. J.; Roth, B. L. Relating protein pharmacology by ligand chemistry. *Nature Biotechnology* 2007, 25, 197–206.
88. Keiser, M. J. Predicting new molecular targets for known drugs. *Nature* 2009, 462, 175–181.
89. Lounkine, E.; Keiser, M. J. Large-scale prediction and testing of drug activity on side-effect targets. *Nature* 2012, 486, 361–367.
90. Gfeller, D.; Michielin, O.; Zoete, V. Shaping the interaction landscape of bioactive molecules. *Bioinformatics* 2013, 29, 3073–3079.
91. Park, Y.; Marcotte, E. M. Flaws in evaluation schemes for pair-input computational predictions. *Nature Methods* 2012, 9, 1134–1136.
92. Robinson, M. C.; Glen, R. C. Validating the validation: reanalyzing a large-scale comparison of deep learning and machine learning models for

- bioactivity prediction. *Journal of Computer-Aided Molecular Design* 2020, 1–14.
93. Liu, X.; Vogt, I.; Haque, T. HitPick: A web server for hit identification and target prediction of chemical screenings. *Bioinformatics* 2013, 29, 1910–1912.
 94. Hamad, S. HitPickV2: a web server to predict targets of chemical compounds. *Bioinformatics* 2019, 35, 1239–1240.
 95. Awale, M.; Reymond, J. L. Polypharmacology Browser PPB2: Target Prediction Combining Nearest Neighbors with Machine Learning. *Journal of Chemical Information and Modeling* 2019, 59, 10–17.
 96. Cockroft, N. T.; Cheng, X.; Fuchs, J. R. STarFish: A Stacked Ensemble Target Fishing Approach and its Application to Natural Products. *Journal of Chemical Information and Modeling* 2019, acs. jcim. 9b00489.
 97. Huwe, C. M. Synthetic library design. *Drug Discovery Today* 2006, 11, 763–767.
 98. Langer, T.; Hoffmann, R. Hit finding: towards smarter approaches. *Current Opinion in Pharmacology* 2009, 9, 589–593.
 99. Paricharak, S. Data-driven approaches used for compound library design, hit triage and bioactivity modeling in high-throughput screening. *Briefings in Bioinformatics* 2018, 19, 277–285.
 100. Wassermann, A. M. Composition and applications of focus libraries to phenotypic assays. *Frontiers in Pharmacology* 2014, 5, 164.
 101. Petrone, P. M. Rethinking molecular similarity: comparing compounds on the basis of biological activity. *ACS Chemical Biology* 2012, 7, 1399–1409.
 102. Janzen, W. P. Screening technologies for small molecule discovery: the state of the art. *Chemistry & Biology* 2014, 21, 1162–1170.
 103. Bakken, G. A. Shaping a screening file for maximal lead discovery efficiency and effectiveness: elimination of molecular redundancy. *Journal of Chemical Information and Modeling* 2012, 52, 2937–2949.
 104. Spear, K. L.; Brown, S. P. The evolution of library design: crafting smart

- compound collections for phenotypic screens. *Drug Discovery Today: Technologies* 2017, 23, 61–67.
105. Welsch, M. E. Privileged scaffolds for library design and drug discovery. *Current Opinion in Chemical Biology* 2010, 14, 347–361.
 106. Stork, C. PAIN (S) relievers for medicinal chemists: how computational methods can assist in hit evaluation. 2018.
 107. Brenk, R. Lessons learnt from assembling screening libraries for drug discovery for neglected diseases. *ChemMedChem* 2008, 3, 435.
 108. Schneider, P. Privileged Structures Revisited. *Angewandte Chemie International Edition* 2017, 56, 7971–7974.
 109. Lahue, B. R. Diversity & tractability revisited in collaborative small molecule phenotypic screening library design. *Bioorganic & Medicinal Chemistry* 2020, 28, 115192.
 110. Follmann, M. An approach towards enhancement of a screening library: The Next Generation Library Initiative (NGLI) at Bayer-against all odds? *Drug Discovery Today* 2019, 24, 668–672.
 111. Lisurek, M. Design of chemical libraries with potentially bioactive molecules applying a maximum common substructure concept. *Molecular Diversity* 2010, 14, 401–408.
 112. Schuffenhauer, A. Evolution of Novartis' Small Molecule Screening Deck Design. *J.MedChem.* 2020, 10, 14425-14447. doi: 10.1021/acs. jmedchem. 0c01332.
 113. Baell, J. B. Broad coverage of commercially available lead-like screening space with fewer than 350,000 compounds. *Journal of Chemical Information and Modeling* 2013, 53, 39–55.
 114. Gillet, V. J. Diversity selection algorithms. *Wiley Interdisciplinary Reviews: Computational Molecular Science* 2011, 1, 580–589.
 115. Huggins, D. J. Rational methods for the selection of diverse screening compounds. *ACS Chemical Biology* 2011, 6, 208–217.
 116. Paricharak, S. Analysis of iterative screening with stepwise compound

- selection based on Novartis in-house HTS data. *ACS Chemical Biology* 2016, 11, 1255–1264.
117. Біологічна хімія : підруч. для фармац. ВЗО та фармац. ф-тів мед. ВЗО III-IV рівнів акредитації / Л. М. Вороніна [та ін.] ; за ред. Л. М. Вороніної ; НФАУ. - Х. : Основа : НФАУ, 2000. - 608 с.
 118. Stamatelou, K.; Goldfarb, D.S. Epidemiology of Kidney Stones. *Healthcare* 2023, 11, 424.
 119. Ascorbic acid intake and oxalate synthesis / John Knight, Kumudu Madduma-Liyanage // *Urolithiasis*. 2016; 44(4): 289–297.
 120. Oxalic acid, a molecule at the crossroads of bacterial-fungal interactions / Fabio Palmieri, Aislinn Estoppey, Geoffrey L. House et all. // *Adv. Appl. Microbiol.* 2019; 106:49-77. doi : 10.1016 / bs. aambs. 2018.10.001.
 121. Characterization of metabolic network of oxalic acid biosynthesis through RNA seq data analysis of developing spikes of finger millet (*Eleusine coracana*): Deciphering the role of key genes involved in oxalate formation in relation to grain calcium accumulation / Naved Akbar, Supriya Gupta, Apoorv Tiwari, Anil Kumar // *G. Gene*. 2018.01.071. Apr 5 ; 649:40-49. doi : 10.1016.
 122. Sclerotinia sclerotiorum interaction. Oxalic acid-mediated biochemical and physiological changes in the common bean / Fagundes-Nacarath, D. Debona, F. A. Rodrigues // *J. Plaphy*. 2018.05.028. *Plant Physiol Biochem*, 2018. Aug;129:109-121.doi: 10.1016.
 123. Sclerotinia sclerotiorum: An Evaluation of Virulence Theories / Liangsheng Xu, Guoqing Li, Daohong Jiang, Weidong Chen // *Annurev-phyto*, 2018. Aug. 25; 56 : 311-338. doi : 10.1146.
 124. Investigation on the hygroscopicity of oxalic acid and atmospherically relevant oxalate salts under sub- and supersaturated conditions / Suresh K. R. Boreddy, Kimitaka Kawamura // *Environ Sci Process Impacts*. 2018, Jul 18; 20(7):1069-1080. doi: 10.1039 / c8em00053k.
 125. Oxalic Acid as a Hydrogen Donor for the Hydrodesulfurization of Gas Oil

and Deoxygenation of Rapeseed Oil Using Phonolite-Based Catalysts / José Miguel Hidalgo Herrador, Jakub Fratzak, Zdeněk Tišler, Hector de Paz Carmona, Romana Velvarská // *Molecules*. 2020 Aug 15; 25 (16): 3732. doi: 10.3390 / molecules25163732.

126. Використання *in silico* методів при розробці потенційних АФІ на основі арилсульфогідразидів нітрооксанилових кислот / В. Д. Яременко, Л. О. Перехода, К. М. Головня // *Modern research in science and education : Proceedings of the 4th International scientific and practical conference, Chicago, USA, Desember 7-9, 2023. - Chicago : BoScience Publisher, 2023. - P. 183-186.*
127. Вейганд - Хигельтаг К. Методы эксперимента в органической химии. - М.: Химия, 1968. - 944 с.
128. Д.Браун, А.Флойд, М.Сейнзбери. Спектроскопия органических веществ. М.: Мир, 1992. -300 с.

Додатки

SCI-CONF.COM.UA

**MODERN RESEARCH IN
SCIENCE AND EDUCATION**



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

**CHICAGO
2023**

УДК 547.461.2:004.94

**ВИКОРИСТАННЯ IN SILICO МЕТОДІВ ПРИ РОЗРОБЦІ
ПОТЕНЦІЙНИХ АФІ НА ОСНОВІ АРІЛСУЛЬФОГІДРАЗІДІВ
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 нітрооксанилових кислот; з метою оптимізації експериментального визначення різних впливів 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 гомогеномних даних дозволили методам комп'ютерної хімії стати одним з найпоширеніших.

Молекулярне моделювання - невід'ємна 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, імітиніб, занамівір і нелфінавір і т.д.

Продовження додатку А

Комп'ютерно-математичне моделювання дає змогу на першому етапі, ще до біологічних досліджень, встановити сполуку-лідера або визначити 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 уможлиблює 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 сульфамойльні 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.fti&filter=datesearch.y_1&size=100).

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

Продовження додатку А

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

Нами було синтезовано заміщені арилсульфогідразидів нітрооксанилових 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 "pharmexpert online" досліджуваних сполук є показники P_a (коефіцієнт ймовірності знаходження в сполуки взаємної активності) та P_i (коефіцієнт ймовірності 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 нітрооксанилових кислот - протидіабетична, сечогінна, гіпоглікемічна, антигіпертензивна, антидіабетична симптоматична, протипротозойна, протитуберкульозна.

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

Токсикологічну оцінку потенційних АФІ проводити 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

Продовження додатку А

"Way2Drug". Навчальні набори були створені на основі даних бази токсичності SYMUX 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 Ліпінського. 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 Ліпінського. А саме: коефіцієнт розподілу ($\log P$) не перевищував 1,15 (оптимально за Ліпінським ≤ 5), максимальна молекулярна маса (М.м.) становила 457,26 (за Ліпінським ≤ 500), кількість акцепторів водневого зв'язку (Ha) – 8 - 10 (за Ліпінським ≤ 10), кількість донорів водневого зв'язку (Hd) - 5 (за Ліпінським ≤ 5), кількість нетермінальних зв'язків (Rot B) - 6 (за Ліпінським ≤ 10).

Як узагальнення можливо зробити такі висновки: всі отримані сполуки на основі арилсульфогідразидів нітрооксанилових кислот задовольняють 5 правилам Ліпінського, мають низьку токсичність, тобто вони є перспективними для експериментального визначення 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.





Міністерство
охорони здоров'я
України

Національний
фармацевтичний
університет

ДИПЛОМ II СТУПЕНЯ

нагороджується

**Катерина
ГОЛОВНЯ**

у секційному засіданні студентського
наукового товариства кафедри
медичної хімії

IV Всеукраїнська науково-практична
конференція з міжнародною участю

YOUTH PHARMACY SCIENCE

Ректор НФаУ,
д. фарм. н., проф.



Алла КОТВИЦЬКА

6-7 грудня, 2023 р.,
м. Харків, Україна



Національний фармацевтичний університет

Факультет фармацевтичних технологій та менеджменту

Кафедра медичної хімії

Ступінь вищої освіти магістр

Спеціальність 226 Фармація, промислова фармація

Освітня програма Фармація

ЗАТВЕРДЖУЮ
Завідувачка кафедри
медичної хімії

Ліна ПЕРЕХОДА
«22» серпня 2023 року

ЗАВДАННЯ
НА КВАЛІФІКАЦІЙНУ РОБОТУ ЗДОБУВАЧА ВИЩОЇ ОСВІТИ

Катерини ГОЛОВНІ

1. Тема кваліфікаційної роботи: «Використання *in silico* методів при розробці потенційних АФІ на основі арилсульфогідразидів нітрооксанилових кислот», керівник кваліфікаційної роботи: Віталій ЯРЕМЕНКО, к.фарм.н., доцент, затверджений наказом НФаУ від «16» жовтня 2023 року № 229.
2. Строк подання здобувачем вищої освіти кваліфікаційної роботи: грудень 2023 р.
3. Вихідні дані до кваліфікаційної роботи: літературні джерела щодо методів *in silico* та лікарських препаратів, до складу яких входять похідні щавлевої кислоти; їх використання в сучасній науці.
4. Зміст розрахунково-пояснювальної записки (перелік питань, які потрібно розробити): використання методик *in silico*, їх переваги та недоліки; методи синтезу арилсульфогідразидів нітрооксанилових кислот; визначення фізико-хімічних властивостей, вірогідних видів активностей, протимікробної активності отриманих сполук.
5. Перелік графічного матеріалу: схема синтезу – 1, рисунків – 5, таблиць – 7.

6. Консультанти розділів кваліфікаційної роботи

Розділ	Ім'я, ПРІЗВИЩЕ, посада консультанта	Підпис, дата	
		завдання видав	завдання прийняв
I	Віталій ЯРЕМЕНКО, доцент закладу вищої освіти кафедри медичної хімії	14.06.2023 р.	13.06.2023 р.
II	Віталій ЯРЕМЕНКО, доцент закладу вищої освіти кафедри медичної хімії	26.06.2023 р.	26.06.2023 р.
III	Віталій ЯРЕМЕНКО, доцент закладу вищої освіти кафедри медичної хімії	11.09.2023 р.	11.09.2023 р.

7. Дата видачі завдання: «22 серпня» 2023 р.

КАЛЕНДАРНИЙ ПЛАН

№ з/п	Назва етапів кваліфікаційної роботи	Термін виконання етапів кваліфікаційної роботи	Примітка
1	Аналіз даних наукової літератури щодо застосування <i>in silico</i> технологій у розробці нових АФІ на основі арилсульфогідразидів нітрооксанілових кислот; підбір програмного забезпечення (літературний огляд).	серпень-вересень 2023 р.	виконано
2	Дослідження спектральних характеристик арилсульфогідразидів нітрооксанілових кислот	вересень 2023 р.	виконано
3	<i>In silico</i> дослідження із застосуванням SAR і QSAR програми: "pharmaexpert online", "Molinspiration Cheminformatics Software", "Way2Drug"	жовтень 2023 р.	виконано
4	Обробка результатів аналізу	жовтень-листопад 2023 р.	виконано
5	Оформлення кваліфікаційної роботи.	грудень 2023 р.	виконано
6	Подання до Екзаменаційної комісії.	грудень 2023 р.	виконано

Здобувач вищої освіти

Катерина ГОЛОВНЯ

Керівник кваліфікаційної роботи

Віталій ЯРЕМЕНКО

ВИТЯГ З НАКАЗУ № 229
по Національному фармацевтичному університету
від 16 жовтня 2023 року

Про затвердження тем кваліфікаційних робіт

Затвердити теми кваліфікаційних робіт, керівників-консультантів та рецензентів здобувачам вищої освіти 5 курсу, спеціальність – 226 Фармація, промислова фармація, освітня програма – Фармація (для осіб, що мають ОКР «молодший спеціаліст» за напрямом «Медицина»), ступінь вищої освіти – магістр, термін навчання – 4 р. 6 міс., заочна форма здобуття освіти.

Прізвище, ім'я по батькові здобувача вищої освіти	Тема кваліфікаційної роботи (українською мовою)	Тема кваліфікаційної роботи (англійською мовою)	Керівник кваліфікаційної роботи	Рецензент кваліфікаційної роботи
Головня Катерина Миколаївна	Використання <i>in silico</i> методів при розробці потенційних АФІ на основі арилсульфогі дразидів нітрооксанілових кислот	Using <i>in silico</i> methods in the development of potential APIs based on arylsulfohydrazides of nitrooxanilic acids	к.фарм.н., доцент ЗВО кафедри медичної хімії Яременко В.Д.	д.фарм.н., професор ЗВО, завідувач кафедри загальної хімії Колісник С.В.

Ректор

Алла КОТВИЦЬКА

Вірно:

Декан факультету фармацевтичних технологій та менеджменту



Наталія ЖИВОРА

ВИСНОВОК

Комісії з академічної доброчесності про проведену експертизу
щодо академічного плагіату у кваліфікаційній роботі
здобувача вищої освіти

№ 125118 від « 29 » грудня 2023 р.

Проаналізувавши випускну кваліфікаційну роботу за магістерським рівнем здобувача вищої освіти заочної форми навчання Головні Катерини Миколаївни, 5 курсу, _____ групи, спеціальності 226 Фармація, промислова фармація, на тему: «Використання *in silico* методів при розробці потенційних АФІ на основі арилсульфогідразидів нітрооксанілових кислот / Using *in silico* methods in the development of potential APIs based on arylsulfohydrazides of nitrooxanilic acids», Комісія з академічної доброчесності дійшла висновку, що робота, представлена до Екзаменаційної комісії для захисту, виконана самостійно і не містить елементів академічного плагіату (копіювання).

Голова комісії,
професор



Інна ВЛАДИМИРОВА

2%

15%

ВІДГУК

наукового керівника на кваліфікаційну роботу ступеня вищої освіти
магістр, спеціальності 226 Фармація, промислова фармація

Катерини ГОЛОВНІ

на тему: «Використання *in silico* методів при розробці потенційних АФІ
на основі арилсульфогідразидів нітрооксанілових кислот».

Актуальність теми. Робота присвячена сучасним інформаційним технологіям визначення вірогідних методів біологічної активності при наявності структурної формули або знанню фармакофорів, які входять до складу експериментальної молекули. В якості фармакофорів взяті молекули арилсульфогідразидів нітрооксанілових кислот, що є продовженням багаторічних розробок, проведених в Національному фармацевтичному університеті і, зокрема, на кафедрі медичної хімії.

Практична цінність висновків, рекомендацій та їх обґрунтованість. В ході виконання роботи для 5 оригінальних сполук визначені ймовірні види активності та рівень ймовірної гострої токсичності, використано програмне забезпечення "pharmaexpert online", "Molinspiration Cheminformatics Software", "Way2Drug".

Оцінка роботи. За допомогою програм "pharmaexpert online", "Molinspiration Cheminformatics Software", "Way2Drug" встановлено ймовірні фармакологічні властивості та рівень гострої токсичності 5-ти експериментальних сполук і проведено мікробіологічний скринінг. Одержані результати є корисними для подальшого планування біологічних випробувань. Висновки логічно сформульовані на основі одержаних даних і не викликають сумнівів. За час виконання роботи Катерина ГОЛОВНЯ придбала необхідні навички роботи з сучасними інформаційними технологіями, засвоїла основні методи доведення структури хімічних сполук, проявила себе як зацікавлений студент, сформувалась як фахівець фармації.

Загальний висновок та рекомендації про допуск до захисту. Дана робота за обсягом, науковим і теоретичним рівнем, отриманими результатами відповідає вимогам, що пред'являються до кваліфікаційних робіт і може бути представлена до захисту.

Науковий керівник
«07» грудня 2023 р.

Віталій ЯРЕМЕНКО

РЕЦЕНЗІЯ

на кваліфікаційну роботу ступеня вищої освіти магістр, спеціальності
226 Фармація, промислова фармація

Катерини ГОЛОВНІ

на тему: «Використання *in silico* методів при розробці потенційних АФІ
на основі арилсульфогідразидів нітрооксанилових кислот».

Актуальність теми. Створення нових оригінальних препаратів вітчизняного виробництва є одним з основоположних завдань сучасної фармацевтичної науки. Досліджуваний клас похідних знайшов застосування в сучасній медицині та народному господарстві. Здобувач вищої освіти у своїй роботі виявив за допомогою програм "pharmaexpert online", "Molinspiration Cheminformatics Software", "Way2Drug" можливі фармакологічні властивості та рівень гострої токсичності 5-ти оригінальних сполук, які були синтезовані на кафедрі медичної хімії. Крім того, було проведено скринінгове тестування протимікробної активності. Рецензована робота є продовженням наукових досліджень НФаУ з використанням *in silico* методів.

Теоретичний рівень роботи. Зміст кваліфікаційної роботи відповідає вимогам, що пред'являються до кваліфікаційних робіт. У роботі чітко і логічно представлена мета і визначені відповідні завдання, які практично виконані.

Пропозиції автора по темі дослідження. Автором опрацьоване програмне забезпечення – "pharmaexpert online", "Molinspiration Cheminformatics Software", "Way2Drug", одержані експериментальні результати.

Практична цінність висновків, рекомендацій та їх обґрунтованість. В роботі описаний спосіб отримання арилсульфогідразидів нітрооксанилових кислот, наведені деякі фізико-хімічні і спектральні властивості отриманих сполук, виявлено характеристичні особливості будови одержаних сполук, виявлені вірогідні біологічні властивості, проведено скринінгове тестування протимікробної активності, чітко сформульовані висновки.

Недоліки роботи. В роботі іноді зустрічаються некоректні висловлювання та стилістичні помилки.

Загальний висновок і оцінка роботи. За обсягом проведених досліджень і значущості результатів кваліфікаційна робота Катерини ГОЛОВНІ відповідає вимогам, що пред'являються до кваліфікаційних робіт НФаУ і може бути представлена до захисту.

Рецензент _____

проф. Сергій КОЛІСНИК

«14» грудня 2023 р.

ВИТЯГ

з протоколу засідання кафедри медичної хімії

№ 5 від 12 грудня 2023 р.

ПРИСУТНІ:

проф. Ліна ПЕРЕХОДА, проф. Сергій БАЮРКА, проф. Ілля ПОДОЛЬСЬКИЙ, Зоя КОВАЛЕНКО, доц. Вадим ЗУБКОВ, доц. Ірина СИЧ, доц. Віталій ЯРЕМЕНКО, доц. Наталія КОБЗАР, доц. Марина РАХІМОВА, доц. Маргарита СУЛЕЙМАН, ас. Олена БЕВЗ, ас. Ольга ВІСЛОУС.

ПОРЯДОК ДЕННИЙ:

Звіт про стан виконання кваліфікаційної роботи здобувача вищої освіти фармацевтичного факультету, Фм19(4,6з)мед-01а групи, спеціальності «226 Фармація, промислова фармація», освітньої програми «Фармація» Катерини ГОЛОВНІ на тему: «Використання *in silico* методів при розробці потенційних АФІ на основі арилсульфогідразидів нітрооксанилових кислот».

СЛУХАЛИ:

доповідь здобувача вищої освіти фармацевтичного факультету, Фм19(4,6з)мед-01а групи, спеціальності «226 Фармація, промислова фармація», освітньої програми «Фармація» Катерини ГОЛОВНІ на тему: «Використання *in silico* методів при розробці потенційних АФІ на основі арилсульфогідразидів нітрооксанилових кислот», керівник - доцент кафедри медичної хімії, к.фарм.н., доцент Віталій ЯРЕМЕНКО.

УХВАЛИЛИ:

рекомендувати кваліфікаційну роботу Катерини ГОЛОВНІ до офіційного захисту в Екзаменаційній комісії.

**Завідувачка кафедри медичної хімії,
професор**

Ліна ПЕРЕХОДА

**Секретар кафедри медичної хімії,
доцент**

Марина РАХІМОВА

НАЦІОНАЛЬНИЙ ФАРМАЦЕВТИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ

**ПОДАННЯ
ГОЛОВІ ЕКЗАМЕНАЦІЙНОЇ КОМІСІЇ
ЩОДО ЗАХИСТУ КВАЛІФІКАЦІЙНОЇ РОБОТИ**

Направляється здобувачка вищої освіти Катерина ГОЛОВНЯ до захисту кваліфікаційної роботи за галуззю знань 22 Охорона здоров'я спеціальністю 226 Фармація, промислова фармація освітньою програмою Фармація на тему: «Використання *in silico* методів при розробці потенційних АФІ на основі арилсульфогідразидів нітрооксанилових кислот».

Кваліфікаційна робота і рецензія додаються.

Декан факультету _____ / Наталія ЖИВОРА /

Висновок керівника кваліфікаційної роботи

Здобувачка вищої освіти Катерина ГОЛОВНЯ виконала роботу за обсягом, науковим і теоретичним рівнем та отриманими результатами, що відповідає вимогам, які пред'являються до кваліфікаційних робіт, і може бути представлена до захисту.

Керівник кваліфікаційної роботи

_____ Віталій ЯРЕМЕНКО

«07» грудня 2023 року

Висновок кафедри про кваліфікаційну роботу

Кваліфікаційну роботу розглянуто. Здобувачка вищої освіти Катерина ГОЛОВНЯ допускається до захисту даної кваліфікаційної роботи в Екзаменаційній комісії.

Завідувачка кафедри
медичної хімії

_____ Ліна ПЕРЕХОДА

«12» грудня 2023 року

Кваліфікаційну роботу захищено

у Екзаменаційній комісії

«__» лютого 2024 р.

З оцінкою _____

Голова Екзаменаційної комісії,

кандидат фармацевтичних наук, доцент

_____ / Олександр СУРІКОВ /