

**COLLECTION OF ARTICLES
«FUNDAMENTAL AND APPLIED RESEARCH IN MODERN CHEMISTRY
AND PHARMACY»**

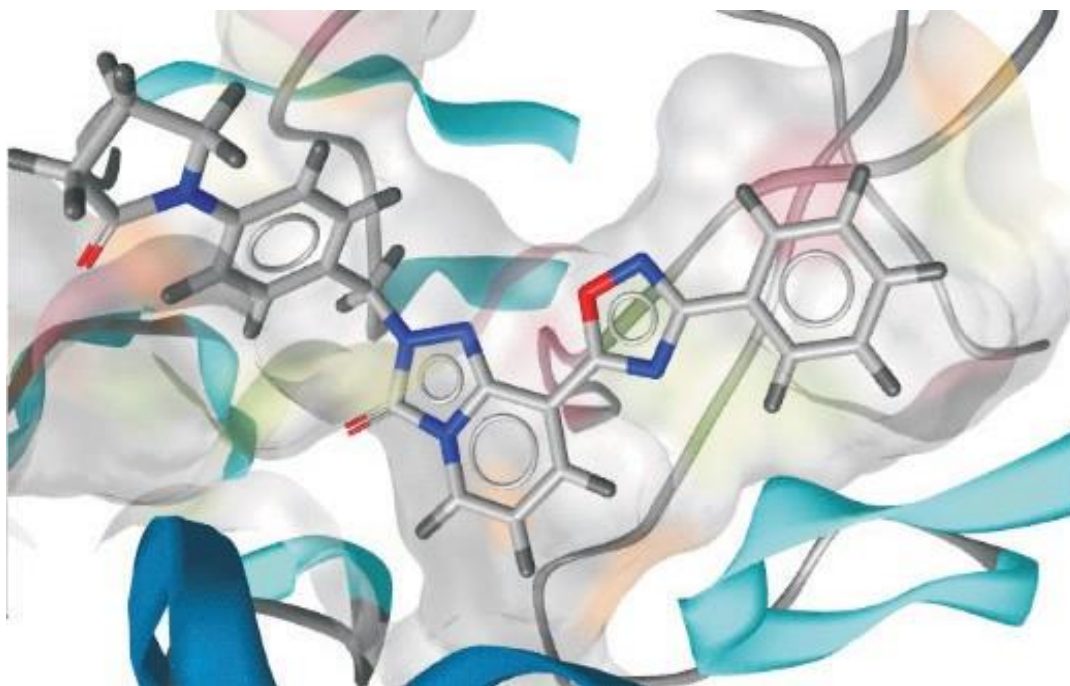
(on the materials of the 8th International Correspondence Scientific-Practical
Conference of Young Scientists: Nizhyn, April 23, 2021)

**ЗБІРНИК СТАТЕЙ
«ФУНДАМЕНТАЛЬНІ
ТА ПРИКЛАДНІ ДОСЛІДЖЕННЯ
В СУЧАСНІЙ ХІМІЇ ТА ФАРМАЦІЇ»**

(за матеріалами VIII Міжнародної заочної науково-практичної
конференції молодих учених : Ніжин, 23 квітня 2021 р.)

**СБОРНИК СТАТЕЙ
«ФУНДАМЕНТАЛЬНЫЕ
И ПРИКЛАДНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ
В СОВРЕМЕННОЙ ХИМИИ И ФАРМАЦИИ»**

(По материалам VIII Международной заочной научно-практической
конференции молодых учених : Нежин, 23 апреля 2021 г.)



Аналіз даних свідчить, що досліджувана сполука 2-(5,7-біс-етиламіно-[1,2,4]триазоло[4,3-а][1,3,5]триазин-3-ілсульфаніл)-1-*n*-толіл-пропан-1-он може бути основою для створення нових потенційних протівірусних субстанцій для лікування хвороби COVID-19, спричиненої вірусом SARS-CoV-2.

Автори вдячні Dr.Candida Manelfi (Computational Chemist - R&D Platforms & Services) за допомогу у проведенні молекулярного докінгу.

Список використаних джерел

1. Palumbi S.R. Humans as the world's greatest evolutionary force. *Science*. 2001. Vol. 293. P. 1786-1790.
2. Wang M., Rakesha K.P., Leng J., Fang W.Y., Ravindar L., Gowda D.C., Qin H.L. Amino acids/peptides conjugated heterocycles: A tool for the recent development of novel therapeutic agents. *Bioorg. Chem.* 2018. Vol. 76. P. 113-129.
3. Li C., Sridhara M.B., Rakesh K.P., Vivek H.K., Manukumar H.M., Shantharam C.S., Qin H.-L. Multi-targeted dihydrazones as potent biotherapeutics. *Bioorg. Chem.* 2018. Vol. 81. P. 389-395.
4. Отчет о совместной технической миссии ВОЗ и Китайской Народной Республики по проблеме новой коронавирусной инфекции COVID-2019. *Эпидемиол. и вакцинопрофилактика*. 2020. В. 19. № 1. с. 98.
5. Di Wu, Tiantian Wu, Qun Liu, Zhicong Yang. The SARS-CoV-2 Outbreak: What We Know. *Int. J. Infect. Diseases*. 2020. In Press. 5 March, P. 1-11.
6. Prompetchara E., Ketloy C., Palaga T. Immune responses in COVID-19 and potential vaccines: Lessons learned from SARS and MERS epidemic. *Asian Pac. J. Allergy Immunol.* 2020. Vol. 38. Is. 1. P. 1-9.
7. Shang W., Yang Y., Rao Y., Rao X. The outbreak of SARS-CoV-2 pneumonia calls for viral vaccines. *NPJ Vaccines*. 2020. Vol. 5. Is. 1. P. 1-3.
8. Livermore D.M. Discovery research: the scientific challenge of finding new antibiotics. *J. Antimicrob. Chemother.* 2011. Vol. 66. P. 1941-1944.
9. Csermely P., Agoston V., Pongor S. The efficiency of multi-target drugs: the network approach might help drug design. *Trends Pharmacol. Sci.* 2005. Vol. 26. P. 178-182.
10. Ahmed S.F., Quadeer A.A., McKay M.R. Preliminary Identification of Potential Vaccine Targets for the COVID-19 Coronavirus (SARS-CoV-2) Based on SARS-CoV Immunological Studies. *Viruses*. 2020. Vol. 12. Is. 3. P. 254.

УДК 615.012/.014.2:542.9

Bondaletova Yana, Popovych Tetiana

Kherson State University

MAIN STRATEGIES NEW MEDICINES RESEARCH AND CREATION

Наведено основні методи і шляхи пошуку та конструювання нових лікарських засобів із використанням сучасних комп'ютерних технологій. Розглянуто метод віртуального скринінгу та основні стадії створення лікарських препаратів: пошук і конструювання сполук-лідерів; оптимізація базової сполуки та розробка лікарського засобу.

Ключові слова: лікарські засоби ,скринінг, сполука-лідер, дизайн ліків.

Приведены основные методы, пути поиска и конструирования новых лекарственных средств с использованием современных компьютерных технологий. Рассмотрен метод виртуального скрининга и основные стадии создания лекарственных препаратов: поиск и конструирование соединений-лидеров; оптимизация базового соединения и разработка лекарственного средства.

Ключевые слова: лекарственные средства, скрининг, соединение-лидер, дизайн лекарств.

The article presents the main methods and approaches to finding and designing new drugs using modern computer technology. A method of virtual screening and the main stages of creating drugs are described, which include the search and development of lead compounds; base compound optimization, and drug development.

Keywords: drugs, screening, lead compound, drug design.

In recent years, the pharmaceutical industry has suffered from a shortage of new drugs that would meet the high requirements of efficacy and safety. One of the most important reasons for reducing the number of developments in this area is high therapeutic standards for drugs (efficacy, safety, minimal side effects, selectivity, sufficient duration of exposure) [1]. The most striking example of the importance of developing fundamentally new drugs is the creation of insulin drugs, thanks to which patients with diabetes live for decades, whereas before the invention, the life expectancy of such patients was about one year. That is why the research and creation of innovative drugs is one of the main tasks of the pharmaceutical industry.

In the historical aspect, the creation of medicines was supported by various sources and methods. Since ancient times, raw natural plant-based and animal-based materials were the sources for the manufacture of medicines. For example, the bark of the quince tree was an effective remedy for malaria, and the liver of the bull was used for eye diseases. In the Middle Ages, the idea to use various empirically obtained chemicals emerged to treat certain diseases. Later, starting from the XIX century a successful study and synthesis of active substances with medicinal properties began, enabled by the development of chemical analysis methods. Those substances included quinine and morphine, which by the end of the XIX century began to be synthesized on an industrial scale. During the twentieth century, hypnotics (barbiturates), sulfamides - the first effective antibacterial drugs, antibiotics (penicillins), psychotropic drugs - were actively synthesized. It should be noted that at this stage, the search and creation of drugs were usually carried out by trial and error, and the accidental discovery could revolutionize science. For example, O. Fleming could have simply thrown out the spoiled bacterial culture and not isolate a substance now known as penicillin out of it, and L. Sternbach could have not noticed the crystals of chlordiazepoxide, which are now used as tranquilizers [1].

The latest methods of drug design and development, which are currently used by all well-known pharmaceutical companies, stand out thanks to the scientific approach known as "rational drug design" (drug design). It is a process of new drug research and discovery, based on the knowledge of the structure of the target molecule that interacts with the drug [2]. Usually, the drug contains organic molecules that activate or

inhibit the function of the biomolecule, such as protein, resulting in a pharmacotherapeutic effect beneficial to the patient. Since the XXI century, the purpose of research and design of drugs is to create a molecule of future medicine, which would be complementary in a form and function to the biomolecules of the human body and form a complex with the biological structures of the body [3].

Nowadays, virtual screening is the most widely used method to look for potential biologically active compounds. It is a set of approaches and tools for selecting and screening the substances within virtual libraries using various theories, algorithms, filters, etc., and, as a rule, appropriate software [4]. Usually, such screening is carried out on robotic installations that work around the clock. The principle of operation of this technique is quite simple: the robot makes the test substances (or mixtures) in the test tubes containing a test system (immobilized target, modified individual cells) according to a given program. Then, following a certain analytical signal (fluorescence, bioluminescence, polarization, radioactive signal, etc.), a test tube with a biologically active sample is selected. However, this screening requires large financial costs, and there is a high probability that the giant libraries will not have the necessary chemical structure with a maximum affinity for a particular target [5].

In addition, the strategy of finding and constructing lead-compounds or base compounds as a structural prototype of the future drug depends on a number of initial data, such as the structure of the target in the body (receptor, enzyme, membrane transport, nucleic acids), as well as the structure of the ligand - a compound that interacts with the target. The target itself is a biological macromolecule, which is associated with a certain function of the organism, the violation of which leads to the disease [6].

The traditional source of lead structures is natural substances (plant products and microorganisms). The basic compound can be found by chance, such as penicillin, or due to systematic or virtual screening, which is achieved by the following methods: 1) the research of large the number of compounds made in one biological test; 2) the study of several compounds with the original structure in many biological tests. An example of a lead compound found through systematic screening of natural compounds is taxol - an effective antitumor agent [7].

The second stage of drug design is its optimization, which consists in creating a structural modification of the base compound in order to increase its activity, reduce toxicity and improve selectivity. Approaches used at this stage of drug development include changes in the structure of molecules that lead to better interaction between the molecule and the target in the body, such as an enzyme or receptor.

As a rule, chemists synthesize structural analogs of the lead compound and test them to determine certain physiological activity. The main problem at this stage is the existence of a large number of possible analogs, so in this case, a rational approach should be applied, that defines which analogs should be synthesized [7]. At this stage, you can use computer simulation (docking), which allows understanding the influence of the spatial arrangement of chemical groups of the leader compound on the efficiency of their binding to the target compound, which makes the synthesis of analog compounds more productive.

In addition to computer modeling, the QSAR (Quantitative Structure-Activity Relationships) methodology is now used as a mathematical apparatus to identify the

relationship between the pharmacological action of a compound and its physicochemical properties, which mathematically describes these characteristics. The use of this method is appropriate when docking is impossible due to the lack of information about the structure of the target. The main problem of QSAR is to choose (preferably a minimum) set of descriptors (number or mathematical parameter) that characterizes the most important manifestations of the structure of an organic compound), sufficient to describe a given property [8].

One of the examples of successful application of rational approaches in the second stage is the development of viracept - an anti-AIDS drug, which became possible after receiving information about the structure of the enzyme complex with the ligand, which is the complex that facilitates the immunodeficiency virus development [6].

The final stage of new drug development is research aimed at improving the pharmaceutical and pharmacokinetic properties of the optimized leader in terms of its suitability for clinical use, such as increasing its solubility in water, chemical stability, and more. All this may require alterations in structural modification and even the synthesis of new structures, which is possible through the following approaches: 1) synthesis of bioisostere compounds, which reduces the toxicity of the active compound, increases its resistance to enzymatic systems, increases solubility, etc.; 2) the creation of prodrugs, when not that active compound transforms into an active form in the body due to an enzymatic or chemical reaction; 3) the creation of "soft drugs", which have a pharmacological effect only in certain areas, and their distribution in areas leads to rapid destruction or inactivation, 4) the creation of twin drugs - physiologically active compounds containing two pharmacophore groups connected covalently into one molecule [2].

Thus, the modern technology of drug development is a rather complex multi-stage process and is divided into the following stages: a search and design of lead compounds (basic compounds), their optimization (creation of candidates for the future drugs), and the actual development of the drug. The process is based on the latest advances in molecular biology, computer modeling, combinatorial chemistry, and screening methods (virtual, systematic, etc.).

Literature

1. Бальон Я. Г., Самсон О. Я., Сімуров О. В., Тронько М. Д. Ендокринологія: минуле й сьогоднішнє пошуку нових лікарських засобів. *Новости ендокринологии*. 2013. №7(55). С. 109-117. (*Endocrinology news*. 2013. Vol. 53, N 7. P. 109-117.)
2. Крищишин А. П., Камінський Д. В., Лесик Р. Б. Створення інноваційних лікарських засобів (підходи та методологія drug design) – одне з ключових питань сучасної фармацевтичної освіти. *Журнал органічної та фармацевтичної хімії*. 2015. вип.1 (49). С.49-57.
3. Зефирова О.Н., Зефиров Н.С. Медицинская химия (medical chemistry). Методологические основы создания лекарственных препаратов. *Вестн. моск. ун-та. сер. 2. Химия*. 2000. №2. С.103-108.
4. Головенко М. Я. "Філософія" фармацевтичних інновацій. *Вісник НАН України*. 2012. №3. С.59-66.
5. Головки Ю. С., Ивашкевич О. А., Головки А. С. Современные методы поиска новых лекарственных средств. *Вестник БГУ: Химия*. 2002. №1. С. 1-15.

6. Обушак М. Д., Матійчук В. С. Вступ до медичної хімії. Лекція. Львів : Львівський ун-т. С.1-8.
7. Вступ до медичної хімії URL: http://www.kameniar.franko.lviv.ua/lessons/files/medicinal_chemistry.pdf. (дата звернення: 17.05.2021).
8. Чекман І. С., Казакова О. О., Сирова Г. О., Горчакова Н. О., Пацко В. В. Рациональний дизайн ліків – новий напрям у фармакології. *Вісник НАН України*. 2014. №4. С. 48-52.
9. Примак Р. Як створюють нові ліки? *Фармацевт Практик*. 2016. №9. С. 1-3.

УДК 546.06

Бондар Ю.О., Прибора Н.А.

Національний педагогічний університет імені М.П. Драгоманова

КАЛЬЦІЙ ЯК ЕЛЕМЕНТ ЖИВЛЕННЯ РОСЛИН ТА ЙОГО КІЛЬКІСНЕ ВИЗНАЧЕННЯ В НИХ

В статті проаналізовано роль Кальцію в рослинних організмах та основні шляхи його надходження. Досліджено кількісний вміст Кальцію в деяких рослинних організмах в умовах навчальної лабораторії.

Ключові слова: Кальцій як елемент живлення рослин, функції Кальцію, вміст Кальцію в рослинних організмах, кількісне визначення Кальцію, комплексометричне титрування.

В статье проанализирована роль Кальция в растительных организмах и основные пути его поступления. Исследовано количественное содержание Кальция в некоторых растительных организмах в условиях учебной лаборатории.

Ключевые слова: Кальций как элемент питания растений, функции Кальция, содержание Кальция в растительных организмах, количественное определение кальция, комплексометрическое титрование.

The article analyzes the role of calcium in plant organisms and the main ways of its receipt. The quantitative content of Calcium in some plant organisms in the training laboratory was studied.

Keywords: Calcium as a plant nutrient, Calcium functions, Calcium content in plant organisms, quantitative determination of Calcium, complexometric titration.

Кальцій – хімічний елемент, який бере участь майже у всіх функціях організмів рослин. Вміст Кальцію в рослинах складає близько 0,2%, а в старому листі – до 1% сухої маси. При цьому розподіл Кальцію у клітинах рослинних організмів досить нерівномірний: в цитоплазмі його концентрація дуже мала і складає 10^{-8} - 10^{-7} моль/л, але в хлоропластах, мітохондріях та ендоплазматичному ретикулумі дорівнює 10^{-4} - 10^{-3} моль/л, а в вакуолях і клітинних стінках може досягати 10^{-2} моль/л.

У кореневій системі Кальцію міститься більше, аніж в будь-якій іншій частині рослинного організму. При старінні клітин чи зниженні їх фізіологічної активності Кальцій із цитоплазми переміщується у вакуолю і відкладається у вигляді нерозчинних оксалатів, цитратів та інших солей [1].

Кальцій виконує важливі фізіолого-біохімічні функції в рослинних організмах: регуляція кислотних властивостей протоплазми, вплив на структуру мем-