

10. Surface sensitivity of Auger-electron spectroscopy and X-ray photoelectron spectroscopy / Powell C. J. et. al. // Journal of Electron Spectroscopy and Related Phenomena. 1999. Vol. 98-99. P. 1–15. doi: [http://doi.org/10.1016/s0368-2048\(98\)00271-0](http://doi.org/10.1016/s0368-2048(98)00271-0)
11. Baran G. Auger Chemical Analysis of Oxides on Ni-Cr Alloys // Journal of Dental Research. 1984. Vol. 63, Issue 1. P. 76–80. doi: <http://doi.org/10.1177/00220345840630012001>
12. Leinenbach C., Eifler D. Fatigue and cyclic deformation behaviour of surface-modified titanium alloys in simulated physiological media // Biomaterials. 2006. Vol. 27, Issue 8. P. 1200–1208. doi: <http://doi.org/10.1016/j.biomaterials.2005.08.012>

Дата надходження рукопису 25.12.2018

**Mykhaylo Vasylyev**, Doctor of Physics and Mathematics, Professor, Department of Physical Basics of Surface Engineering, Institute of Metal Physics of the National Academy of Sciences, Akademika Vernadskoho blvd., 36, Kyiv, Ukraine, 03142  
E-mail: [vasil@imp.kiev.ua](mailto:vasil@imp.kiev.ua)

**Svetlana Voloshko**, Doctor of Physics and Mathematics, Professor, Department of Metal Physics, National Technical University of Ukraine "Igor Sikorsky Kyiv Polytechnic Institute", Peremohy ave., 37, Kyiv, Ukraine, 03056  
E-mail: [voloshkosvetlana13@gmail.com](mailto:voloshkosvetlana13@gmail.com)

**Petr Gurin**, PhD, Associate Professor, Department of Prosthetic Dentistry, Shupika National Medical Academy of Postgraduate Education, Dorohozhytskoho str., 9, Kyiv, Ukraine, 04112  
E-mail: [dr.huryn17@gmail.com](mailto:dr.huryn17@gmail.com)

УДК :547.831:54.08:54-145.55

DOI: 10.15587/2313-8416.2019.155424

## ХЕМОМЕТРИЧНІ МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ БІОЛОГІЧНОЇ АКТИВНОСТІ ПОХІДНИХ ХІНОЛІНУ

© **О. А. Бражко, М. П. Завгородній, Є. О. Карпун, О.О. Бражко, Я. І. Романенко, А. М. Богдан**

*Важливою характеристикою хімічних сполук є їх біологічна активність, оскільки її наявність може стати основою для використання речовини в терапевтичних цілях, або, навпаки, обмежити можливість його практичного застосування внаслідок прояву побічних і токсичних ефектів. Комп'ютерна оцінка спектра біологічної активності дає можливість визначити найбільш перспективні напрямки для тестування фармакологічної дії конкретних речовин і відсіяти потенційно небезпечні молекули на ранніх стадіях досліджень. Опис структури молекул органічного з'єднання реалізовано в PASS за допомогою дескрипторів атомних околиць (Multilevel Neighborhoods of Atoms)*

*Ключові слова: "структура-активність", спектр біологічної активності, прогнозування, PASS, передбачувальна здатність, QSAR*

### 1. Вступ

В даний час близько 80 млн. різних хімічних сполук є для тестування у вигляді вже синтезованих зразків. В реєстраційній системі Chemical Abstracts Service міститься інформація про 138 млн. органічних і неорганічних речовин, описаних в літературі з початку XIX століття. In silico згенеровано сотні мільйонів структурних формул органічних молекул разом з вихідними реагентами і реакціями синтезу і понад 166 млрд. структурних формул, повністю покривають хімічний простір, що включає до 17 атомів С, N, O, S і галогенів [1].

Поява вільно-доступних програм дала змогу отримувати інформацію про структуру та біологічну активність хімічних сполук, створювати необхідні передумови для розвитку методів дизайну ліків, заснованих на структурі лігандів і прогнозувати профілі біологічної активності для нових речовин.

Серед похідних хіноліну існує значна кількість біологічно активних сполук широкого спектру дії, які можуть стати основою для нових біорегуляторів [2, 3]. Для вибору таких сполук вивчається спектр їх біологічної активності, рівень потенційної токсичності, визначається їх фармакодинаміка, чим пояснюється практична доцільність використання методів хемоінформатики.

Нижче розглянуто хемометричні методи аналізу біологічної активності хімічних сполук, в PASS методі аналізу залежностей "структура-активність" та QSAR аналізу за допомогою розробленого нового програмного засобу QuS [4].

### 2. Літературний огляд

Традиційно при моделюванні властивостей хімічних сполук використовують методи квантової хімії, молекулярного моделювання та хімічної ін-

форматики. Перші два методи, зазвичай, використовують для інтерпретації вже відомих феноменів. Хімічна інформатика, як розділ теоретичної хімії, базується на своїй власній моделі. На відміну від квантової хімії, де молекули представлені як ансамблі електронів та ядер і де силові поля мають зв'язок з класичними атомами та зв'язками, хімічна інформатика розглядає молекули як об'єкти у просторі хімічних дескрипторів. Властивість, що моделюється, представлена як функція цих дескрипторів. Значення даної функції визначається за допомогою методів машинного навчання і, зазвичай, представлена як модель, що пов'язує структуру сполуки з його властивостями («структура-властивість» – QSPR (Quantitative Structure Property Relationship)). Наразі методи хімічної інформатики використовуються для вирішення таких задач, як моделювання та прогнозування фізико-хімічних властивостей молекул, біологічної активності та розробка нових лікарських засобів [5].

Розробка ліків – унікальний мультидисциплінарний процес, спрямований на створення нового терапевтичного агента з максимально корисними і безпечними властивостями. У світовій практиці розробка оригінального препарату включає дві функціонально пов'язані стадії:

1. Вивчення (discovery).
2. Впровадження або створення (development).

На першій стадії відбувається відкриття або синтез нової молекули потенційного препарату. Більшість нових кандидатів у лікарські засоби виявляють за допомогою одного з трьох підходів:

- 1) хімічної модифікації відомих молекул;
- 2) скринінгу біологічної активності великої кількості природних сполук або їхніх модифікацій;
- 3) спрямованого синтезу (раціональний дизайн), заснованого на розумінні біологічних механізмів, а також хімічної структури і фізико-хімічних властивостей досліджуваних речовин.

Витрати на пошук, дизайн, синтез та скринінг речовин, а у подальшому на доклінічні і клінічні дослідження потенційного препарату складають разом до 1 млрд. доларів [6]. Тривалість таких досліджень в середньому складає 10–12 років.

З 2000-х років почалася революція у галузі вивчення і перевірки нових лікарських засобів. На зміну інтуїтивному (випадковому) підходу прийшов раціональний дизайн ліків, що забезпечує створення молекулярної структури лікарських засобів на основі інформації про будову відповідного рецептора. Мініатюризація і автоматизація (робототехніка) дозволили підняти хімічні та фармакологічні дослідження на новий ступінь. Особливо значними в цій галузі стали високопродуктивні скринінгові технології, що забезпечують визначення фармакологічної активності десятків тисяч речовин за короткий термін. Почали бурхливо розвиватися нові напрямки наукових досліджень: хемоінформатика, що включає різноманітні хімічні бібліотеки, комп'ютерний дизайн, комбінаторна хімія.

За останні роки загальну еволюцію підходів, форм та методів було трансформовано і об'єднано у систему наукових досліджень – drug design з викори-

станням великого спектра комп'ютерних методів (in silico).

### 3. Мета та задачі дослідження

Метою дослідження є систематизація та узагальнення даних, отриманих експериментальними методами для створення модульного базису, який надалі може бути використаний для направленою та більш селективного пошуку біоактивних сполук із заданими характеристиками.

Для досягнення мети були поставлені наступні задачі:

- 1) провести вивчення квантово-хімічних констант 4-заміщених хіноліну та визначити взаємозв'язок між особливостями структури похідних хінолін-4-тіолу з величиною їх біологічних ефектів
- 2) визначити біологічну активність вперше синтезованих сполук

### 4. Матеріали та методи дослідження

Біологічна активність органічної сполуки є результатом її взаємодії з біологічним об'єктом. Вона залежить від характеристик сполуки (структури його молекули), біологічного об'єкта (вид, стать, вік, та ін.); способу впливу (шлях введення, доза) і особливостей умов експерименту. У PASS біологічна активність описується якісно ("активне" або "неактивне"); при кількісних даних з'єднання визнається «активним», якщо полуефективна концентрація менше 10 мкм. спектр біологічної активності органічної сполуки – це безліч різних видів біологічної активності, які відображають результат його взаємодії з різними біологічними об'єктами. Він відображає "внутрішні" даному з'єднанню властивості, що залежать тільки від будови його молекули. Вводячи це узагальнююче поняття, забезпечуємо можливість об'єднання великих масивів даних з різних джерел, оскільки інформація з конкретної публікації не охоплює всіх аспектів біологічної дії, описуваного в ньому органічної сполуки. При цьому дотримуємося принципу «презумпції невинності»: в PASS приймається, що сполука не володіє тими видами біологічної активності, які не вказані в його спектрі. Хоча не можна виключати ситуації, коли інформація про будь-які активності органічної сполуки була знайдена в доступних джерелах, або воно володіє деякою біологічною активністю, але на цю активність з'єднання ще не відчувалося. Це наближення не робить істотного впливу на результати аналізу залежності «структура-активність» і виконуваного на цій основі прогнозу завдяки статистичній стійкості використовуваного в PASS методу розрахунку [7]. Прогнозований PASS спектр біологічної активності органічної сполуки включає в себе фармакологічні ефекти, молекулярні механізми дії, специфічну токсичність і побічну дію, метаболізм, а також вплив на небажані мішені, молекулярний транспорт, генну експресію.

Для пошуку математичних кореляцій «структура-біологічна активність» була використана програма під назвою QuS [3]. Одним із його завдань є інтегрування та координування рроботи других програм-

них засобів, які виконують окремі етапи аналізу. Дана розробка складається з двох частин: інтерфейсу користувача у вигляді веб-сторінки та веб-сервера. Управління програмою (веб-сервером) здійснюється через веб-сторінку, на якій розміщено необхідний інструментарій та на яких виводяться результати аналізу.

Дана програмна розробка написана на мові програмування Object Pascal (веб-сервер) та JavaScript (інтерфейс користувача) з використанням готових класів та бібліотек (Aragat Synapse, LCLBase, SynEdit) з відкритим вхідним кодом. Для виконання окремих етапів QSAR аналізу було використано ряд програмних засобів, таких як: PaDEL-Descriptor, McQSAR GUSAR.

Перевірка правильності та коректності роботи програми було здійснено шляхом проведення

аналізу на основі вже існуючих результатів QSAR з публікації у відповідних наукових журналах. Було проведено ряд аналізів для отримання кореляційних моделей з використанням генетичного алгоритму. Статистична характеристика отриманого рівняння була порівняна із відповідною статистичною характеристикою рівнянь QSAR моделей з відібраних для перевірки публікацій. Для програми використовувався метод багатовимірної статистики. Загальний розмір вибірки, яка була використана для комп'ютерних розрахунків більше 150 сполук.

### 5. Результати досліджень

Об'єкт дослідження: 4-замінені хіноліни (рис. 1).

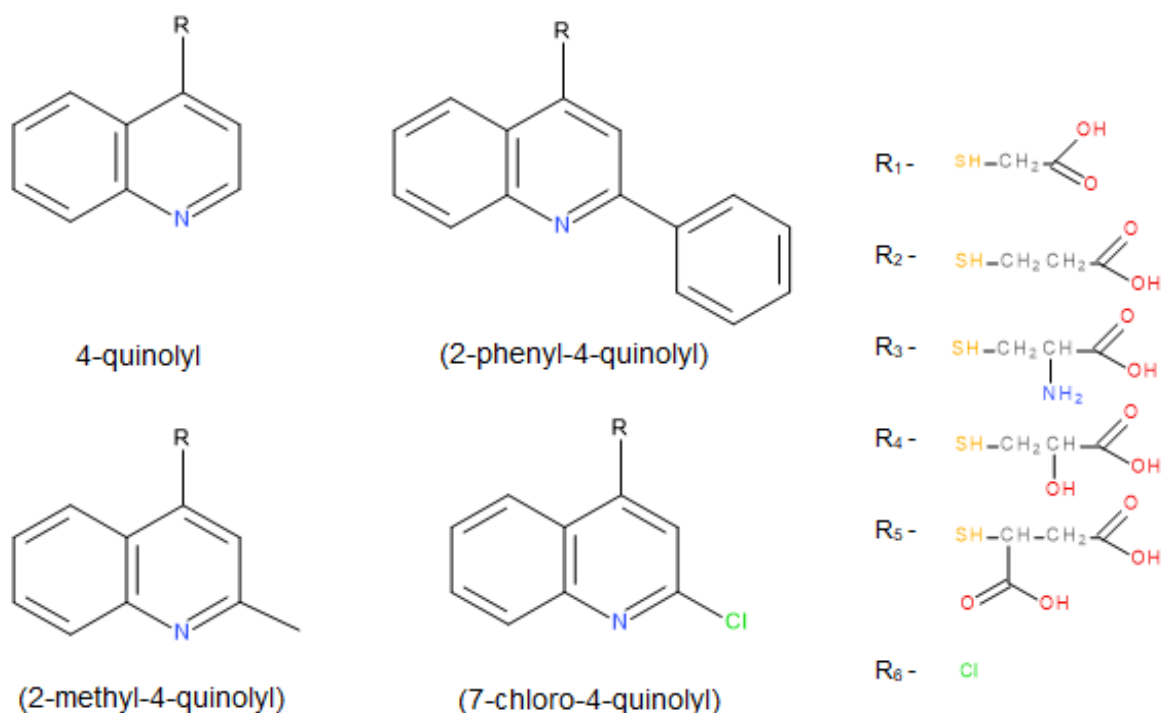


Рис. 1. Використані речовини для PASS аналізу

Суть комп'ютерного аналізу полягає у використанні методів квантової та молекулярної механіки для пошуку можливої просторової конформації досліджуваних сполук при їх зв'язуванні із обраним мішенню, найчастіше – ензим.

Програмний алгоритм забезпечує виконання розробленої методики проведення PASS дослідження:

– передача налаштування PASS аналізу разом з даними про будову структур молекул та відповідними експериментальними даними сервера;

– опрацювання вхідних даних користувача сервером та створення вхідних даних для ряду операцій:

1) пошук енергетично вигідних конформацій молекул (з мінімальною потенційною енергією);

2) вирівнювання структур з шаблоном (Structural alignment) – вибір такого просторово розміщення молекулярної структури без змін довжина зв'язків та валентність кутів, за якого структури молекул максимально «накладаються» одна на одну [8, 9].

Таблиця 1

Прогноз біологічної активності 4-хлорохіноліну, 4-хлор-2-метілхіноліну 4-хлор-2-фенілхіноліну, 4,7-дихлорхіноліну та його похідних

Види біологічної активності <b>P<sub>A</sub> for Activity</b> <b>(P<sub>I</sub> for Activity)</b>	Антиоксидантна активність			Протипу- хлинна дія (інгібітор фосфолі- пази D Glycosylp hosphatidy linositol	Противо- себо- рейна дія	Мем- брано- ротекто- ра акти- вність	Log P
	інгібітор суперок- сиддис- мутази	інгібітор перок- сидази NADPH	інгібітор дегідро- ген-ази Таурин				
Сполука							
1	2	3	4	5	6	7	8
4-R <sub>n</sub> -quinolyl							
R1: -S-CH <sub>2</sub> -COOH	<b>0,914</b> <b>0,003</b>	<b>0,794</b> <b>0,013</b>	<b>0,653</b> <b>0,042</b>	<b>0,905</b> <b>0,003</b>	<b>0,826</b> <b>0,014</b>	<b>0,783</b> <b>0,023</b>	0,75
R2: -S-CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -COOH	<b>0,736</b> <b>0,010</b>	–	<b>0,610</b> <b>0,053</b>	<b>0,891</b> <b>0,004</b>	<b>0,795</b> <b>0,020</b>	<b>0,855</b> <b>0,008</b>	0,90
R3: -S-CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> (NH <sub>2</sub> )-COOH	<b>0,884</b> <b>0,004</b>	<b>0,905</b> <b>0,003</b>	<b>0,243</b> <b>0,048</b>	<b>0,783</b> <b>0,016</b>	<b>0,904</b> <b>0,004</b>	<b>0,746</b> <b>0,037</b>	0,90
R4: -S-CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> (OH)-COOH	<b>0,682</b> <b>0,015</b>	<b>0,748</b> <b>0,019</b>	<b>0,499</b> <b>0,089</b>	<b>0,864</b> <b>0,005</b>	<b>0,758</b> <b>0,027</b>	<b>0,720</b> <b>0,048</b>	2,33
R5: -S-CH <sub>2</sub> (COOH)-CH <sub>2</sub> - COOH	<b>0,528</b> <b>0,033</b>	<b>0,668</b> <b>0,032</b>	<b>0,285</b> <b>0,030</b>	<b>0,828</b> <b>0,009</b>	<b>0,317</b> <b>0,117</b>	<b>0,544</b> <b>0,120</b>	2,20
R6: -Cl	<b>0,687</b> <b>0,014</b>	<b>0,138</b> <b>0,046</b>	<b>0,878</b> <b>0,004</b>	<b>0,929</b> <b>0,002</b>	<b>0,882</b> <b>0,005</b>	<b>0,669</b> <b>0,071</b>	-0,20
2-phenyl-4-R <sub>n</sub> -quinolyl							
R1: -S-CH <sub>2</sub> -COOH	<b>0,883</b> <b>0,004</b>	<b>0,876</b> <b>0,004</b>	<b>0,753</b> <b>0,021</b>	<b>0,866</b> <b>0,005</b>	<b>0,724</b> <b>0,033</b>	<b>0,758</b> <b>0,032</b>	2,10
R2: -S-CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -COOH	<b>0,638</b> <b>0,019</b>	<b>0,817</b> <b>0,010</b>	<b>0,717</b> <b>0,028</b>	<b>0,847</b> <b>0,006</b>	<b>0,662</b> <b>0,044</b>	<b>0,832</b> <b>0,012</b>	2,26
R3: -S-CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> (NH <sub>2</sub> )-COOH	<b>0,835</b> <b>0,005</b>	<b>0,942</b> <b>0,002</b>	<b>0,606</b> <b>0,054</b>	<b>0,696</b> <b>0,036</b>	<b>0,861</b> <b>0,008</b>	<b>0,717</b> <b>0,049</b>	2,25
R4: -S-CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> (OH)-COOH	<b>0,581</b> <b>0,025</b>	<b>0,848</b> <b>0,006</b>	<b>0,406</b> <b>0,006</b>	<b>0,810</b> <b>0,011</b>	<b>0,588</b> <b>0,057</b>	<b>0,687</b> <b>0,063</b>	3,69
R5: -S-CH <sub>2</sub> (COOH)-CH <sub>2</sub> - COOH	<b>0,528</b> <b>0,033</b>	<b>0,668</b> <b>0,032</b>	<b>0,673</b> <b>0,038</b>	<b>0,828</b> <b>0,009</b>	<b>0,317</b> <b>0,117</b>	<b>0,544</b> <b>0,120</b>	3,56
R6: -Cl	<b>0,586</b> <b>0,024</b>	<b>0,893</b> <b>0,004</b>	<b>0,931</b> <b>0,003</b>	<b>0,920</b> <b>0,003</b>	<b>0,586</b> <b>0,024</b>	<b>0,623</b> <b>0,091</b>	1,15
2-methyl-4-R <sub>n</sub> -quinolyl							
R1: -S-CH <sub>2</sub> -COOH	<b>0,836</b> <b>0,005</b>	<b>0,765</b> <b>0,017</b>	<b>0,809</b> <b>0,012</b>	<b>0,765</b> <b>0,020</b>	<b>0,693</b> <b>0,039</b>	<b>0,767</b> <b>0,028</b>	1,58
R2: -S-CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -COOH	<b>0,638</b> <b>0,019</b>	<b>0,817</b> <b>0,010</b>	<b>0,717</b> <b>0,028</b>	<b>0,847</b> <b>0,006</b>	<b>0,662</b> <b>0,044</b>	<b>0,832</b> <b>0,012</b>	1,73
R3: -S-CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> (NH <sub>2</sub> )-COOH	<b>0,761</b> <b>0,009</b>	<b>0,892</b> <b>0,004</b>	<b>0,686</b> <b>0,034</b>	<b>0,486</b> <b>0,105</b>	<b>0,849</b> <b>0,010</b>	<b>0,728</b> <b>0,044</b>	2,25
R4: -S-CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> (OH)-COOH	<b>0,491</b> <b>0,040</b>	<b>0,714</b> <b>0,025</b>	<b>0,697</b> <b>0,032</b>	<b>0,666</b> <b>0,044</b>	<b>0,540</b> <b>0,065</b>	<b>0,700</b> <b>0,057</b>	3,16
R5: -S-CH <sub>2</sub> (COOH)-CH <sub>2</sub> - COOH	<b>0,445</b> <b>0,051</b>	<b>0,225</b> <b>0,091</b>	<b>0,744</b> <b>0,023</b>	<b>0,697</b> <b>0,036</b>	<b>0,282</b> <b>0,131</b>	<b>0,573</b> <b>0,110</b>	3,03
R6: -Cl	<b>0,495</b> <b>0,039</b>	<b>0,743</b> <b>0,020</b>	<b>0,930</b> <b>0,003</b>	<b>0,822</b> <b>0,009</b>	<b>0,809</b> <b>0,017</b>	<b>0,642</b> <b>0,083</b>	0,62
7-chloro-4-R <sub>n</sub> -quinolyl							
R1: -S-CH <sub>2</sub> -COOH	<b>0,810</b> <b>0,006</b>	<b>0,811</b> <b>0,011</b>	<b>0,851</b> <b>0,010</b>	<b>0,935</b> <b>0,002</b>	<b>0,851</b> <b>0,010</b>	<b>0,750</b> <b>0,035</b>	0,64
R2: -S-CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -COOH	<b>0,508</b> <b>0,036</b>	<b>0,721</b> <b>0,024</b>	<b>0,246</b> <b>0,046</b>	<b>0,926</b> <b>0,003</b>	<b>0,826</b> <b>0,014</b>	<b>0,825</b> <b>0,013</b>	0,79
R3: -S-CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> (NH <sub>2</sub> )-COOH	<b>0,726</b> <b>0,011</b>	<b>0,912</b> <b>0,003</b>	<b>0,508</b> <b>0,086</b>	<b>0,851</b> <b>0,006</b>	<b>0,917</b> <b>0,004</b>	<b>0,707</b> <b>0,054</b>	0,79
R4: -S-CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> (OH)-COOH	<b>0,581</b> <b>0,025</b>	<b>0,848</b> <b>0,006</b>	<b>0,406</b> <b>0,006</b>	<b>0,810</b> <b>0,011</b>	<b>0,588</b> <b>0,057</b>	<b>0,687</b> <b>0,063</b>	2,22
R5: -S-CH <sub>2</sub> (COOH)-CH <sub>2</sub> - COOH	<b>0,416</b> <b>0,060</b>	–	<b>0,580</b> <b>0,062</b>	<b>0,916</b> <b>0,003</b>	<b>0,635</b> <b>0,049</b>	<b>0,517</b> <b>0,129</b>	2,10
R6: -Cl	<b>0,526</b> <b>0,033</b>	<b>0,164</b> <b>0,033</b>	<b>0,890</b> <b>0,004</b>	<b>0,945</b> <b>0,002</b>	<b>0,886</b> <b>0,005</b>	<b>0,639</b> <b>0,084</b>	-0,31

Використання цього методу дало можливість встановити, що синтез S-гетерозаміщених тіокислот та їх похідних представляється перспективним, а створення комбінаторної бібліотеки оптимізує про-

цес подальшої цілеспрямованої розробки досліджуваних сполук.

Для речовин, у яких сума ймовірностей була найбільшою, були зроблені квантово-хімічні розрахунки (рис. 2).

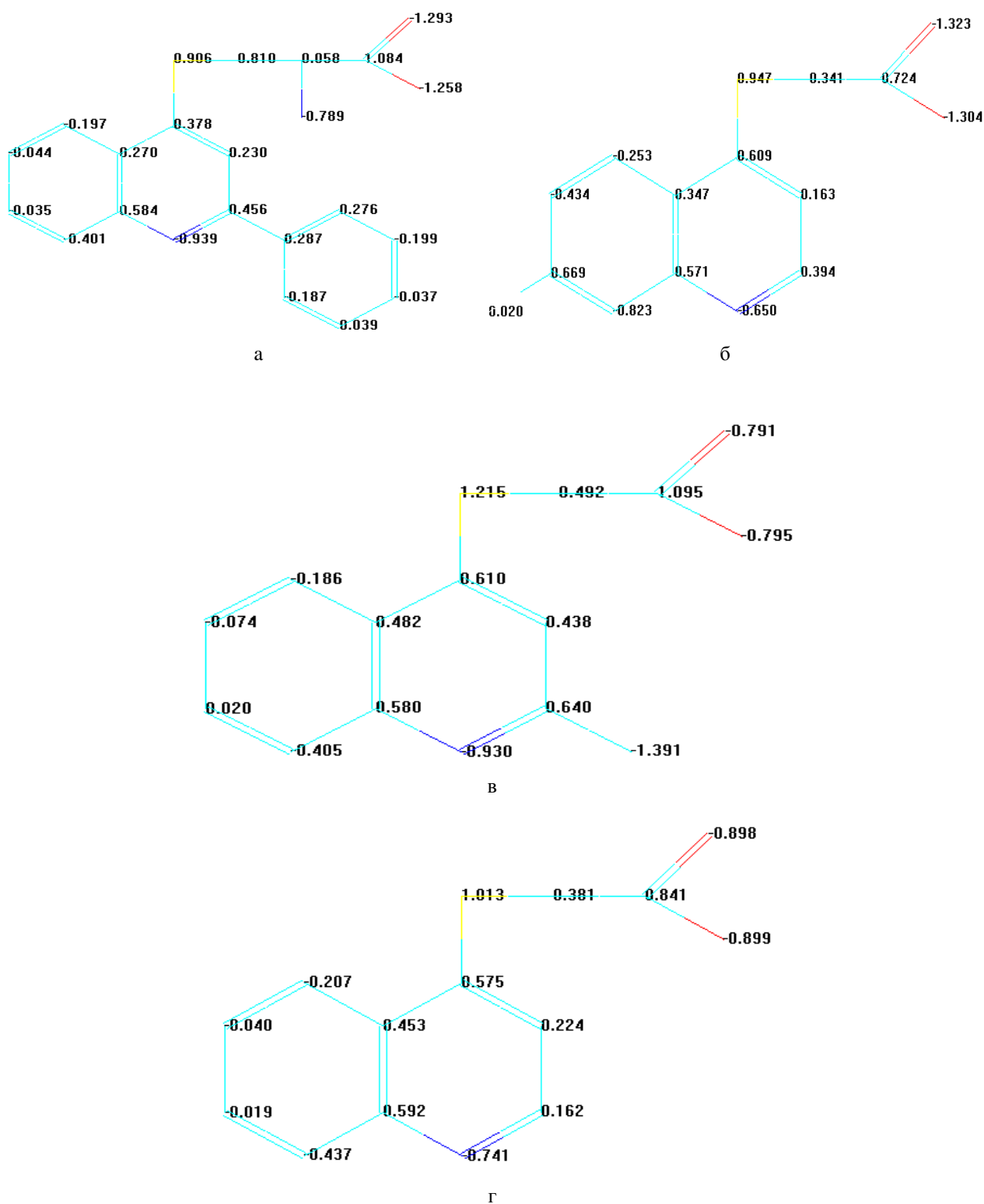


Рис. 2. Квантово-хімічні розрахунки зарядів чотирьох найперспективніших молекул: *а* – 2-amino-3-[(2-phenyl-4-quinolyl)sulfanyl]propanoic acid; *б* – 2-[(7-chloro-4-quinolyl)sulfanyl]acetic acid; *в* – 2-[(2-methyl-4-quinolyl)sulfanyl]acetic acid; *г* – 2-(4-quinolylsulfanyl)acetic acid

Отримані розрахункові дані молекулярних дескрипторів далі використано для проведення QSAR аналізу за загальною вибраною методикою проведення QSAR аналізу програмою QuS. Відібрано кореляційні рівняння та зроблено експериментальні перевірки отриманих кореляцій.

З використанням власної програмної розробки QuS було побудовано декілька тисяч регресійних рівнянь із різною статистичною надійністю та прогностичною силою. Спочатку серед них було відібрано лише ті рівняння, квадрат коефіцієнта кореляції  $R^2$  та квадрат коефіцієнта крос-валідації  $Q^2$  яких більші за 0,7, після чого було проаналізовано отриману другу вибірку моделей. З другої вибірки були відібрані моделі, які вико-

ристовували не більше чотирьох ДМС,  $R^2$  та  $Q^2$  були більші за 0,75, рівняння не містило специфічних математичних функцій, які використовує у своїй роботі генетичний алгоритм ПЗ McQSAR (наприклад, функції «мінімуму» та «максимуму»). Серед отриманих рівнянь було вибрано три, які й були використані у якості кінцевих регресійних моделей. У тому числі було побудовано кореляційні моделі на основі даних щодо антибактеріальних та протизапальних властивостей похідних хіноліну [10, 12]. У другій публікації вихідні дані представлені у вигляді напівмаксимальної інгібуючої концентрації ( $IC_{50}$ ) сполук по відношенню до фосфодіестерази 4 (PDE-4).

Отримано наступну регресійну модель:

$$\log(IC_{50}) = 115.6581 \cdot \text{most}^{+ve} \text{ potential} + (-0,1763) \cdot Q^{-2} + (-6.094) \cdot \chi^{5ch} + 0.0058 \cdot SK(\text{hydrophobic area}) - 5.1891 \quad R^2 = 0.8467, Q^2 = 0.745 \quad (1)$$

Попередній аналіз фізико-хімічних властивостей та отриманих значень ДМС привів до наступних висновків щодо залежності між структурами досліджуваного набору сполук та  $LD_{50}$  для мишей при внутрішньоочеревному способі введення:

– вірогідність прояву токсичного ефекту зростає, якщо:

1) значення молярної рефракції складає менше  $70 \text{ cm}^3$ ;

2) значення ліпофільності (Log P) більше одиниці;

3) сумарна кількість атомів менша 30;

– вірогідність прояву токсичного ефекту менша у сполук, які мають:

1) більшу кількість вільних кислотних груп (карбоксільних);

2) менше значення інтегральної суми атомних поляризацій молекули, включаючи атоми Гідрогену;

3) більшу кількість метильних груп ( $CH_3$ ) та більшу кількість атомів Оксигену [6, 8].

## 5. Висновки

1. Визначено взаємозв'язок та кореляційні фактори між дослідженими фізико-хімічними параметрами, інтенсивністю прогнозованої біологічної дії, експериментально встановленими значеннями  $LD_{50}$  та особливостями будови досліджуваних сполук, на основі чого запропоновано ряд рекомендаційних висновків щодо підвищення біологічної ефективності сполук на основі хінолін-4-тіолу.

2. Проведено комплексний аналіз за допомогою PASS-прогнозу та QSAR аналізу, показників біологічної дії із формулюванням кінцевих висновків про залежності між особливостями структури похідних хінолін-4-тіолу з величиною їх біологічних ефектів.

## Література

1. Бражко О. А. Біологічно активні похідні хіноліну та акридину з азото- та сірковмісними функціональними групами: дис. ... д-ра біол. наук / Інститут біоорганічної хімії та нафтохімії НАН України. Київ, 2005. 456 с.
2. Zavgorodniy M. P., Brazhko A. A., Veselkov A. V. QuS: A Software for Automated QSAR analysis of Biologically Active Compounds: VII intern. conf. // Chemistry of Nitrogen Containing Heterocycles-2015. Kharkiv: Ekskluziv Publ., 2015. P. 26.
3. Zefirov N. S., Palyulin V. A. Fragmental Approach in QSPR // Journal of Chemical Information and Computer Sciences. 2002. Vol. 42, Issue 5. P. 1112–1122. doi: <http://doi.org/10.1021/ci020010e>
4. Martin T. M. Toxicity Estimation Software Tool (TEST). Washington: U.S. Environmental Protection Agency, 2016. URL: <https://www.epa.gov/chemical-research/toxicity-estimation-software-tool-test>
5. Леск А. Введение в биоинформатику. Москва: БИНОМ. Лаб. знаний, 2009. 318 с.
6. Головенко Н. А. Физико-химическая фармакология. Одесса: Астропринт, 2004. 720 с.
7. Virtual Computational Chemistry Laboratory – Design and Description / Tetko I. V. et. al. // Journal of Computer-Aided Molecular Design. 2005. Vol. 19, Issue 6. P. 453–463. doi: <http://doi.org/10.1007/s10822-005-8694-y>
8. QSAR analysis on some 8-methoxyquinoline derivatives as H37RV inhibitors / Prajapati K. et. al. // International Journal of ChemTech Research. 2011. Vol. 193. P. 408–422.
9. Abhinav P. M. 2D-QSAR study of 2,5-dihydropyrazolo[4,3-c]quinoline-3-one a novel series of PDE-4-inhibitors // Journal of Pharmaceutical and Biomedical Sciences. 2012. Vol. 3, Issue 1. P. 105.
10. Vainio M. J., Johnson M. S. McQSAR: A Multiconformational Quantitative Structure–Activity Relationship Engine Driven by Genetic Algorithms // Journal of Chemical Information and Modeling. 2005. Vol. 45, Issue 6. P. 1953–1961. doi: <http://doi.org/10.1021/ci0501847>
11. Ruddigkeit L., Blum L. C., Reymond J.-L. Visualization and Virtual Screening of the Chemical Universe Database GDB-17 // Journal of Chemical Information and Modeling. 2013. Vol. 53, Issue 1. P. 56–65. doi: <http://doi.org/10.1021/ci300535x>

12. Robustness of Biological Activity Spectra Predicting by Computer Program PASS for Noncongeneric Sets of Chemical Compounds / Poroikov V. V. et. al. // Journal of Chemical Information and Computer Sciences. 2000. Vol. 40, Issue 6. P. 1349–1355. doi: <http://doi.org/10.1021/ci000383k>

*Дата надходження рукопису 06.12.2018*

**Бражко Олександр Анатолійович**, доктор біологічних наук, завідувач кафедри, кафедра хімії, Запорізький національний університет, вул. Жуковського, 66, м. Запоріжжя, Україна, 69600

E-mail: [brazhko.o.a@gmail.com](mailto:brazhko.o.a@gmail.com)

**Завгородній Михайло Петрович**, доцент, кафедра хімії, Запорізький національний університет, вул. Жуковського, 66, м. Запоріжжя, Україна, 69600

E-mail: [zm311270@gmail.com](mailto:zm311270@gmail.com)

**Карпун Євген Олександрович**, кафедра хімії, Запорізький національний університет, вул. Жуковського, 66, м. Запоріжжя, Україна, 69600

E-mail: [ekarpun@gmail.com](mailto:ekarpun@gmail.com)

**Бражко Олена Олександрівна**, старший викладач, кафедра фізіології, імунології і біохімії з курсом цивільного захисту та медицини, Запорізький національний університет, вул. Жуковського, 66, м. Запоріжжя, Україна, 69600

E-mail: [hellen.brazhko@gmail.com](mailto:hellen.brazhko@gmail.com)

**Романенко Яніна Ігорівна**, асистент, кафедра патоморфології, судової медицини та гістології, Донецький національний медичний університет, вул. Привокзальна, 27, м. Лиман, Донецька область, Україна, 84404

E-mail: [zmunchilo18@gmail.com](mailto:zmunchilo18@gmail.com)

**Богдан Анна Михайлівна**, асистент, кафедра медичної біології, Донецький національний медичний університет, вул. Привокзальна, 27, м. Лиман, Донецька область, Україна, 84404

E-mail: [aney.bogdan@gmail.com](mailto:aney.bogdan@gmail.com)