

ВИЩИЙ ДЕРЖАВНИЙ НАВЧАЛЬНИЙ ЗАКЛАД
«ЗАПОРІЗЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ УНІВЕРСИТЕТ»
МІНІСТЕРСТВА ОСВІТИ І НАУКИ УКРАЇНИ

На правах рукопису

Козир Анна Михайлівна

УДК 577.1:547.831-3(043.5)

**БІОЛОГІЧНА АКТИВНІСТЬ S-ЗАМІЩЕНИХ
7-ХЛОРОХІНОЛІН-4-ТІОЛА**

091 – Біологія та біохімія

Подається на здобуття наукового ступеня доктора філософії

Дисертація містить результати власних досліджень. Використання чужих
ідей, результатів і текстів мають посилання на відповідне джерело

_____ А.М. Козир

Науковий керівник:
Бражко Олександр Анатолійович
доктор біологічних наук, професор

Запоріжжя – 2025

АНОТАЦІЯ

Козир А. М. Біологічна активність S-заміщених 7-хлорохінолін-4-тіола. – Кваліфікаційна наукова праця на правах рукопису.

Дисертація на здобуття наукового ступеня доктора філософії за спеціальністю 091 «Біологія та біохімія» – Запорізький національний університет, Запоріжжя, 2025.

Дисертаційна робота присвячена пошуку нових селективних біорегуляторів серед S-заміщених 7-хлорохінолін-4-тіола і вивченню їхньої біологічної активності.

Проведено аналіз літературних та патентних джерел щодо біологічної активності S-заміщених 7-хлорохінолін-4-тіола показало перспективність створення ефективних біологічно активних речовин внаслідок поєднання в одній структурі двох фармакофорних фрагментів – хінолінового гетероциклу та карбонової кислоти, зв'язаних сульфурним лінкером.

Розроблено комбінаторну бібліотеку та проведено хемометричні дослідження похідних 7-хлорохінолін-4-тіола. Відібрано найбільш перспективні масиви речовин (30 сполук) для подальшого пошуку та біологічних випробувань.

Побудовано SAR та QSAR-моделі токсичності серед S-заміщених 7-хлорохінолін-4-тіола (гострої токсичності, протиракової та антимікробної активності та ін.), результати яких корелюються з експериментальними дослідженнями.

З'ясовано вплив замісників у хіноліновому циклі S-заміщених 7-хлорохінолін-4-тіола на прояв біологічного ефекту та токсичності. Досліджені деривати віднесено до класу малотоксичних, нетоксичних або відносно нешкідливих сполук.

Розглянуто 4-тіо-7-хлорохіноліни як біорегулятори, що виявляють гіпоглікемічну активність. Найбільш перспективним серед досліджених

речовин в умовах експерименту виявлено натрій 3-((7-хлорохінолін-4-іл)тіо)пропіонат, який знижує на 18 % базовий рівень глюкози. Речовини даного ряду рекомендовано для подальших скринінгових досліджень гіпоглікемічної дії.

Наукова новизна отриманих результатів. Уперше розроблено комбінаторну бібліотеку та проведено комплексну оцінку біологічного потенціалу 7-хлорохінолін-4-тіола та його похідних. Комп'ютерний прогноз дав змогу відібрати найбільш перспективні масиви сполук для подальшого пошуку та біологічних випробувань.

Токсичність досліджуваних сполук оцінювали *in silico*, що дозволило ідентифікувати декілька факторів, які впливають на ступінь токсичної дії похідних ((7-хлорохінолін-4-іл)тіо)карбонових кислот що корелюється з фізико-хімічними властивостями, які обумовлюють біодоступність. У своїй більшості похідні ((7-хлорохінолін-4-іл)тіо)карбонових кислот належать до малотоксичних речовин.

Проаналізовано протиракову активність S-заміщених 7-хлорохінолін-4-тіола з використанням рецептор-орієнтованого віртуального скринінгу в АТФ зв'язувальних сайтах протеїнкіназ CK_2 для колекції зі 140 сполук. Виділено 28 найбільш перспективних сполук із найменшою вільною енергією зв'язування для протеїнкінази CK_2 за даними скоринг-функції та наявністю характерних для кіназних інгібіторів водневих зв'язків.

Встановлено, що більшість досліджених похідних ((7-хлорохінолін-4-іл)тіо)карбонових кислот при високих концентраціях (100-500 мкг/мл) пригнічували ріст паростків *Cucumis sativus L.* та виявляли значну фітотоксичну дію. Але при концентраціях 1-20 мкг/мл сполуки 2-((хінолін-4-іл)тіо)ацетатна, 2-((7-хлорохінолін-4-іл)тіо)ацетатна кислоти показали значний рістрегуляторний вплив на 50-250 % порівняно з контролем. Досліджувані сполуки володіють рістстимулюючою активністю, для використання в рослинництві в якості стимуляторів росту, а також володіють

цитотоксичною активністю, що можна застосовувати у ролі пестицидів для сільськогосподарських рослин.

Похідні ((7-хлорохінолін-4-іл)тіо)карбонових кислот у більшості випадків виявили помірну антирадикальну активність в експерименті, що поступається референс-антиоксиданту (Ацетилцистеїн). Найбільш активними сполуками є похідні 7-хлоро-4-тіохіноліну із залишками пропіонової кислоти у 4-му положенні. Так, 2-((7-хлорохінолін-4-іл)тіо)пропіонова кислота та натрієва сіль 2-аміно-3-((7-хлорохінолін-4-іл)тіо)пропіонової кислоти були найбільш перспективними й мали антиоксидантну активність вище за препарат порівняння (Тіотриазолін) на 27 % та 41 % відповідно.

Досліджено в умовах H_2O_2 -індукованого оксидативного стресу захисну дію похідних ((7-хлорохінолін-4-іл)тіо)карбонових кислот щодо сперматозоїдів чоловіків, оцінено основні показники фертильності сперми (швидкість, рух). Установлено, що 2-((7-хлорохінолін-4-іл)тіо)сукцинатна кислота має високу захисну дію щодо сперматозоїдів чоловіків умовах H_2O_2 -індукованого оксидативного стресу.

Проведено експериментальне дослідження *in vitro* фагоцитарної дії похідних хіноліну та оцінено вплив нових БАР – похідних ((7-хлорохінолін-4-іл)тіо)карбонових кислот – на поглинальну функцію нейтрофілів периферичної крові, здатних до фагоцитозу. Як показали дослідження, більшість похідних хіноліну не впливають на фагоцитарну активність нейтрофілів.

Визначено значний рівень гіпоглікемічної активності при внутрішньошлунковому введенні похідних 3-((7-хлорохінолін-4-іл)тіо)пропіонової кислоти. Так натрій 3-((7-хлорохінолін-4-іл)тіо)пропіонат знижував рівень глюкози на 18,0 %, а введення 3-((7-хлорохінолін-4-іл)тіо)пропіонової кислоти призвело до зростання показника на 19,6 % відносно базового рівня глюкози.

Виділено найбільш активні сполуки (hit-compounds) – 2-((7-хлорохінолін-4-іл)тіо)ацетатна кислота з вираженою рістстимулюючою

активністю, - ((7-хлорхінолін-4-іл)тіо)сукцинатна кислота з вираженою цитопротекторною дією щодо захисту сперматозоїдів.

Практичне значення отриманих результатів.

Практичне значення полягає у розробці препаративних методів одержання широкого ряду нових S-заміщених 7-хлорохінолін-4-тіола та модифікації їх структури. Отримані сполуки є базовими для отримання сполук з потенційною біологічною активністю. Знайдено нові високоактивні сполуки з вираженою рістстимулюючою активністю та цитопротекторною дією щодо захисту сперматозоїдів. Результати досліджень використано та впроваджено в подальших дослідженнях науковцями (Shupeniuk, V. I., Zavhorodnii, M. P., Derevianko, N. P., Taras, T. N., Shkopynska, T. Y. S., Brazhko, O. A., & Matkivskyi, M. P. (2023). Пошук рострегуляторів серед ((7-хлорохінолін-4-іл)тіо)карбонових кислот та триазолів антрацендіону для мікроклонального розмноження рослин. *Journal of Chemistry and Technologies*, 31(1), 20-27.

Результати досліджень впроваджено в освітній процес кафедри природничих наук і методик їх викладання факультету математики, природничих наук та технологій Центральноукраїнського державного університету імені Володимира Винниченка, в роботу Інституту сільського господарства Степу НААН України м. Кропивницький та роботу лабораторії діагностичного центру ТОВ «ДЦ «МЕДЛАЙФ-БІО» м. Запоріжжя.

Ключові слова: біологічно активні речовини, похідні хіноліну, гетероциклічні сполуки, фізико-хімічні методи дослідження, біологічна активність, токсичність, фітотоксична (рістрегулююча) дія, регулятори росту, антиоксидантні властивості, захист сперматозоїдів, оксидативний стрес, протипухлина активність, антимікробна (антибактеріальна) дія, фагоцитарна активність, імунологічні показники крові.

СПИСОК ПУБЛІКАЦІЙ ЗДОБУВАЧА

1. Бражко, О. А., Завгородній, М. П., Карпун, Є. О., Бражко, О. О., Романенко, Я. І., & **Богдан, А. М.** (2019). Хемометричні методи дослідження біологічної активності похідних хіноліну. *ScienceRise*, (1), 36-42. *(Особистий внесок здобувача: участь у проведенні літературного пошуку, обговорення результатів та підготовка тексту статті).*

2. **Богдан, А. М.**, Бражко, С. О., Лабенська, І. Б., & Бражко, О. А. (2019). Гостра токсичність та гіпоглікемічна активність 7-хлоро-4-тіозаміщених хіноліну. *Вісник Запорізького національного університету. Біологічні науки*, (1), 23-30. *(Особистий внесок здобувача: аналіз літератури, проведення експериментальних досліджень, обговорення та статистична обробка результатів, підготовка тексту статті).*

3. **Богдан, А. М.**, Сільванович, О. О., Завгородній, М. П., Корнет, М. М., & Бражко, О. А. (2020). Біологічна активність 7-хлорозаміщених хіноліну (огляд літератури). *Природничий альманах (біологічні науки)*, (27), 16-28. *(Особистий внесок здобувача: проведення літературного пошуку та підготовка тексту статті).*

4. **Козир, А.**, Романенко, Я. (2022). Цитотоксична активність 7-R-4-заміщених хіноліну. *Вісник Вінницького національного медичного університету*, 26(3), 359-364. *(Особистий внесок здобувача: проведення літературного пошуку, проведення експериментальних досліджень, обговорення результатів, статистична обробка даних та підготовка тексту статті).*

5. Романенко, Я., **Козир, А.** (2022). Токсичність та антиоксидантна активність похідних 4-гідразинохіноліну. *Вісник Вінницького національного медичного університету*, 26(4), 528-533. *(Особистий внесок здобувача: проведення літературного пошуку, проведення експериментальних досліджень сполук порівняння, обговорення результатів та підготовка тексту статті).*

6. **Bohdan, A.**, Romanenko, Y., Zavhorodnii, M., Kornet, M., Shupeniuk, V., Napolraj, A., Klimova, O., Brazhko, O. (2023). Design, synthesis and biological activity of the 4-thioquinoline derivatives. *Chemistry & Chemical Technology*, 17(4), 774–785. (Особистий внесок здобувача: проведення літературного пошуку, проведення експериментальних досліджень, обговорення результатів, статистична обробка даних та підготовка тексту статті).

7. **Богдан, А. М.** (2019). Різновиди біологічної активності 7-хлоропохідних хіноліну. *Молода наука-2019*. XII університетська науково-практична конференція студентів, аспірантів і молодих вчених, (15-17 квітня 2019 року. м. Запоріжжя, Україна), 21-22.

8. **Богдан, А. М.** (2019). 7-хлоропохідні хіноліну та їх біологічна активність. *Сучасні проблеми хімії*, XX міжнародна конференція студентів та аспірантів (15–17 травня 2019. м. Київ, Україна), 97.

9. **Богдан, А. М.** (2019). Біологічна активність 4-заміщених 7-хлорохінолінів. *Topical issues of the development of modern science*, (16-18 жовтня 2019 року. м. Софія, Болгарія), 283-289.

10. **Богдан, А. М.**, Романенко, Я. І., Бражко, О. А. (2020). Актуальні дослідження біологічної активності похідних хіноліну хемометричними методами. *Сучасні проблеми біології, екології та хімії* (присвячена 90-річчю заснування ЗНУ, 16-17 жовтня 2020 р. Запоріжжя: ЗНУ, 2020), 156-157.

11. Романенко, Я. І., **Богдан, А. М.**, & Бражко, О. А. (2021, February). Молекулярний докінг в аналізі механізмів біологічної дії похідних хіноліну. *Conference Proceedings of the 1st International Conference on Emerging Trends in Academic Research*, 197.

12. Романенко, Я. І., **Богдан, А. М.**, Бражко, О.А. (2021). Антиоксидантні властивості 4-тіо та 4-гідразинопохідних хіноліну. *Наука, освіта, суспільство в умовах глобалізації*. (6 липня 2021 р., м. Полтава), 63.

13. Бражко, О., Корнет, М., **Богдан, А.**, Романенко, Я., Завгородній, М., Добродуб, І., Амінова, А. (2021). Дослідження токсичності 4-заміщених

хіноліну. *Записки Української науково-дослідницької асоціації: тези доповідей Всеукраїнської конференції наукових дослідників* (Львів, 19-25 вересня 2021 року), 188.

14. **Kozyr, A.**, Romanenko, Y. (2022). 7-R-4-substituted quinoline as growth activators. *Молода наука-2022. XV університетської науково-практичної конференції студентів, аспірантів, докторантів і молодих вчених* (8-22 квітня 2022 року. Запорізький національний університет), 237.

15. Romanenko, Y., **Bohdan, A.**, Brazhko, O. (2022). 4-thio- & 4-hydrazinoquinoline derivatives: toxicity, activity. *Proceedings of the 2nd International Scientific and Practical Conference «Modern Scientific Trends and Standards» Scientific Collection «InterConf», 98 (February 16- 18, 2022). Santa Rosa, Argentina: Megafyn.*

16. Романенко, Я., **Козир, А.**, Година, Д., Ковалішин, В., Метелиця, Л., Бражко, О. (2023). 2(4)-гідразинохіноліни як потенційні антибактеріальні препарати. *Collection of Scientific Papers «ΛΟΓΟΣ»*, (March 31, 2023; Zurich, Switzerland), 65–66.

17. Romanenko, Ya.I., **Kozyr, A.M.**, Brazhko, O.A., Mykhalska, T.V., Hromova, T.V. (2023). Quinoline 2(4)-hydrazine derivatives as inhibitors of sperm oxidative stress. *Sectoral research XXI: characteristics and features: collection of scientific papers «SCIENTIA» with Proceedings of the V International Scientific and Theoretical Conference*, (February 3, 2023. Chicago), 101-102.

18. **Козир, А.**, Романенко, Я., & Бражко, О. (2023). Похідні хіноліну як регулятори імунної системи. *Collection of scientific papers «ΛΟΓΟΣ»*, (August 18, 2023; Cambridge, UK), 110-111.

19. **Козир, А. М.**, Генчева, В.І., Бражко, О.А., Завгородній, М.П. (2023). Дослідження антиоксидантної активності S-заміщених 7-хлорохінолін-4-тіола. *33th International scientific and practical conference “Modern scientific technologies and solutions of scientists to create the latest ideas”* (August 22-25, 2023), London, Great Britain, 5-46.

20. **Козир, А. М.,** Добродуб, І. В., Завгородній, М. П., Корнет, М. М., Бражко О.А. (2023). Оцінки захисту сперматозоїдів чоловіків біологічно активними сполуками на основі S-заміщених 7-хлорохінолін-4-тіола. *II International Scientific and Theoretical Conference «Scientific method: reality and future trends of researching»*, (August 25, 2023; Zagreb, Croatia) 118-119.

21. **Bohdan, A.,** Romanenko, Y., Zavhorodnii, M., Kornet, M., Shupeniuk, V., Nepolraj, A., Klimova, O., Brazhko, O. (2024). Synthesis and biological activity of 4-thioquinoline derivatives. *Сучасні проблеми біології, екології та хімії* (Збірник матеріалів VII Міжнародної науково-практичної конференції. Запоріжжя, Поліграфічний центр CopyArt), 318.

SUMMARY

Kozyr A. M. **Biological activity of S-substituted 7-chloroquinoline-4-thiols.** – Qualifying scientific work on manuscript rights.

Thesis for obtaining the scientific degree of the Doctor of Philosophy in the specialty 091 «Biology and biochemistry» – Zaporizhia National University, Zaporizhia, 2025.

The thesis is devoted to the search for new selective bioregulators among S-substituted 7-chloroquinoline-4-thiol and studying their biological activity.

The analysis of literary and patent sources regarding the biological action of S-substituted 7-chloroquinoline-4-thiols showed the expediency and perspective of creating effective biologically active substances by combining two pharmacophoric fragments in one structure - a quinoline heterocycle and a carboxylic acid linked by a sulfur linker.

A combinatorial library was developed and chemometric studies of 7-chloroquinoline-4-thiol derivatives were performed. The most promising arrays of substances (30 compounds) were selected for further search and biological testing.

SAR and QSAR models of toxicity (acute toxicity, anticancer and antimicrobial activity, etc.) among S-substituted 7-chloroquinoline-4-thiols were created. The results of the created models correlated with experimental studies.

The influence of substituents in the quinoline cycle of derivatives has been clarified ((quinoline-4-yl)thio)carboxylic acids on the manifestation of biological action and toxicity. The investigated derivatives are classified as low-toxic, non-toxic or relatively harmless compounds.

4-thio-7-chloroquinolines are considered as bioregulators exhibiting hyperglycemic activity. The most promising among the studied substances in the experiment was found to be sodium 3-((7-chloroquinoline-4-yl)thio)propionate,

which reduces the baseline glucose level by 18 %. Substances of this series are recommended for further screening studies of hypoglycemic action.

The scientific novelty of the obtained results.

For the first time, a combinatorial library was developed and a comprehensive assessment of the biological potential of 7-chloroquinoline-4-thiol and its derivatives was made. Computer prediction made it possible to select the most promising arrays of compounds for further search and biological testing.

The toxicity of the studied compounds in silico was evaluated, which made it possible to determine a number of factors that affect the level of toxic action of derivatives ((7-chloroquinoline-4-yl)thio)carboxylic acid correlates with physicochemical properties that determine bioavailability. For the most part, derivatives ((7-chloroquinoline-4-yl)thio)carboxylic acids are low-toxic substances.

The anticancer activity of S-substituted 7-chloroquinoline-4-thiols was analyzed using receptor-oriented virtual screening in the ATP binding sites of protein kinases CK₂ for a collection of 140 compounds. The 28 most promising compounds with the lowest binding free energy for protein kinase CK₂ based on the data of the scoring function and the presence of hydrogen bonds characteristic of kinase inhibitors were selected.

It was found that most of the studied derivatives of ((7-chloroquinoline-4-yl)thio)carboxylic acids at high concentrations (100-500 µg/ml) inhibited the growth of *Cucumis sativus* L. sprouts and showed a significant phytotoxic effect. But at concentrations of 1-20 µg/ml, the compounds 2-((quinoline-4-yl)thio)acetate, 2-((7-chloroquinoline-4-yl)thio)acetate acid showed a significant growth regulatory effect of 50-250 % compared to the control. The studied compounds have growth-stimulating activity for use in crop production as growth stimulants, and also have cytotoxic activity that can be used as pesticides for agricultural plants.

Derivatives of ((7-chloroquinoline-4-yl)thio)carboxylic acids showed moderate antiradical action in the experiment, inferior to the reference antioxidant (Acetylcysteine). The most active compounds are 7-chloro-4-thioquinoline derivatives with propionic acid residues in the 4th position. 2-((7-chloroquinolin-4-yl)thio) propionic acid and the sodium salt of 2-amino-3-((7-chloroquinolin-4-yl)thio) propionic acid showed the most promising results, and their antioxidant action was higher than Tiotriazolin (the comparator) by 27 % and 41 %, respectively.

The protective effect of derivatives of ((7-chloroquinoline-4-yl)thio)carboxylic acids on male spermatozoa was investigated under conditions of H₂O₂-induced oxidative stress, the main indicators of sperm fertility (movement and speed) were evaluated. It was found that 2-((7-chloroquinoline-4-yl)thio)succinate acid has a high protective effect on male spermatozoa under H₂O₂-induced oxidative stress.

An experimental study in vitro of the phagocytic action of quinoline derivatives was carried out, and the effect of new biologically active substances – derivatives of ((7-chloroquinoline-4-yl)thio)carboxylic acids – on the absorptive function of peripheral blood neutrophils capable of phagocytosis was evaluated. Studies have shown that most quinoline derivatives do not affect the phagocytic activity of neutrophils.

A significant level of hypoglycemic activity was determined by intragastric administration of derivatives of 3-((7-chloroquinoline-4-yl)thio)propionic acid. Thus, sodium 3-((7-chloroquinoline-4-yl)thio)propionate reduced glucose levels by 18.0 %, and the administration of 3-((7-chloroquinoline-4-yl)thio)propionic acid led to an increase in glucose levels by 19.6 % relative to the baseline glucose level.

The most active compounds (hit-compounds) were identified - 2-((7-chloroquinolin-4-yl)thio)acetate acid with pronounced growth-stimulating activity, 2-((7-chloroquinolin-4-yl)thio)succinic acid with pronounced cytoprotective effect on sperm protection.

The practical significance of the results.

Practical significance lies in the development of preparative methods for obtaining a wide range of new S-substituted 7-chloroquinoline-4-thiols and modifying their structure. The obtained compounds are basic for obtaining compounds with potential biological activity. New promising biologically active compounds with growth-stimulating activity to stimulate pre-sowing germination of agricultural crops were obtained. Research results were used and implemented in further research by scientists (Shupeniuk, V. I., Zavhorodnii, M. P., Derevianko, N. P., Taras, T. N., Shkopynska, T. Y. S., Brazhko, O. A., & Matkivskyi, M. P., (2023). Searching for growth regulators among ((7-chloroquinolin-4-yl)thio)carboxylic acids and anthracenedione triazoles for microclonal plant propagation. *Journal of Chemistry and Technologies*, 31(1), 20-27.

The results of the research were introduced in the educational process of the Natural Sciences and their teaching methods Chair of the Mathematics, Natural Sciences and Technologies Faculty of the Central Ukrainian State University named after Volodymyr Vinnichenko, in the work of the Institute of Steppe Agriculture of the National Academy of Agrarian Sciences of Ukraine in Kropyvnytskyi, and the work of the laboratory of the diagnostic center LLC «DC «MEDLIFE-BIO» in Zaporizhzhia.

Keywords: biologically active substances, quinoline derivatives, heterocyclic compounds, physico-chemical research methods, biological activity, toxicity, phytotoxic (growth-stimulating) effects, growth regulators, antioxidant properties, sperm protection, oxidative stress, antitumor activity, antimicrobial (antibacterial) effects, phagocytic activity, immunological blood parameters.

LIST OF PUBLICATIONS

1. Бражко, О. А., Завгородній, М. П., Карпун, Є. О., Бражко, О. О., Романенко, Я. І., & **Богдан, А. М.** (2019). Хемометричні методи дослідження біологічної активності похідних хіноліну. *ScienceRise*, (1), 36-42. (Особистий внесок здобувача: участь у проведенні літературного пошуку, обговорення результатів та підготовка тексту статті).

2. **Богдан, А. М.**, Бражко, С. О., Лабенська, І. Б., & Бражко, О. А. (2019). Гостра токсичність та гіпоглікемічна активність 7-хлоро-4-тіозаміщених хіноліну. *Вісник Запорізького національного університету. Біологічні науки*, (1), 23-30. (Особистий внесок здобувача: аналіз літератури, проведення експериментальних досліджень, обговорення та статистична обробка результатів, підготовка тексту статті).

3. **Богдан, А. М.**, Сільванович, О. О., Завгородній, М. П., Корнет, М. М., & Бражко, О. А. (2020). Біологічна активність 7-хлорозаміщених хіноліну (огляд літератури). *Природничий альманах (біологічні науки)*, (27), 16-28. (Особистий внесок здобувача: проведення літературного пошуку та підготовка тексту статті).

4. **Козир, А.**, Романенко, Я. (2022). Цитотоксична активність 7-R-4-заміщених хіноліну. *Вісник Вінницького національного медичного університету*, 26(3), 359-364. (Особистий внесок здобувача: проведення літературного пошуку, проведення експериментальних досліджень, обговорення результатів, статистична обробка даних та підготовка тексту статті).

5. Романенко, Я., **Козир, А.** (2022). Токсичність та антиоксидантна активність похідних 4-гідразинохіноліну. *Вісник Вінницького національного медичного університету*, 26(4), 528-533. (Особистий внесок здобувача: проведення літературного пошуку, проведення експериментальних досліджень сполук порівняння, обговорення результатів та підготовка тексту статті).

6. **Bohdan, A.**, Romanenko, Y., Zavhorodnii, M., Kornet, M., Shupeniuk, V., Napolraj, A., Klimova, O., Brazhko, O. (2023). Design, synthesis and biological activity of the 4-thioquinoline derivatives. *Chemistry & Chemical Technology*, 17(4), 774–785. (Особистий внесок здобувача: проведення літературного пошуку, проведення експериментальних досліджень, обговорення результатів, статистична обробка даних та підготовка тексту статті).

7. **Богдан, А. М.** (2019). Різновиди біологічної активності 7-хлоропохідних хіноліну. *Молода наука-2019*. XII університетська науково-практична конференція студентів, аспірантів і молодих вчених, (15-17 квітня 2019 року. м. Запоріжжя, Україна), 21-22.

8. **Богдан, А. М.** (2019). 7-хлоропохідні хіноліну та їх біологічна активність. *Сучасні проблеми хімії*, XX міжнародна конференція студентів та аспірантів (15–17 травня 2019. м. Київ, Україна), 97.

9. **Богдан, А. М.** (2019). Біологічна активність 4-заміщених 7-хлорохінолінів. *Topical issues of the development of modern science*, (16-18 жовтня 2019 року. м. Софія, Болгарія), 283-289.

10. **Богдан, А. М.**, Романенко, Я. І., Бражко, О. А. (2020). Актуальні дослідження біологічної активності похідних хіноліну хемометричними методами. *Сучасні проблеми біології, екології та хімії* (присвячена 90-річчю заснування ЗНУ, 16-17 жовтня 2020 р. Запоріжжя: ЗНУ, 2020), 156-157.

11. Романенко, Я. І., **Богдан, А. М.**, & Бражко, О. А. (2021, February). Молекулярний докінг в аналізі механізмів біологічної дії похідних хіноліну. *Conference Proceedings of the 1st International Conference on Emerging Trends in Academic Research*, 197.

12. Романенко, Я. І., **Богдан, А. М.**, Бражко, О.А. (2021). Антиоксидантні властивості 4-тіо та 4-гідразинопхідних хіноліну. *Наука, освіта, суспільство в умовах глобалізації*. (6 липня 2021 р., м. Полтава), 63.

13. Бражко, О., Корнет, М., **Богдан, А.**, Романенко, Я., Завгородній, М., Добродуб, І., Амінова, А. (2021). Дослідження токсичності 4-заміщених

хіноліну. *Записки Української науково-дослідницької асоціації: тези доповідей Всеукраїнської конференції наукових дослідників* (Львів, 19-25 вересня 2021 року), 188.

14. **Kozyr, A.**, Romanenko, Y. (2022). 7-R-4-substituted quinoline as growth activators. *Молода наука-2022. XV університетської науково-практичної конференції студентів, аспірантів, докторантів і молодих вчених* (8-22 квітня 2022 року. Запорізький національний університет), 237.

15. Romanenko, Y., **Bohdan, A.**, Brazhko, O. (2022). 4-thio- & 4-hydrazinoquinoline derivatives: toxicity, activity. *Proceedings of the 2nd International Scientific and Practical Conference «Modern Scientific Trends and Standards» Scientific Collection «InterConf», 98 (February 16- 18, 2022). Santa Rosa, Argentina: Megafyn.*

16. Романенко, Я., **Козир, А.**, Година, Д., Ковалішин, В., Метелиця, Л., Бражко, О. (2023). 2(4)-гідразинохіноліни як потенційні антибактеріальні препарати. *Collection of Scientific Papers «ΛΟΓΟΣ»*, (March 31, 2023; Zurich, Switzerland), 65–66.

17. Romanenko, Ya.I., **Kozyr, A.M.**, Brazhko, O.A., Mykhalska, T.V., Hromova, T.V. (2023). Quinoline 2(4)-hydrazine derivatives as inhibitors of sperm oxidative stress. *Sectoral research XXI: characteristics and features: collection of scientific papers «SCIENTIA» with Proceedings of the V International Scientific and Theoretical Conference*, (February 3, 2023. Chicago), 101-102.

18. **Козир, А.**, Романенко, Я., & Бражко, О. (2023). Похідні хіноліну як регулятори імунної системи. *Collection of scientific papers «ΛΟΓΟΣ»*, (August 18, 2023; Cambridge, UK), 110-111.

19. **Козир, А. М.**, Генчева, В.І., Бражко, О.А., Завгородній, М.П. (2023). Дослідження антиоксидантної активності S-заміщених 7-хлорохінолін-4-тіола. *33th International scientific and practical conference “Modern scientific technologies and solutions of scientists to create the latest ideas”* (August 22-25, 2023), London, Great Britain, 5-46.

20. **Козир, А. М.,** Добродуб, І. В., Завгородній, М. П., Корнет, М. М., Бражко О.А. (2023). Оцінки захисту сперматозоїдів чоловіків біологічно активними сполуками на основі S-заміщених 7-хлорохінолін-4-тіола. *II International Scientific and Theoretical Conference «Scientific method: reality and future trends of researching»*, (August 25, 2023; Zagreb, Croatia) 118-119.

21. **Bohdan, A.,** Romanenko, Y., Zavhorodnii, M., Kornet, M., Shupeniuk, V., Nepolraj, A., Klimova, O., Brazhko, O. (2024). Synthesis and biological activity of 4-thioquinoline derivatives. *Сучасні проблеми біології, екології та хімії* (Збірник матеріалів VII Міжнародної науково-практичної конференції. Запоріжжя, Поліграфічний центр CopyArt), 318.

ЗМІСТ

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ.....	20
ВСТУП.....	21
РОЗДІЛ 1. БІОЛОГІЧНО АКТИВНІ РЕЧОВИНИ НА ОСНОВІ S-ЗАМІЩЕНИХ ХІНОЛІН-4-ТІОЛА (Огляд літератури).....	29
1.1 Біологічні властивості 4-тіопохідних хіноліну	30
1.2 Біологічна активність 7-хлорозаміщених хіноліну.....	34
1.3 Хемометричні дослідження S-заміщених 7-хлорохінолін-4-тіола.....	46
РОЗДІЛ 2. МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ.....	51
2.1 Матеріали, що використовувалися в роботі.....	51
2.2 Метод комп'ютерного прогнозування біологічної активності.....	52
2.3 Дослідження протипухлинної активності.....	55
2.4 Дослідження антимікробної активності.....	56
2.5 Дослідження цитотоксичної активності.....	57
2.6 Дослідження гострої токсичності.....	57
2.7 Дослідження антирадикальної активності S-заміщених 7-хлорохінолін-4-тіола <i>in vitro</i>	58
2.8 Оцінка дії досліджених речовин на функціональний стан сперматозоїдів чоловіків <i>in vitro</i>	60
2.9 Дослідження гіпоглікемічної активності.....	61
2.10 Фагоцитарна активність у досліджах <i>in vitro</i>	61
2.11 Статистична обробка отриманих результатів.....	62
РОЗДІЛ 3. РЕЗУЛЬТАТИ ТА ОБГОВОРЕННЯ.....	64
3.1 Прогноз біологічної активності S-заміщених 7-хлорохінолін-4-тіола та визначення перспективності сполук і напрямів їх дослідження.....	64
3.1.1 Прогноз біологічної активності S-заміщених 7-хлорохінолін-4-тіола.....	65
3.1.2 Визначення перспективних сполук та напрямів дослідження їх біологічної дії в ряду S-заміщених 7-хлорохінолін-4-тіолу.....	70
3.2 Цитотоксична активність.....	72
3.2.1 Антимікробна активність.....	73

3.2.1.1 Прогноз антимікробної активності за допомогою QSAR моделей.....	74
3.2.1.2 Антимікробна активність щодо штамів <i>E. coli (in vitro)</i>	78
3.2.2 Протипухлинна активність.....	80
3.2.3 Експериментальні дослідження рістстимулюючої активності.....	88
3.3 Дослідження гострої токсичності.....	93
3.4 Оцінка токсичності похідних хіноліну на сперматозоїди чоловіків.....	97
3.5 Вивчення антиоксидантної активності.....	98
3.5.1 Дослідження АРА S-заміщених 7-хлорохінолін-4-тіола <i>in vitro</i>	99
3.5.2 Оцінка захисту сперматозоїдів чоловіків від H ₂ O ₂ -індукованого окислювального стресу <i>in vitro</i>	101
3.6 Дослідження гіпоглікемічної активності.....	103
3.7 Фагоцитарна активність.....	104
ВИСНОВКИ.....	108
СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ.....	110
ДОДАТКИ.....	132

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ

АК – аскорбінова кислота

АФК – активні форми кисню

АБА – антибактеріальна активність

АОА – антиоксидантна активність

АРА – антирадикальна активність

АТФ – аденозинотрифосфатна кислота

АЦЦ – ацетилцистеїн

БА – біологічна активність

БАР (ФАР) – біологічно(фізіологічно) активні речовини

ВРО – вільнорадикальне окиснення

ЛД₅₀ – напівлетальна доза

ОС – оксидативний стрес

ПХ – похідні хіноліну

ТТ – тіотриазоліну

МІК - мінімальна інгібуюча концентрація;

PASS – Prediction of Activity Spectra for Substances

SAR – Structure Activity Relationship

VS – віртуальний скринінг

Q – хінолін

QSAR – Quantitative Structure Activity Relationship

QSPR – Quantitative Structure Property Relationship

ВСТУП

Актуальність теми. Сполуки, що містять у структурі хіноліновий азагетероцикл, мають широкий спектр біологічної активності й тим самим є привабливими об'єктами для пошуку нових ефективних біорегуляторів.

Препарати на основі хіноліну проявляють високий рівень бактерицидної активності відносно грамнегативних та грампозитивних бактерій і мають позитивні фармакокінетичні властивості, а також чинять антипротозойну дію (лямблії, дизентерійна амеба, трихомонади та ін.). Незважаючи на різну хімічну будову та склад, препарати цієї групи характеризуються відсутністю перехресної стійкості з антибіотиками. Найбільш перспективні похідні хіноліну були використані для створення низки антимікробних та антипротозойних препаратів [1, 2].

4-Тіохіноліни виявляють значний та різноманітний біопотенціал. Так, 7-хлорохінолін-4-тіола та його S-заміщені мають достатньо широкий спектр фармакологічної активності й відомі як біологічно активні речовини (БАР) з антималярійною, бактерицидною, антиоксидантною та іншими видами біологічної дії. У цьому ряду відомі сполуки з протираковими та імуномодулюючими властивостями, вони також перспективні для лікування вірусних інфекцій [3, 4, 5].

Тому можна сказати, що 4-S-заміщені 7-хлорохіноліну являються перспективними сполуками для створення нових БАР і заслуговують на подальше їх дослідження. Вони можуть стати пестицидами, потенційними регуляторами росту рослин, лікарськими та ветеринарними препаратами, барвниками, аналітичними реагентами тощо.

Дисертація є продовженням циклу праць науковців Запорізького національного університету, присвячених похідним, що поєднують у своїй структурі азотовмісний гетероцикл та ендогенні тіоли або кислоти.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Дисертаційна робота виконувалась у межах тематичних планів Запорізького

національного університету - «Раціональний дизайн S, N-модифікованих амінотіолів як потенційних протирадіаційних засобів» (№ 0119U000226, керівник к.б.н., доцент Корнет М.М). Конкурс проєктів наукових робіт та науково-технічних (експериментальних) розробок молодих учених (МОН України, 2018). Термін реалізації 01.01.2019-31.12.2021 р.

Мета і завдання дослідження. Метою дисертаційної роботи є пошук нових ефективних малотоксичних біорегуляторів у ряду S-заміщених 7-хлорохінолін-4-тіолу, дослідження їх фізико-хімічних і біологічних властивостей, встановлення залежності між хімічною структурою і біологічною дією, вивчення впливу залишку тіокарбоновою кислоти у 4-му положенні хіноліну на прояв біологічної активності та токсичності.

Для реалізації поставленої мети були визначені такі завдання:

1. Створити комбінаторну бібліотеку сполук;
2. Провести планування наукового експерименту на основі віртуального скринінгу біологічної активності S-заміщених 7-хлорохінолін-4-тіола (за допомогою комп'ютерної програми PASS, TEST, GUSAR);
3. Експериментально дослідити прогнозований спектр біологічної дії S-заміщених 7-хлорохінолін-4-тіола, що включає вивчення таких видів активності:
 - протипухлинної;
 - антибактеріальної дії;
 - фітотоксичності (рістрегулюючої дії);
 - гострої токсичності;
 - антиоксидантної активності на моделях *in vitro*;
 - гіпоглікемічної;
 - фагоцитарна активність;
4. Встановити закономірності залежності біологічної дії від хімічної структури S-заміщених 7-хлорохінолін-4-тіола;

5. Визначити серед досліджених речовин сполуки-лідери (hit-compounds).

Об'єкт дослідження – S-заміщені 7-хлорохінолін-4-тіола.

Предмет дослідження – пошук нових високоефективних і малотоксичних сполук з антибактеріальною, протипухлинною, антиоксидантною, рістстимулюючою, гіпоглікемічною активністю серед 7-хлорохінолін-4-тіола та його похідних.

Методи дослідження – хемометричні (PASS-прогноз, QSAR-аналіз, молекулярний докінг), біологічні та біохімічні методи (дослідження протимікробної дії, гострої токсичності, гіпоглікемічної, антиоксидантної та антирадикальної активності (*in vitro*), протипухлинної та фагоцитарної активності). Статистичну обробку отриманих результатів проводили за допомогою комп'ютерного комплексу програм.

Наукова новизна одержаних результатів. Уперше розроблено комбінаторну бібліотеку та проведено комплексну оцінку біологічного потенціалу 7-хлорохінолін-4-тіола та його похідних. Комп'ютерний прогноз дав змогу відібрати найбільш перспективні масиви сполук для подальшого пошуку та біологічних випробувань.

Токсичність досліджуваних сполук оцінювали *in silico*, що дозволило ідентифікувати декілька факторів, які впливають на ступінь токсичної дії похідних ((7-хлорохінолін-4-іл)тіо)карбонових кислот що корелюється з фізико-хімічними властивостями, які обумовлюють біодоступність. У своїй більшості похідні ((7-хлорохінолін-4-іл)тіо)карбонових кислот належать до малотоксичних речовин.

Проаналізовано протиракову активність S-заміщених 7-хлорохінолін-4-тіола з використанням рецептор-орієнтованого віртуального скринінгу в АТФ зв'язувальних сайтах протеїнкіназ СК₂ для колекції зі 140 сполук. Виділено 28 найбільш перспективних сполук із найменшою вільною енергією зв'язування для протеїнкінази СК₂ за даними скоринг-функції та наявністю характерних для кіназних інгібіторів водневих зв'язків.

Встановлено, що більшість досліджених похідних ((7-хлорохінолін-4-іл)тіо)карбонових кислот при високих концентраціях (100-500 мкг/мл) пригнічували ріст паростків *Cucumis sativus* L. та виявляли значну фітотоксичну дію. Але при концентраціях 1-20 мкг/мл сполуки 2-((хінолін-4-іл)тіо)ацетатна (1), 2-((7-хлорохінолін-4-іл)тіо)ацетатна кислоти (2) показали значний рістрегуляторний вплив на 50-250 % порівняно з контролем. Досліджувані сполуки володіють цитотоксичною активністю, що можна використовувати в рослинництві в якості стимуляторів росту, а також застосовувати у ролі пестицидів для сільськогосподарських рослин.

Похідні ((7-хлорохінолін-4-іл)тіо)карбонових кислот у більшості випадків виявили помірну антирадикальну активність в експерименті, що поступається референс-антиоксиданту ацетилцистеїн. Найбільш активними сполуками є похідні 7-хлоро-4-тіохіноліну із залишками пропанової кислоти в 4-му положенні. Так, сполуки 2-((7-хлорохінолін-4-іл)тіо)пропіонова кислота (6) та натрієва сіль 2-аміно-3-((7-хлорохінолін-4-іл)тіо)пропіонової кислоти (25) були найбільш перспективними та мали антиоксидантну активність вище за препарат порівняння (тіотриазолін) на 27 % та 41 % відповідно.

Досліджено в умовах H_2O_2 -індукованого оксидативного стресу захисну дію похідних ((7-хлорохінолін-4-іл)тіо)карбонових кислот щодо сперматозоїдів чоловіків, оцінено основні показники фертильності сперми (швидкість, рух). Установлено, що сполука 2-((7-хлорхінолін-4-іл)тіо)сукцинатна кислота (16) має високу захисну дію щодо сперматозоїдів чоловіків умовах H_2O_2 -індукованого оксидативного стресу.

Проведено експериментальне дослідження *in vitro* фагоцитарної дії похідних хіноліну та оцінено вплив нових БАР – похідних ((7-хлорохінолін-4-іл)тіо)карбонових кислот – на поглинальну функцію нейтрофілів периферичної крові, здатних до фагоцитозу. Як показали дослідження, більшість похідних хіноліну не впливають на фагоцитарну активність нейтрофілів.

Визначено високий рівень гіпоглікемічної активності у процесі внутрішньошлункового введення похідних 3-((7-хлорохінолін-4-іл)тіо)пропіонової кислоти. Зокрема, сполуки натрій 3-((7-хлорохінолін-4-іл)тіо)пропіонат (**13**) знижував рівень глюкози на 18 %, а введення 3-((7-хлорохінолін-4-іл)тіо)пропіонової кислоти (**10**) призвело до зростання показника на 19,6 % відносно базового рівня глюкози.

Виділено найбільш активні сполуки (hit-compounds) – 2-((7-хлорохінолін-4-іл)тіо)ацетатна кислота (**2**) з вираженою рістстимулюючою активністю, 2-((7-хлорохінолін-4-іл)тіо)сукцинатна кислота (**16**) з вираженою цитопротекторною дією щодо захисту сперматозоїдів.

Практичне значення одержаних результатів.

Практичне значення полягає у розробці препаративних методів одержання широкого ряду нових S-заміщених 7-хлорохінолін-4-тіола та модифікації їх структури. Отримані сполуки є базовими для отримання сполук з потенційною біологічною активністю. Знайдено нові високоактивні сполуки з вираженою рістстимулюючою активністю та цитопротекторною дією щодо захисту сперматозоїдів. Результати досліджень використано та впроваджено в подальших дослідженнях науковцями (Shupeniuk, V. I., Zavhorodnii, M. P., Derevianko, N. P., Taras, T. N., Shkopynska, T. Y. S., Brazhko, O. A., & Matkivskyi, M. P. (2023). Пошук рострегуляторів серед ((7-хлорохінолін-4-іл)тіо)карбонових кислот та триазолів антрацендіону для мікроклонального розмноження рослин. *Journal of Chemistry and Technologies*, 31(1), 20-27.

Результати досліджень впроваджено в освітній процес кафедри природничих наук і методик їх викладання факультету математики, природничих наук та технологій Центральноукраїнського державного університету імені Володимира Винниченка, в роботу Інституту сільського господарства Степу НААН України м. Кропивницький та роботу лабораторії діагностичного центру ТОВ «ДЦ «МЕДЛАЙФ-БІО» м. Запоріжжя.

Особистий внесок здобувача. Аналіз і систематизація літературних даних, хемометричні (прогноз БА сполук за допомогою програми PASS,

вивчення токсичності сполук *in silico*) та біологічні (дослідження гострої токсичності, АО, рістстимулюючої, гіпоглікемічної, протекторної та фагоцитарної дії) експериментальні дослідження, аналіз та статистична обробка результатів досліджень виконано особисто автором. Постановка завдань, узагальнення отриманих результатів, формулювання основних положень та висновків здійснено у співпраці з науковим керівником.

Низку досліджень проведено у творчому співробітництві. Зокрема, синтетичні експериментальні дослідження виконано спільно з науковим керівником д.б.н., проф. О. А. Бражко. Дослідження рістстимулюючої активності проводилося за підтримки к.б.н., доц., В.І. Генчевої (Запорізький національний університет). Вивчення АБА проведено за участі к.м.н. В. М. Благодатного – доцента кафедри мікробіології та епідеміології Національної медичної академії післядипломної освіти ім. П. Л. Шупика. Молекулярний докінг похідних 7-хлорохінолін-4-тіола проведено к.х.н. В. Г. Бджолою (Інститут молекулярної біології та генетики НАН України, м. Київ). Токсикологічне тестування та комп'ютерне QSAR моделювання біологічної активності досліджених сполук проведено на науково-матеріальній базі відділу медико-біологічних досліджень Інституту біоорганічної хімії та нафтохімії ім. В. П. Кухаря НАН України (зав. відділу, д.б.н. Л. О. Метелиця). Цитопротекторну дію щодо захисту сперматозоїдів та фагоцитарну активність сполук вивчали під керівництвом к.б.н. І.В. Добродуб в діагностичному центрі ТОВ «ДЦ «МЕДЛАЙФ-БІО» м. Запоріжжя.

Апробація результатів дисертації. Результати роботи доповідалися і обговорювалися на XII університетській науково-практичній конференції студентів, аспірантів і молодих вчених, (15-17 квітня 2019 року. м. Запоріжжя, Україна); XX міжнародній конференції студентів та аспірантів (15–17 травня 2019. м. Київ, Україна); *Topical issues of the development of modern science*, (16-18 жовтня 2019 року. м. Софія, Болгарія); *Сучасні проблеми біології, екології та хімії* (присвячена 90-річчю заснування ЗНУ, 16-17 жовтня 2020 р. Запоріжжя: ЗНУ, 2020); *Conference Proceedings of the 1st International*

Conference on Emerging Trends in Academic Research; Міжнародної науково-практичної конференції «Наука, освіта, суспільство в умовах глобалізації» (6 липня 2021 р., м. Полтава); Записки Української науково-дослідницької асоціації: тези доповідей Всеукраїнської конференції наукових дослідників (Львів, 19-25 вересня 2021 року); XV університетській науково-практичній конференції студентів, аспірантів, докторантів і молодих вчених (8-22 квітня 2022 року. Запорізький національний університет); Proceedings of the 2 nd International Scientific and Practical Conference «Modern Scientific Trends and Standards» Scientific Collection «InterConf», 98 (February 16- 18, 2022). Santa Rosa, Argentina: Megafyn; III internationalen wissenschaftlich-praktischen Konferenz «Grundlagen der modernen wissenschaftlichen Forschung», Collection of Scientific Papers «ΛΟΓΟΣ», (March 31, 2023; Zurich, Switzerland); Sectoral research XXI: characteristics and features: collection of scientific papers «SCIENTIA» with Proceedings of the V International Scientific and Theoretical Conference, (February 3, 2023. Chicago); V International Scientific and Practical Conference, Collection of scientific papers «ΛΟΓΟΣ», (August 18, 2023; Cambridge, UK); 33th International scientific and practical conference “Modern scientific technologies and solutions of scientists to create the latest ideas” (August 22-25, 2023), London, Great Britain; II International Scientific and Theoretical Conference «Scientific method: reality and future trends of researching», (August 25, 2023; Zagreb, Croatia); VII Міжнародній конференції «Сучасні проблеми біології, екології та хімії» (Запоріжжя, 25-27 квітня 2024 року).

Публікації. Результати дисертації відображені у 21 публікації: 6 статей у наукових фахових виданнях (1 статтю включено до наукометричної БД Scopus) та 15 тезах доповідей на конференціях.

Обсяг і структура дисертації. Дисертаційна робота складається зі вступу, огляду літератури, матеріалів і методів дослідження, результатів та обговорення, висновків, списку використаних джерел, який нараховує 199 найменувань та додатків.

Загальний обсяг дисертації становить 125 сторінки машинопису. Робота ілюстрована 13 таблицями, 37 рисунками та 4 формулами.

РОЗДІЛ 1

БІОЛОГІЧНО АКТИВНІ РЕЧОВИНИ НА ОСНОВІ S-ЗАМІЩЕНИХ ХІНОЛІН-4-ТІОЛА

ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ

Хінолін - один з найбільш важливих ароматичних N-вмісних гетероциклів (рис. 1.1), похідні якого стали важливими сполуками через різноманітність їх застосування в лікарській, синтетичній органічній хімії, а також у галузі промислової хімії [1].

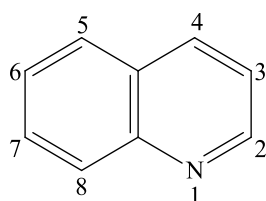


Рисунок 1.1 – Структурна формула хіноліну

Фрагмент хіноліну є основою алкалоїду хініну, виділеного з кори хінного дерева *Cinchona Remijia* у 1813 році. Він має антибактеріальну, жарознижувальну, протималярійну, болезаспокійливу та протизапальну дію [1]. Різноманітність властивостей природних похідних хіноліну стимулює вчених по всьому світу до пошуку їх синтетичних аналогів, а також до створення абсолютно нових структур з хіноліновим циклом, що володіють більш сильним і широким спектром корисних властивостей.

Система хіноліну містить високореакційне електронодефіцитне положення C₄, що дозволяє модифікувати її та отримувати нові сполуки з цінними властивостями. У наш час існує думка, що висока активність цих сполук пов'язана з їх здатністю утворювати комплекси з нуклеїновими кислотами за рахунок високого внутрішньоклітинного проникнення, впливу на процеси розмноження бактерій шляхом інгібування бактеріального ферменту ДНК-гірази [2].

Конструювання та синтез нових БАР, що містять у своїй структурі лікарські речовини з різними гетероциклічними властивостями в поєднанні з

іншими фармакологічно активними фрагментами, становить особливий інтерес для органічної хімії. Хінолінова структура є важливою нітрогеновмісною гетероциклічною системою, яка використовується як структурний компонент у фармацевтичних препаратах для лікування та профілактики інфекційних захворювань. Похідні хіноліну (ПХ) є важливими азотовмісними гетероциклічними системами, які використовуються як структурні фрагменти для отримання фармакологічно активних сполук. Завдяки масиву доступної та висвітленої тут інформації про медичний потенціал хіноліну та його функціоналізованих похідних, для медиків може бути відкрита нова можливість отримати доступ до більшої кількості біомолекулярних хінолінів для майбутньої розробки ліків [1].

1.1. Біологічні властивості 4-тіопохідних хіноліну

Похідні 4-тіохіноліну в основному розроблялися як потенційні антибактеріальні та протималярійні препарати [3], але спектр дії цих ПХ значно ширше. Так, відома протипухлинна активність 4-тіопохідних хіноліну [4].

За результатами віртуального скринінгу (PASS) деяким похідним N-ацил-S (2-метилхінолін-4-іл)-L-цистеїну властива протизапальна дія шляхом пригнічення утворення лейкотрієнів, що стимулюють фагоцитарну активність лейкоцитів і, тим самим сприяють розвитку запального процесу [5].

Лікарські засоби на основі 4-алкілтіохіноліну проявляють селективну, протитривожну та наркозопотенційну дію, не виявляючи заспокійливого і протисудомного ефектів [6].

У літературі є окремі дані щодо цитотоксичної дії 4-тіопохідних хіноліну. Зокрема, 2-метил-4-меркапто-6-метоксихінолін продемонстрував інгібувальну дію на культури пухлин штаму KB *in vitro* (рис. 1.2). Цитотоксичний ефект пов'язаний з блокуванням мітозу на стадії метафази [7].

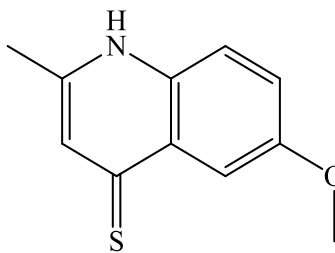


Рисунок 1.2 – 2-Метил-4-меркапто-6-метоксихінолін

Протипухлинна активність деяких ПХ при гідролізі розщеплює або відновлює зв'язки в пухлинних клітинах значно підвищується і, порівняно з іншими алкільованими препаратами, виявляє більш виражену тропну дію [7].

Серед тіохінолінів є речовини, які, крім бактеріостатичної та фунгіцидної дії, мають також знеболювальну дію [8]. 4-Фенілтіохіноліни мають противірусну дію [9]. Гідроброміди бензоїлметилтіопохідних хіноліну проявляють сечогінну, нейротропну активність та помірну протимікробну дію щодо *Staphylococcus aureus*, спороносної палички та грибків *Candida*. Введення замісників у 4-е положення бензольного кільця (атома бром, нітрогрупи) фенацильного фрагменту спостерігається зниження діуретичного ефекту і слабка нейролептична дія [10, 11].

Дослідження антибактеріальної дії 4-S похідних хіноліну демонструють різний рівень активності проти грампозитивних і грамнегативних мікроорганізмів. Так, 4-меркапто-2-метилхінолін запобігає росту *Staphylococcus aureus* і *Pseudomonas aeruginosa* в концентрації 200 мкг/мл, *Escherichia coli* в концентрації 50 мкг/мл. Це пояснюється здатністю сполуки утворювати комплекси та її здатністю накопичувати важкі метали в токсичних концентраціях. ((Хінолін-4іл)тіо)карбонових кислот звужує спектр антибактеріальної дії при введенні аліфатичного залишку карбонової кислоти в меркаптогрупу [12].

Серед S-заміщених 4-меркаптохінолінів, що є перспективним класом сполук з антирадикальною активністю (АРА), найбільшу активність виявляють 2-аміно-3-((2-метилхінолін-4іл)тіо)пропанова і (3-((6-бромо-2-метилхінолін-4-іл)тіо)пропанова кислоти. Уведення метоксигрупи в 6-е

положення хіноліну знижує АРА на 25 % в порівнянні з ((2-метилхінолін-4-іл)тіо)оцтовою кислотою. Подовження карбонового ланцюга на CH_2 -групу й введення бром у 6-е положення сприяє підвищенню активності. Присутність аміногрупи у карбоновому ланцюзі також збільшує АРА. Введення метоксигрупи в 6-е положення хінолінового циклу знижує АР дію на 24 % у порівнянні з 2-аміно-3-((2-метилхінолін-4-іл)тіо)пропановою кислотою [13].

Проведені останнім часом дослідження S-похідних 4-тіохінолінів показують перспективність знаходження в цьому ряду не тільки сполук з антибактеріальною, але й нейропротективною, ранозагоюючою, анальгетичною, протизапальною та іншими видами біологічної активності (БА) [14].

Крім того, галогенозаміщені 4-тіопохідні хіноліну також є перспективними речовинами з антиангіальною, антиоксидантною (АО), мембраностабілізуючою, діуретичною, ранозагоюючою та іншими видами БА [15]. Зокрема, перспективними сполуками з АОА та антиангіальним ефектом є S-((2-метил-4-хінолін)тіо)оцтова кислота та її похідні. Деякі речовини цього ряду мають виражену діуретичну дію, а інші – антидіуретичну [16]. Вивчення водорозчинних сполук – солей (хінолін-4-ілтіо)оцтової кислоти – вказує на значну АОА [17].

Систематичні дослідження 4-S-похідних хінолінів на моделях *in vivo* та *in vitro* виявили їх перспективність, як антиоксидантів і антигіпоксантив. Ці речовини відносяться до мало або нетоксичних сполук [18]. Встановлено, що похідні диалкокси((2-метилхінолін-4-іл)тіо)карбонових кислот виявляють значну АОА на моделях індукованого вільнорадикального окиснення (ВРО) *in vitro* (шляхом супероксидного аніону, монооксиду азоту та інгібування окисної модифікації протеїнів). Уведення електроноакцепторних груп у структуру меркаптокарбонової кислоти призводить до посилення її дії [19].

У дослідах *in vitro* виявлена властивість 4-тіохінолінів виконувати функцію «пасток» супероксид-аніону; «пасток» гідроксилрадикалу; протектора меркаптогруп протеїнів та захист АО ферментів (СОД, каталаза,

глутатіонпероксидаза). Рівень експресії АО та захисні властивості залежать від природи замісників у 6-му положенні хіноліну та залишку L-цистеїну [20].

Порушення функцій біомембран під впливом ксенобіотиків є не тільки наслідком, але й причиною патологічних змін у клітинах і в цілому організму. Уведення динатрієвої солі N-сукциноіл-S-(6-етокси-2-метилхінолін-4-іл)-L-цистеїну ефективно регулює ступінь гемолізу та значно підвищує стійкість еритроцитів і сприяє збільшенню кількості молодих еритроцитів. Це призводить до активації регенеративних властивостей, які перевищують профілактичну дію Тіотриазоліну [21, 22].

Важливою особливістю дії 4-тіохіноліну є його здатність впливати на концентрацію біогенних катехоламінів у рівнях стресу. На моделі іммобілізаційного стресу у щурів, за концентрацією адреналіну та норадреналіну досліджено вплив сполук даного ряду на стан симпатoadреналової системи. Так, профілактичне введення натрієвої солі S-(2-метил-6-метоксихінолін-4-іл)-L-цистеїну з подальшою іммобілізацією призвело до зниження адреналіну на 65 % порівняно з інтактною групою. Концентрація натрій((2-метил-6-метоксихінолін-4-іл)тіо)ацетат більш виражено впливає на норадреналін. Вважається, що ці речовини діяли на ендокринну функцію безпосереднього на мозковий шар надниркових залоз. Ця особливість у поєднанні з сильною антиоксидантною активністю, ймовірно, визначала захисну дію цих препаратів під час стресу [23].

На моделі гострого токсичного гепатиту показано, що найбільш виражена мембранозахисна дія властива 2-гідрокси-3-((2-метил-8-метоксихінолін-4-іл)тіо)пропаноату (рис. 1.3) [24].

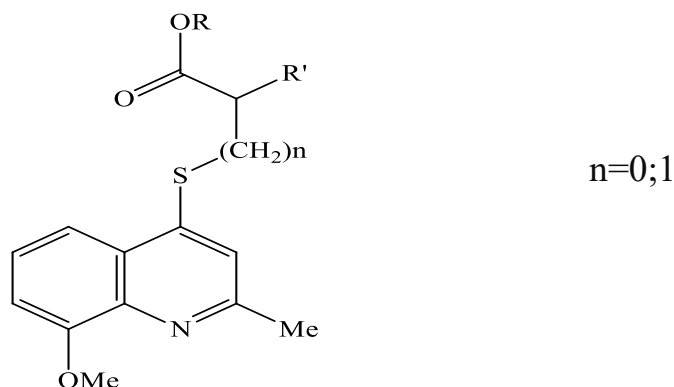


Рисунок 1.3 – S-заміщені 4-меркапто-2-метил-8-метоксихіноліну

Відомо позитивний вплив 4-тіохінолінів на метаболізм, функції печінки та протекторну дію цих БАР на гепатоцити [25].

4-Тіофенілхіноліни (рис. 1.4) є інгібіторами ГМГ-КоА-редуктази й корисними як гіпохолестеринемічні засоби [26].

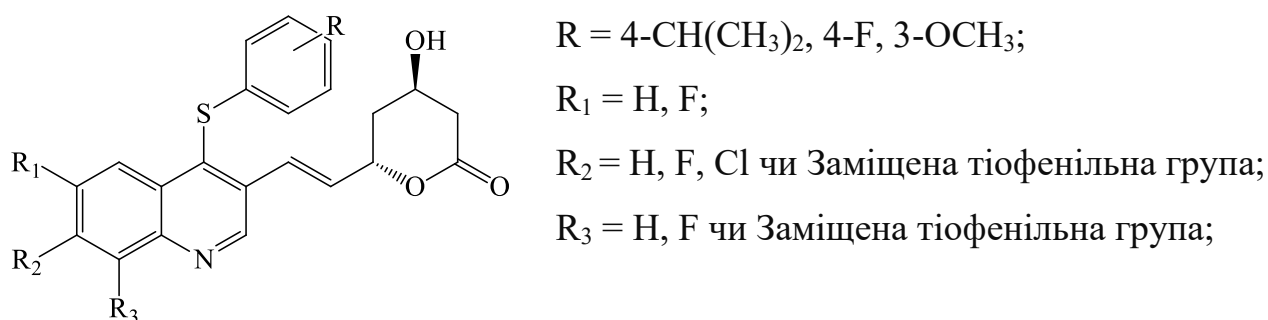
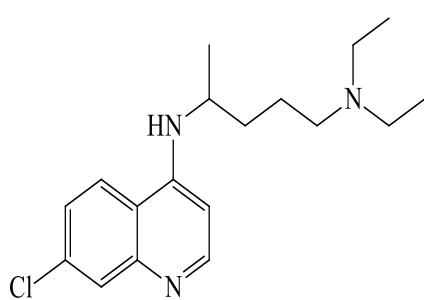


Рисунок 1.4 – Тіофенілхіноліни

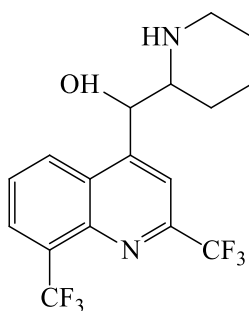
1.2. Біологічна активність 7-хлорозаміщених хіноліну

Хінолінові сполуки, які мають гетероциклічне хінолінове кільце з універсальним функціональним атомом Нітрогену, привернули увагу дослідників серед інших сполук через їх важливі фармакологічні ефекти. Хінолін (Q) та його похідні присутні в багатьох природних продуктах і мають потужну антибактеріальну, протималярійну, протиастматичну, протизапальну та гіпотензивну дію [27, 28, 29].

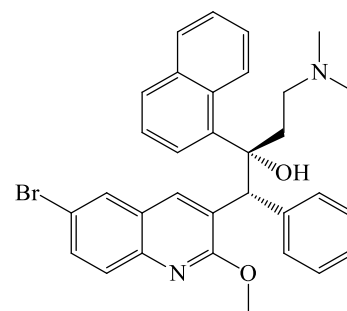
Хіноліни складають групу препаратів із важливою фармакологічною активністю та історично були одними з найважливіших протималярійних препаратів, які коли-небудь використовували. ПХ показали безліч біологічних властивостей, включаючи протималярійну [30], лейшманіцидну [31], антибактеріальну та протипухлинну дію [32]. У минулому сполуки, отримані з Q, були ретельно вивчені для розробки нових хіміотерапевтичних засобів, що призвело до створення деяких перспективних антималярійних препаратів, такі як амодіахін, хлорохін (I на рис. 1.5), мефлохін (II на рис. 1.5) і піперахін все ще використовуються клінічно сьогодні, оскільки вони рекомендовані ВООЗ [33]. Один із побічних продуктів синтезу хлорохіну був ідентифікований як активний антибактеріальний компонент у 1960 році, а подальші дослідження привели до відкриття налідиксової кислоти в 1962 році, а пізніше до класу антибактеріальних засобів фторохінолонів [34]. Їхнє клінічне значення є очевидним, оскільки вони були високоактивними проти більшості *Enterobacteriaceae*, до яких належать патогенні мікроорганізми, такі як *E. coli*, *Salmonella spp.*, *Yersinia pestis* та інші. Крім того, ці молекули унікальні для націлювання на топоізомерази бактеріальної ДНК [35]. Інші сполуки, що містять хінолін, були розроблені як антибактеріальні препарати, і одним чудовим прикладом є бедаквілін (III на рис. 1.5). Це похідне діарилхіноліну є першим у своєму класі протитуберкульозним препаратом, що діє шляхом пригнічення мікобактеріальної АТФ-синтази та схвалено для лікування туберкульозу з множинною лікарською стійкістю [35]. Нині існує низка ефективних ліків і методів лікування малярії, але швидке поширення резистентності до ліків залишається проблемою, що підкреслюється необхідністю ідентифікації альтернативних дешевих і ефективних протималярійних сполук [36].



I. Хлорохін



II. Мефлохін



III. Бедаквілін

Рисунок 1.5 – Структура деяких клінічно корисних протималарійних агентів

Хлорохін широко використовується при лікуванні колагенозів: системний червоний вовчак, склеродермія та особливо ревматоїдний артрит, де він вважається одним із основних препаратів [37, 38]. Хлорохін також використовується для корекції патології кальцієвого обміну при саркоїдозі. Вважається, що терапевтичний ефект хлорохіну при ревматоїдному артриті ґрунтується на його імуносупресивній дії, головним чином на метаболізм імунокомпетентних клітин, а також на тканинний метаболізм. Є дані про успішне застосування хлорохіну при хворобах: Бехтерева, Боровського, Брайта, амілоїдозі нирок та хронічних запаленнях захворювання шкіри й слизових оболонок [39].

При системному червоному вовчаку хлорохін більш ефективний у гострій фазі з перевагою шкіряно-суглобового синдрому. При загостренні він зазвичай менш активний. У цих випадках хлорохін слід обережно застосовувати в комплексі з гормональною терапією в період стихання гострих проявів хвороби. Препарат має також антиаритмічну активність. У пацієнтів з ектопічною та пароксизмальною фібриляцією передсердь сприяє відновленню синусового ритму. За характером дії відноситься до антиаритміків I класу [1].

Противірусні результати показали що сполука 4,7-дихлорохінолін, випробований у концентрації 10-40 мкг/мл, значно пригнічував вірус денге (DENV-2), зі зменшенням кількості бляшкоутворюючих одиниць (БУО, PFU)

[40]. Після 48 годин лікування тривалість вірусної продукції становила 91 БОЕ/мл у контролі, тоді як він становив 19 БОЕ/мл після обробки 4,7-дихлорхіноліном у концентрації 40 мкл/мл. Аналогічно, Guardia et al. [41] виявили, що похідні хіноліну сильно інгібують DENV-2 зі значеннями IC_{50} в діапазоні від 3,03 до 0,49 мкМ відповідно. Зовсім нещодавно Devaux та ін. [42] виявили, що хлорохін/гідроксихлорохін значно гальмував пандемію SARS-CoV-2. Крім того, хлорохін сильно інгібував реплікацію HCoV-229E в культурах епітеліальних клітин легенів [43].

Серед низки 2(4)-тіохінолінів значний АО та анальгетичний ефект виявив 7-хлорозаміщений гетерилтіол (рис. 1.6) [44].

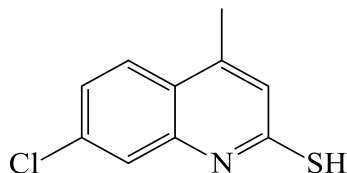


Рисунок 1.6 – 7-хлоро-4-метил-2-хінолінтіол

Протипухлинну активність було виявлено у похідних 4-[2,2-біс-(2-хлороетил)гідразиніл]хіноліну (рис. 1.7) [39].

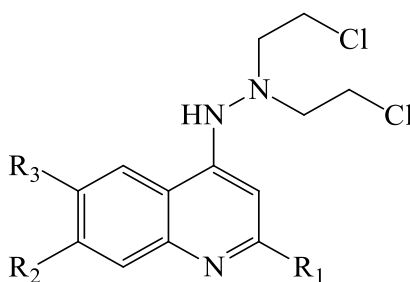


Рисунок 1.7 – Похідні 4-[2,2-біс-(2-хлороетил)гідразиніл]хіноліну

У роботі Bispo, M. D. L [45] описано про новий потужний клас похідних 7-хлор-4-хінолінілгідразону як протипухлинних засобів (рис. 1.8). Синтезовані сполуки були перевірені на лінії ракових клітин за допомогою метилтетразолієвого тесту.

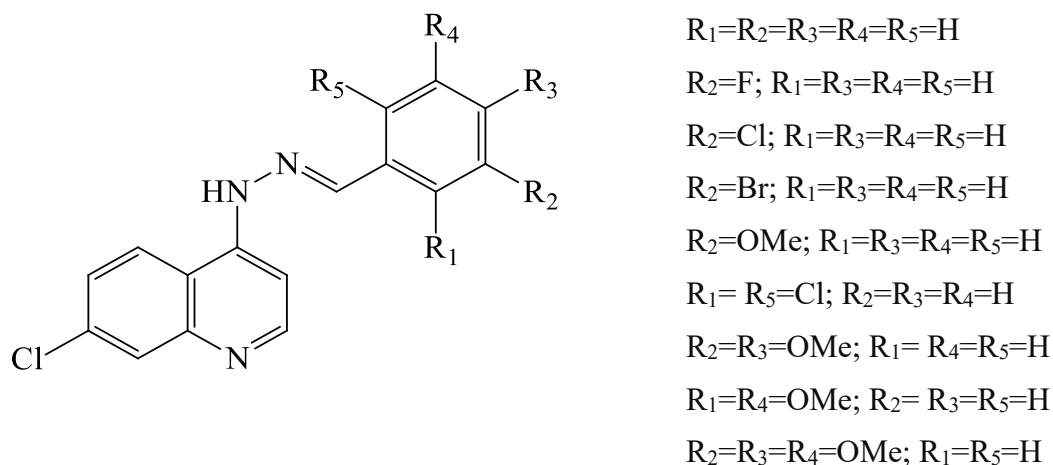


Рисунок 1.8 – Структура похідних 7-хлор-4-хінолінілгідразону

Результати протипухлинної активності показали, що сполуки виявляли цитотоксичну активність щодо щонайменше трьох ліній ракових клітин (SF-295, центральна нервова система; НТС-8 товста кишка і HL-60, лейкемія), зі значеннями IC_{50} від 0,314 до 4,65 мкг/см³. Результати показали, що сполуки, які мають похідні 2,6-дихлорогідразону, були більш активними порівняно з монохлорогідразоном, тоді як похідні ди або триметоксигідразони були більш активними, ніж монометоксигідразони. Результати також показали, що гідразон заміщений у 3-му положенні, показав найкращу цитотоксичну активність, тоді як N-метилування підвищило біологічну активність хіноліну. Проте заміна 7-хлору на хіноліновому кільці знижувала цитотоксичну активність.

Деякі дослідники описують серію нових похідних [(7-хлорохінолін-4-іл)аміно]халкону (рис. 1.9), що були протестовані *in vitro* на антипроліферативну активність проти клітинних ліній раку простати людини (LNCaP). Ефекти цих сполук залежали від дози, показуючи меншу кількість життєздатних клітин зі збільшенням концентрації препарату; цей ефект також залежав від часу, що було очевидно від 24 годин до 96 годин після впливу препарату. Результати показали, що присутність водню або галогену в положенні 3 або 4 в ароматичному кільці покращує антипроліферативну активність цих сполук [46].

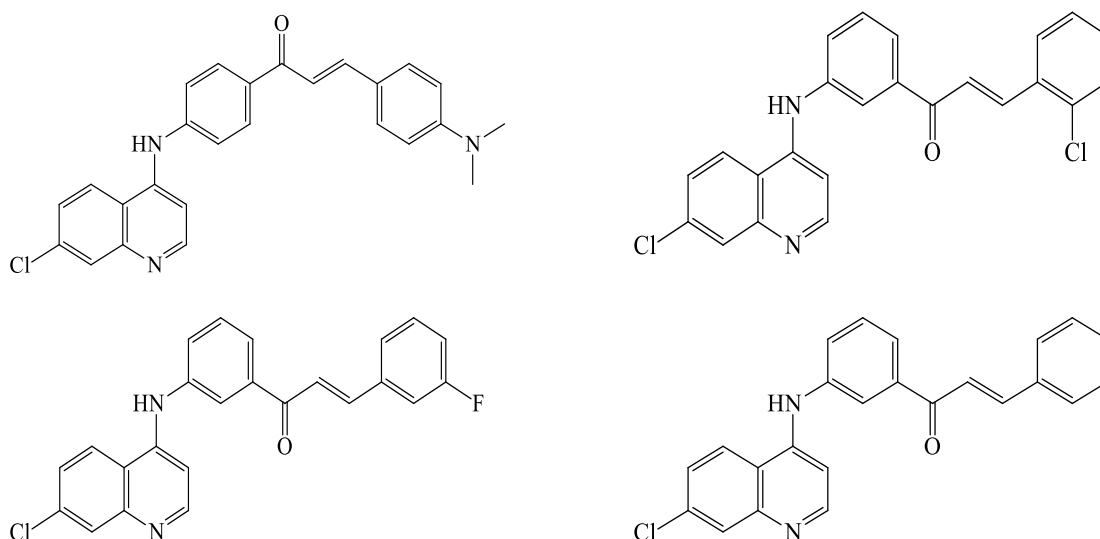
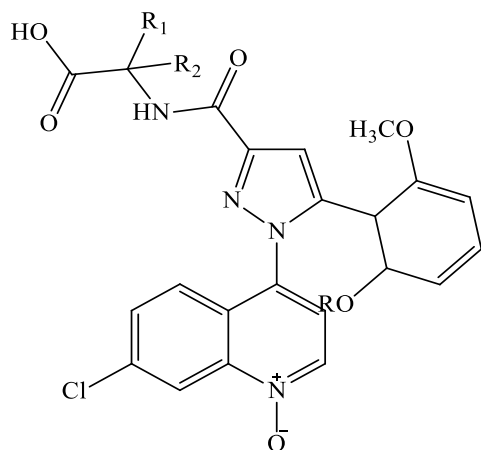


Рисунок 1.9 – Структура [(7-хлорохінолін-4-іл)аміно]халконів

А. Aboelnaga та Т. El-Sayed повідомили, що 7-хлорохіноліни виявили значну протипухлинну дію на шийку матки (Hela) лінії ракових клітин, рак молочної залози людини (MCF-7) та карцинома товстої кишки (HCT-116) [47].

Описуються нові похідні заміщених 1-(7-хлорохінолін-4-іл)-піразол-3-карбоксамід-N-оксидів (рис. 1.10). Нові заміщені 1-(7-хлорохінолін-4-іл)-піразол-3-карбоксамід-N-оксиду мають значну спорідненість до нервових рецепторів. Досліджено перші синтетичні непептидні препарати, здатні зв'язуватися з нейронними рецепторами (амід піразол-3-карбонової кислоти із різними заміщеними амінокислотами), що є агоністами рецепторів йодованого нейротензину на мембранах мозку людини при дозах нижче 1 мкмоль 3 цієї серії отриманих речовин слід зазначити одну сполуку, 2-{[(7-хлорохінолін-4-іл)-5-(2,6-диметоксифеніл)-піразол-3-іл]-карбоніл-аміно}-адамантан-2-карбонову кислоту (SR48692), яка володіє потужною і селективною активністю антагоніста нейротензину [48].

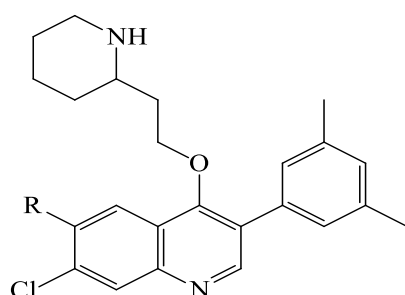
При окисненні у м'яких умовах гетероциклічного азоту похідних 1-(7-хлорохінолін-4-іл)-піразол-3-карбоксаміду отримано N-оксидні молекули, які володіють у порівнянні з їх неокисненими попередниками принаймні такою ж активністю щодо рецепторів нейротензину [49].



де R є воднем, C₁-C₄-алкілом, C₃-C₈-циклоалкілом, метоксиетилом. R₁ є воднем, C₁-C₅-алкілом або C₃-C₁₅ неароматичним карбоциклічним радикалом, а R₂ є воднем, або ж R₁ і R₂ разом з атомом вуглецю, до якого вони приєднані, утворюють C₃-C₁₅ неароматичний карбоцикл та їх солі.

Рисунок 1.10 – Похідні заміщених 1-(7-хлорохінолін-4-іл)-піразол-3-карбоксамід-N-оксидів

4-Аміноалкоксихіноліни (рис. 1.11) розроблені S. Wolkenberg та ін. як агоністи рецепторів соматостатину підтипу 2. Вони корисні при проліферативній діабетичній ретинопатії, а також знайшли застосування при ексудативній віковій макулярній дегенерації [50].



R - Ar

Рисунок 1.11 – Аміноалкоксихіноліни

Деякі дослідники підкреслюють імуносупресивну дію препаратів цієї групи за рахунок пригнічення проліферації лімфоцитів і зниження рівня імуноглобулінів класів M, G, A і протистрептококових антитіл [51]. Хіноліни також вивчали в інгібуванні АТФ-зв'язуючої касети транспортера лікарського препарату, модуляції стійкості до множини лікарських засобів [52], націлювання на гіпоксію пухлини та інгібування тирозинкінази [53]. Ці препарати в основному діють в крові життєвого циклу паразита з роду *Plasmodium*, але деякі з них також націлюються на печінкову стадію [54, 55].

Одним із важливих аспектів модифікації та розробки біорегуляторів на основі Q є виявлення їх протималярійної активності серед хінолінових алкалоїдів. Малярія є заразною хворобою, що викликається найпростішими паразитами з роду *Plasmodium*. Захворювання зазвичай викликається чотирма видами *Plasmodium falciparum*, *Plasmodium malariae*, *Plasmodium vivax*, і *Plasmodium ovale*, і передається людині через укуси *Anophelesspp.* комарів. *P. falciparum* є найбільш важливою вірулентною формою які руйнують еритроцити [56, 57].

I.S. Pretorius та співавтори синтезували серію гібридів хінолін-піримідин та оцінили протималярійну активність *in vitro*. Гібриди були отримані в результаті двоступеневого процесу нуклеофільного заміщення за участю хінолонових частин. Вони були перевірені разом із хлорохіном, піриметаміном та їх фіксованими комбінаціями проти штамів D10 та Dd2 *P. falciparum*. Цитотоксичність визначали щодо клітинної лінії ссавців, а саме яєчників китайського хом'яка. Сполука 6-(4-(7-хлор-3,4-дигідрохінолін-4-іл)піперазин-1-іл)піримідин-2,4-діамін (рис. 1.12) виявилася найактивнішою від усіх. Виявлено, що вона настільки ж потужна, як хлорохін та піриметамін проти штаму D10 [58].

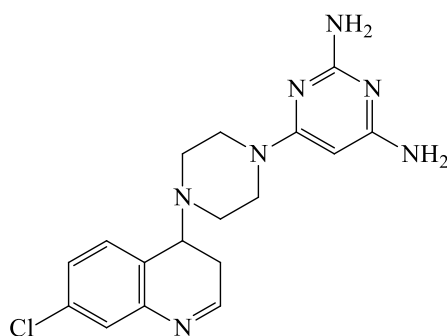


Рисунок 1.12 – 6-(4-(7-хлор-3,4-дигідрохінолін-4-іл)піперазин-1-іл)піримідин-2,4-діамін

Завдяки ефективності 4-амінохінолінів Н. Каур та його колеги отримали гібриди 5-ціанопіримідину та хіноліну. Скринінг протималярійної активності *in vitro* проти чутливих до NF54-хлорохіну та Dd₂-хлорохіну стійких штамів

Pl. falciparum виявив що 4-((4-((7-хлорохінолін-4-іл)аміно)бутил)аміно)-2-(метилтіо)-6-(3-нітрофеніл)піримідин-5-карбонітрил (рис. 1.13) найкращий протималярійний засіб проти штаму Dd₂ *P. falciparum* з IC₅₀=55,8 нМ, що в чотири рази більше, ніж у хлорохіну з IC₅₀=257,6 нМ [59].

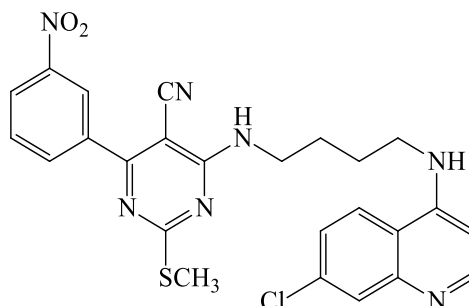


Рисунок 1.13 — 4-((4-((7-хлорхінолін-4-іл)аміно)бутил)аміно)-2-(метилтіо)-6-(3-нітрофеніл)піримідин-5-карбонітрил

Одними із надважливих представників гідразинозаміщених Q є похідні 7-хлоро-4-гідразинохіноліну, які проявляють протитуберкульозну та антималярійну активності, є гарними протигрибковими засобами [60, 61, 62].

Антималярійну активність проти чутливих до хлорохіну штамів *P. falciparum* оцінювали за допомогою серії (хінолін-4-іл)-гідразонів. Один із гідразонів у 6 разів активніший за хлорохін і не містить діючих речовин, які пригнічують утворення β-гематину *in vitro* в тому ж діапазоні, що і хлорохін [63]. Сполуки ряду N₁-ариліден-N₂-хіноліл- та N₂-акриніл-гідразонів (рис. 1.14) показали спазмолітичну дію проти сприйнятливих штамів, чутливих до хлорохіну та ефективні як потенційні антималярійні препарати [38].

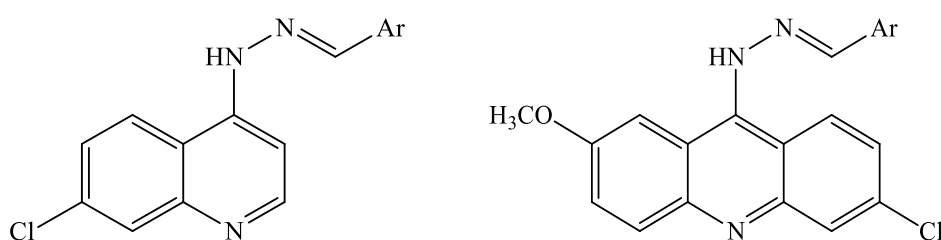
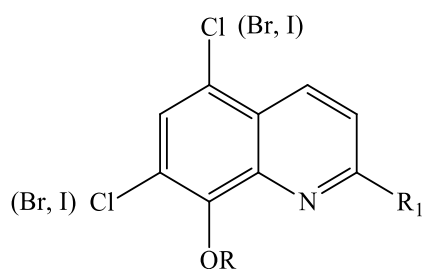


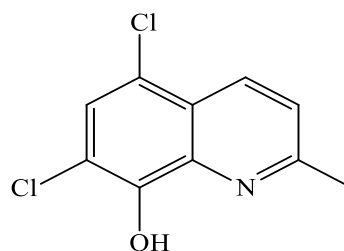
Рисунок 1.14 – Сполуки ряду N₁-ариліден-N₂-хіноліл- та N₂-акриніл-гідразонів

Серед низки різноманітних хінолінових антибактеріальних та протипаразитарних агентів заслуговують на увагу 7-галогено- та 5,7-дигалогенозаміщені 8-гідроксихіноліну. Значне місце серед них посідає хлорохінальдол (5,7-дихлоро-2-метил-8-хінолінол, рис. 1.15) – синтетичний антибіотик, антипротозойний та протигрибковий препарат широкого спектра дії [38].



R = H, COCH₃, фуроїл-2

R₁ = H, CH₃



Хлорохінальдол

Рисунок 1.15 – 5,7-дихлоро-2-метил-8-хінолінол

Механізм дії препаратів полягає у блокуванні кофакторів – металів, які містяться в деяких бактеріальних і грибкових ферментах. До препарату активні більшість грампозитивних та грамнегативних бактерій: стафілококи, стрептококи, *Escherichia coli*, *Enterobacter spp.*, сальмонели, шигели, *Pseudomonas spp.*, а також трихомонади, амеби та лямблії [38].

С. Nava-Zuazo та співавтори синтезували нову серію хінолінових тристоронніх гібридів з хлорохіну, етамбутолу та ізоксипролу препарати, використовуючи короткий синтетичний шлях. Сполуки були випробувані *in vitro* щодо п'ятиох найпростіших (*Giardia intestinalis*, *Trichomonas vaginalis*, *Entamoeba histolytica*, *Leishmania mexicana* і *Trypanosoma cruzi*) і *Mycobacterium tuberculosis*. N-(4-бутоксифеніл)-N'-{2-[(7-хлорхінолін-4-іл)аміно]етил}сечовина (рис. 1.16) була найактивнішою сполукою проти всіх

паразитів, перевірених у порівнянні з метронідазолом який виявляв активність проти *G. intestinalis* [64].

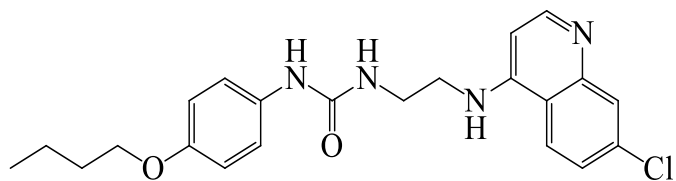


Рисунок 1.16 – N-(4-Бutoксифеніл)-N'-{2-[(7-хлорхінолін-4-іл)аміно]етил}сечовина

Було розроблено серію нових гібридних похідних 4-амінохінолін-1,3,5-триазину щодо *S. aureus*, *B. subtilis*, *B. cereus* та *P. aeruginosa*. Показано, що введення у 4-е положення електроноакцепторних замісників (-Cl, -Br та -NO₂) посилює антибактеріальну активність, тоді як електронодонорні замісники (-CH₃) знижували активність. Гібридна сполука (рис. 1.17) має більш високі антибактеріальні властивості в порівнянні з левофлораксацином щодо *S. aureus* та *B. subtilis* [65].

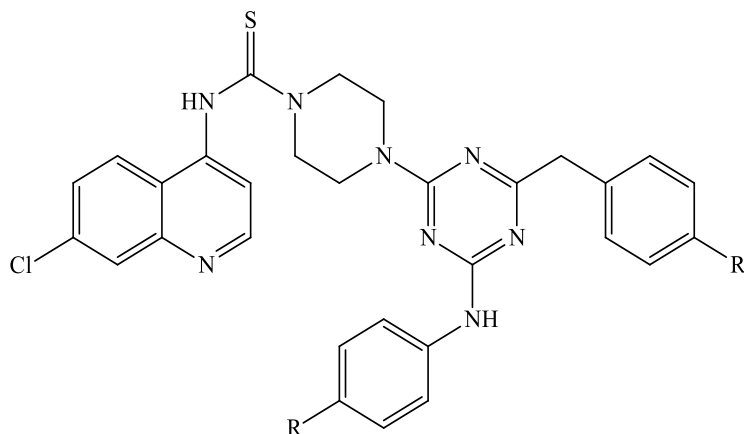


Рисунок 1.17 – Похідні 4-амінохінолін-1,3,5-триазину

Проведені нещодавно дослідження галогенозаміщених S-похідних 2(4)-меркаптохінолінів свідчать про перспективність пошуку серед цього ряду не тільки сполук з антибактеріальною дією, а й із ранозагоюючою, анальгетичною, протизапальною, цитотоксичною та іншими видами БА [14, 66, 67].

Одним з масштабних досліджень БА похідних 7-хлорохіноліну на предмет потенційних антималярійних властивостей є 4-хінолінові похідні сульфідів та їх кисневі й азотисті аналоги (рис. 1.18) [68].

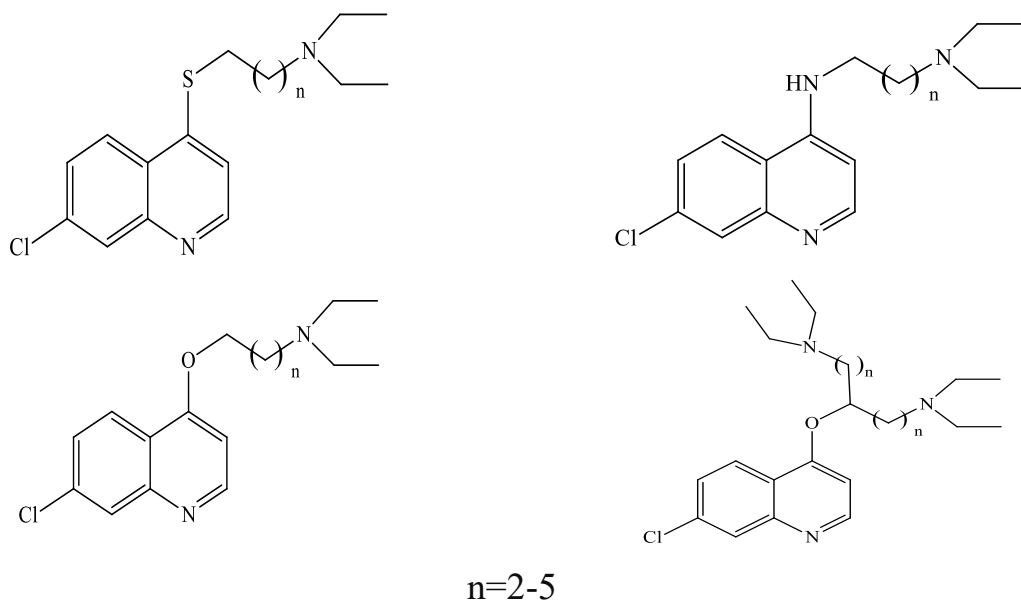


Рисунок 1.18 – 7-хлоро-похідні сульфідів та їх аналоги

Ці сполуки були синтезовані для вивчення комбінованих ефектів заміщення гетероатома в 4-му положенні й модифікації бічного ланцюга [68]. Структури 4-S-хлорохіноліну є дійсними відправними точками для розробки антималярійного препарату на основі хіноліну, метою якого є посилення активності проти штамів *Plasmodium*, таким чином надаючи перевагу димерному лікарському комплексу [69].

Проаналізовано низку публікацій з похідними 7-хлорохінолін-4-тіолу (рис. 1.19). Було виявлено, що ці сполуки виявляють різноманітну БА. Це перспективні біомодулятори, які, окрім протималярійної дії, часто мають також протипухлинну дію. Крім того, цей клас сполук може мати антибактеріальну та фунгіцидну дію [70, 71].

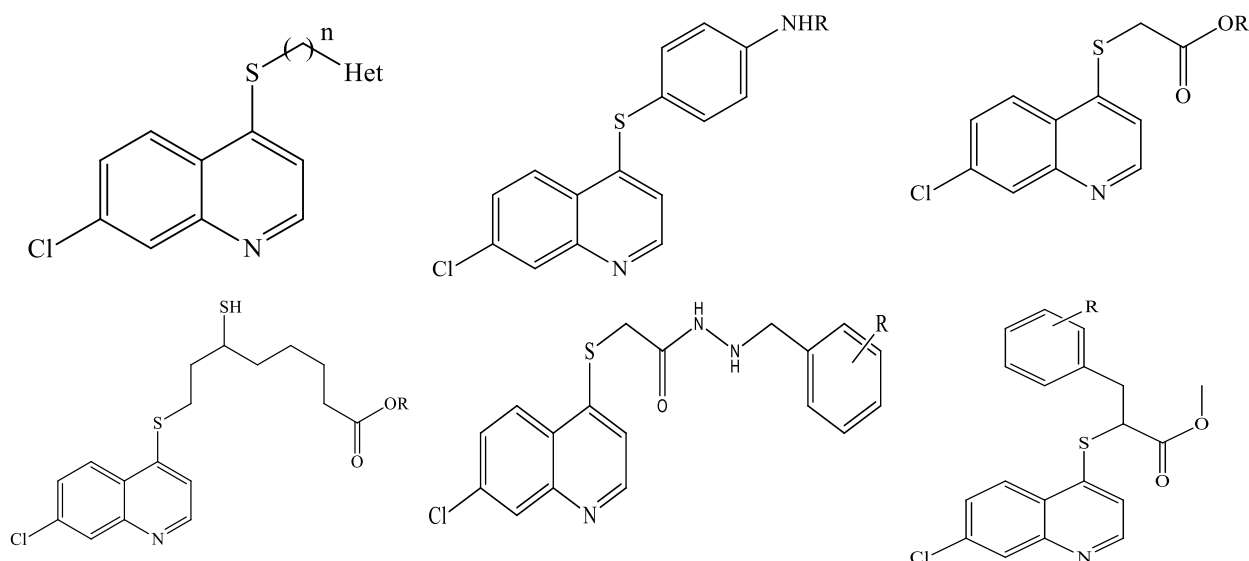


Рисунок 1.19 – 4-тіохіноліни

Літературний огляд підтверджує актуальність і перспективність подальшого моделювання та дослідження гібридів, що поєднують у своїй структурі азотовмісний гетероцикл (хінолін) та меркаптовмісну сполуку. Дослідження останніх років показали, що такі комбінації призводять до появи нових ефектів і посилення біологічної активності [89].

1.3 Хемометричні дослідження фізико-хімічних та біологічних властивостей S-заміщених 7-хлорохінолін-4-тіолу

Термін «Хемометрика» введено в наукову літературу з 1974 року [72]. Хемометрик є інтегруючою науковою дисципліною, яка вирішує наступні завдання в хімії:

- створення та ведення хімічних баз даних;
- прогнозування властивостей хімічних сполук та матеріалів;
- фармакофори й фармакофорний пошук;
- молекулярна подібність та пошук за молекулярною подібністю;
- здійснення віртуального скринінгу;

- проведення комп'ютерного синтезу;
- візуалізація та дослідження хімічного простору;
- молекулярний дизайн сполук зі специфічними властивостями.

Методи розрахунків БА хімічних речовин є частиною проблематики QSAR. Пакети прикладного програмного забезпечення, спрямовані на вирішення проблем QSAR, включають: Avogadro, HYPERCHEM, DRAGON, ACDLabs, PASS тощо [72-74].

Як правило, будь - яке моделювання певної сполуки починається з проєктування його тривимірної структури. Сучасні програми молекулярного моделювання надають можливості для проєктування, візуалізації, аналізу та накопичення молекулярних структур. Для цього використовуються програми для побудови молекул з невеликих фрагментів бібліотек типових органічних фрагментів - ISIS/Draw, MarvinSketch, VEGA ZZ та інші. Ці програми дозволяють виконувати будь-які конструкторські операції (додати/видалити зв'язок, додати атоми водню, оптимізувати кільце, змінити хіральний центр та інші) та оптимізувати геометрію створених зв'язків за допомогою методів молекулярної механіки. Крім того, існують програми для перетворення двовимірної картини молекули у тривимірну структуру, наприклад програма MarvinView [75] та інші. При цьому довгострокове зберігання хімічної інформації та її обмін між програмами та базами даних здійснюються за допомогою файлів, організованих відповідно до типів зовнішнього представлення хімічної інформації [76].

Один з основних видів зовнішнього представлення структур хімічних сполук та взаємодії між ними ґрунтується на прямому кодуванні сусідства матричного молекулярного графа. Такі поширені формати, як SMILES, MOL, SDF і RDF, які нині є стандартом для інформації про хімічний обмін, вважаються адекватними способами представити з'єднання у вигляді текстового файлу матриці суміжності молекулярного графа [77].

Прогнозування властивостей хімічних сполук в хемоінформатиці базується на застосуванні математичної статистики та методів машинного

навчання для побудови моделей, що дозволяють за описом структур хімічних сполук передбачати їх властивості (фізичну, хімічну й біологічну активність). Історично англійська назва Quantitative Structure-Activity Relation (QSAR) була дана моделям, які передбачають кількісні властивості біологічної активності. Акронім QSAR часто трактується розширено для позначення будь-якої моделі структурних атрибутів [77].

Останнім часом розвиваються такі різновиди методу QSAR, як SAR (Structure-Activity Relationships), QSPR (Quantitative Structure-Property Relationships) і QPAR (Quantitative Property-Activity Relationships), які вивчають відповідно якісний зв'язок структура-активність, кількісний зв'язок структура-властивість та зв'язок властивість-активність. Використання фізико-хімічних властивостей, передбачених методами QSPR, у дослідженнях QPAR дозволяє створювати інтегровані моделі QSAR із широкими прогностичними можливостями [78].

QSAR – процедура побудови моделей, яка дозволяє за структурами хімічних сполук передбачати їх різноманітні властивості, необхідну структуру або вказати напрямок для її модифікації, і тим самим значно обмежити коло пошуку можливих кандидатів. Для вивчення взаємозв'язку структури й активності використовують різні підходи, які відрізняються в основному за методом виявлення закономірності та способом представлення інформації про структуру сполуки. Загальні передумови аналізу "структура-активність" можна формулювати наступним чином: відбувається об'єктивний зв'язок між хімічною структурою речовини та її БА – деяка функція, що пов'язує активність зі структурою. Отриману функцію може бути екстрапольовано на нові сполуки, структуру останніх може бути адекватно викладено прийнятною мовою описання структури [79].

Методологія QSAR працює наступним чином. Спочатку групу речовин з відомими структурами і значеннями фізіологічної активності (отриманими з експерименту) ділять на дві частини: тренувальний і тестовий набір. У цих наборах числові значення, що характеризують БА, вже співвіднесені з

конкретною структурою. Далі вибираються дескриптори (в цей час придумані багато сотень дескрипторів, але лише обмежена кількість справді корисна; існує багато різних підходів до вибору оптимальних дескрипторів). На наступному кроці будується математична залежність (підбирають математичне рівняння) активності від обраних дескрипторів для з'єднань з тренувального (навчального) набору і в підсумку отримують так зване QSAR-рівняння [80, 81].

БА молекул зазвичай вимірюється в аналізі, призначеному для встановлення ступеня інгібування певного сигнального або метаболічного шляху. Виявлення перспективних сполук часто передбачає використання QSAR для ідентифікації хімічних структур, які можуть мати гарні інгібуючі впливи на конкретні мішені та мають низьку токсичність (неспецифічна активність). Особливий інтерес представляє прогноз коефіцієнта розподілу ($\log P$), що використовується для ідентифікації відповідно до «правила п'яти» Ліпінського [82].

Хоча багато кількісних аналізів, зв'язків структура-активність включають взаємодію сімейства молекул із сайтом зв'язування ферменту або рецептора, QSAR також може бути використано для вивчення взаємодії між структурними доменами білків. Білково-білкові взаємодії можуть бути кількісно проаналізовані щоб виявити структурні варіації, що виникають в результаті мутагенезу, орієнтованого на сайт.

Для оцінки потенційної БА синтезованих сполук було використано програмне забезпечення PASS (Prediction of Activity Spectra for Substance), що прогнозує по структурній формулі сполуки ймовірність наявності або відсутності того чи іншого виду біологічної активності. Робота програми PASS заснована на аналізі залежності "структура-активність" для речовин з навчальної вибірки, що складається з понад 250000 проаналізованих біологічно активних сполук. Результати, які видаються PASS представляють список активностей з вірогідністю (P_a), що з'єднання буде активно і (P_i), що з'єднання не буде активно, які мають значення від 0 до 1. Програма PASS

доступна в online версії, процес обробки даних проходить досить швидко. Однак потрібно враховувати, що оцінка біологічної активності в PASS ґрунтується на аналізі структурних елементів з'єднання, що може привести до некоректних результатів, наприклад при аналізі складних оригінальних структур. Використовуючи програму PASS на стадії хемометричних досліджень можна виявляти найбільш перспективні сполуки, що дозволить істотно заощадити час і ресурси [83].

За результатами роботи із вивчення БА опубліковано наступні роботи [84-89].

РОЗДІЛ 2

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

Досягнення мети цієї роботи, яка полягає у цілеспрямованому пошуку БАР на основі S-заміщених 7-хлорохінолін-4-тіолу, базується на визначенні БА даного ряду сполук та виявленні перспективних речовин для подальших біологічних досліджень.

2.1 Матеріали, що використовувалися в роботі

Сполуки, що вивчалися. Вивчали фізико-хімічні та біологічні властивості S-заміщених 7-хлорохінолін-4-тіолу (рис. 2.1). Структура досліджуваних речовин – у таблиці 3.2.

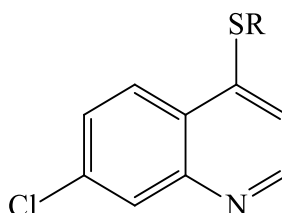


Рисунок 2.1 – S-заміщені 7-хлорохінолін-4-тіолу

Насіння рослин. Використано насіння огірків сорту «Конкурент».

Мікроорганізми. АБА досліджуваних ПХ визначали відносно грамнегативних бактерій штаму *E. coli* spp.: ATCC 25922, клінічного штаму *E. coli*, ізольовані з біоматеріалу, та клінічного ізоляту гемолітичного штаму *E. coli*. Усі досліджувані культури *E. coli* були отримані з Музею колекцій мікробної культури НМАПО імені П.Л. Шупика.

Тварини. Дослідження проведено на білих безпородних мишах вагою 16-22 г та білих щурах лінії Вістар вагою 220-260 г, яких було отримано з розплідника Інституту фармакології та токсикології АМН України (м. Київ). Усі тварини обох статей утримувалися на стандартному раціоні харчування, при природній зміні дня і ночі.

Утримання та робота з тваринами проводили відповідно до національних «Загальних етичних принципів експериментів на тваринах» (Україна) [121, 183], Закону України «Про захист тварин від жорстокого поводження» [184], наказу МОЗ України № 944 «Про затвердження Порядку проведення доклінічного вивчення лікарських засобів та експертизи матеріалів доклінічного вивчення лікарських засобів» [185] та наказу МОН України № 249 «Про затвердження Порядку проведення доклінічного вивчення лікарських засобів та експертизи матеріалів доклінічного вивчення лікарських засобів» [90], які узгоджуються з положеннями «Європейської конвенції з захисту хребетних тварин, що використовуються в експериментальних та інших дослідних цілях» (Страсбург, Франція, 1985) [120]. Отримано позитивний висновок комісії з біоетики біологічного факультету «Запорізький національний університет» МОН України (протокол № 4 від 29 жовтня 2024 р., голова комісії — кандидат біологічних наук, доцент В. В. Копійка).

2.2 Метод комп'ютерного прогнозування біологічної активності

З метою створення комбінаторної бібліотеки та проведення цілеспрямованого синтезу здійснено віртуальний скринінг ряду S-заміщених 7-хлорохінолін-4-тіолу з використанням комп'ютерної програми PASS [91, 92].

Комп'ютерна система PASS одночасно прогнозує сотні біологічних активностей (основні та побічні фармакологічні ефекти, механізм дії, мутагенність, канцерогенність, тератогенність та ембріотоксичність) [93, 94]. Спектр БА відображає всю активність сполуки, попри різницю істотних умов її експериментального визначення. Якщо знехтувати різницею у виді, статі, віці, дозі, шляху тощо, біологічну активність можна визначити лише якісно. Таким чином, «спектр біологічної активності» визначається як «внутрішня» властивість сполуки, що залежить лише від її структури та фізико-хімічних

характеристик. Прогнозування цього спектру за допомогою PASS базується на аналізі SAR навчального набору, що містить понад 250000 сполук, які мають понад 3500 видів біологічної активності [95]. Таким чином, PASS після навчання може передбачати одночасно всі види БА, які включені в навчальний набір. Для забезпечення найкращої якості прогнозу нова інформація про біологічно активні сполуки постійно збирається з паперових та електронних джерел і після оцінки експертів регулярно додається до навчального набору.

Нещодавно Poroikov V.V. та співавтори детально розглянули хімічні дескриптори, що використовуються в аналізі PASS, які називаються Multilevel Neighborhoods of Atoms (MNA) [96]. Вони автоматично генеруються на основі MOL-файлу [97] молекули. Список дескрипторів MNA наразі складається з понад 35700 різних елементів. Нові додаються до цього списку, будучи заснованими в новому складі, що оновлює навчальний набір. Дескриптори MNA ефективно застосовуються в SAR, QSAR та аналізі подібності. Їх також можна використовувати як ключі або відбитки пальців для кластеризації бібліотек хімічних речовин, для вибору репрезентативних підмножин із хімічних баз даних тощо. Алгоритм PASS був обраний шляхом теоретичного та емпіричного порівняння багатьох різних математичних методів, щоб забезпечити високу точність прогнозу та стійкість розрахованих оцінок. Було показано, що середня точність прогнозу за допомогою PASS становить близько 86% у перехресній перевірці LOO [98].

Якщо в прогнозі деякий вид БА був передбачений з імовірністю $P_a > 0,7$, то, швидше за все, ця сполука виявить цей вид БА в експерименті, однак можливість того, що ця речовина є аналогом відомого лікарського препарату також є значною.

Якщо $0,5 < P_a < 0,7$, то існує велика імовірність, що сполука виявить цей вид БА в експерименті, але речовина менш схожа з відомими лікарськими препаратами.

Якщо $P_a < 0,5$, то імовірність, що ця речовина виявить цей вид БА в експерименті, менша, але якщо її наявність експериментально підтвердиться,

то така речовина може виявитися принципово новою базовою структурою [99-102].

Також було використано сторонні програмні рішення для створення моделей «структура – токсичність» та прогнозування LD_{50} за допомогою вже створених моделей GUSAR. GUSAR дозволяє створювати моделі QSAR на основі прогнозованого профілю біоактивності хімічних речовин.

QSAR-моделі зв'язку між хімічною будовою та БА дозволяють не тільки прогнозувати активність нових з'єднань та визначити найперспективніші з них, але й дослідити ймовірні молекулярний механізм їх дії [103]. Кожна сполука представлена у вигляді списку дескрипторів MNA, які використовуються в якості вхідних параметрів [104] для прогнозування біологічного профілю діяльності.

Модель QSAR включає наступні етапи: 1) створення бази даних хімічних сполук; 2) розрахунок кількісних характеристик для кожної молекулярної структури; 3) побудова моделі QSAR; 4) дослідження можливостей застосування даної моделі для оцінок властивостей нових сполук. Основна мета цього підходу полягає в побудові моделей, які допомагають виявити потенційні сполуки, що проявляють бажані властивості [105].

На початковому етапі QSAR прогнозування БА сполук був проведений цільовий літературний пошук біологічно активних похідних 7-хлорохінолін-4-тіола. Слід зазначити, що ПХ є складним об'єктом через свою специфічну так звану «немолекулярну» структуру для моделювання будь-якої активності. Крім того, нині у відомих базах даних відсутня оптимальна уніфікована інформація про властивості ПХ, сьогодення більшість програм молекулярного моделювання Dragon, ChemAxon, OCHEM та інших не дозволяють враховувати структуру ПХ. Тому використано додатковий розроблений нами дескриптор, який враховує тип аніону.

Подальші етапи моделювання QSAR проводили з використанням відомої автоматизованої онлайн-платформи OCHEM (Online Chemical Modeling Environment) [106], яка містить бази даних хімічних сполук та програмне

забезпечення для моделювання заданої активності. База OCHEM орієнтована головним чином на якість та перевірку даних та тісно інтегрована з покроковою програмою побудови прогнозуючої моделі, пошуку даних, розрахунків і відбір молекулярних дескрипторів, застосування машинних методів навчання, перевірка, аналіз та оцінка сфери використання моделі [107].

2.3 Дослідження протипухлинної активності

Для обраних сполук проведено *in vitro* тестування з використанням кіназного домену СК₂ людини. Інгібіторну активність досліджуваних сполук щодо протеїнкінази СК₂ визначали шляхом введення фосфатної групи, що містить радіоактивний ³²P, в пептидний субстрат під час його фосфорилювання кіназою в присутності γ -³²P-АТФ.

Загальний об'єм реакційної суміші на одну пробу становив 30 мкл. Спочатку до 3 мкл реакційного буфера (готується додаванням 200 мМ Tris-HCl (pH 7,5), 500 мМ KCl, 100 мМ MgCl₂) додавали 0,5 мкл розчину пептидного субстрату (RRRDDDSDDD (New England Biolabs), 135 μ M), 15,5 мкл дистильованої води та 0,05 мкл розчину протеїнкінази (відносна активність протеїнкінази становить 0,01). Потім додавали 1 мкл інгібітора в необхідній концентрації та після 3 хв запускали реакцію, додаванням до 20 мкл об'єму реакційної суміші ще 10 мкл розчину 150 мкМ АТФ, який також містив 1 мікрокурі γ -³²P-АТФ. Кінцева концентрація АТФ у реакційній суміші становила 50 мкМ. Реакційну суміш інкубували протягом 30 хв при 30 °C. Реакцію зупиняли додаванням 8 мкл 5 % *орто*-фосфорної кислоти. Весь зразок переносили на фосфоцелюлозний фільтр Whatman P81 і тричі промивали протягом 5 хв 0,75 % фосфорною кислотою. Фільтри висушували, їх радіоактивність вимірювали на сцинтиляційному лічильнику Tricarb 2800 TR (PerkinElmer, США). Пробу з 1 мкл ДМСО (кінцева концентрація становила 3,8 %) замість інгібітора використовували як негативний контроль. Ступінь

інгібування $СК_2$ визначали за співвідношенням включення ^{32}P з інгібітором та за його відсутності [108].

2.4 Методика вивчення антимікробної активності

Антимікробну активність досліджених ПХ визначали диско-дифузійним методом, який базується на здатності досліджуваних сполук дифундувати з паперового диска в поживне середовище, поверхня якого колонізована певною мікробною культурою.

Для вивчення антибактеріальної активності S-заміщених 7-хлорохінолін-4-тіола використовували стандартні набори бактеріальних штамів щодо трьох грамнегативних бактерій; *E. coli* ATCC 25922 (колекція американського типу культур), штам *E. coli* CRBR (клінічний ізолят гемолітичної кишкової палички резистентний до Карбеніциліну) і штам *E. coli* MDR (Ампіцилін, Оксацилін Офлоксацин, Цефтриаксон резистентний) отримані з колекції Музею мікробної культури НМАПО імені П.Л. Шупика.

АБ властивості 7-хлорохінолін-4-тіола та їх похідних перевіряли методом дискової дифузії в середовищі Мюллера-Хінтона (Mueller Hinton Agar, pH 7,2) [109]. Кінцева концентрація інокуляту, приготованого з використанням бактеріальної суспензії досліджуваних штамів у 0,9 %-ому NaCl, становила 1×10^5 колонієутворюючих одиниць на мл, що було встановлено за стандартом каламутності 0,5 Макфарланда. 0,02 мл досліджуваних сполук наносили на стандартні паперові диски (6 мм), які поміщали на агарову пластину. Планшети інкубували протягом 24 год при 37 °C. Випробування повторювали тричі. Активність досліджуваних сполук визначали шляхом вимірювання діаметра зони пригнічення росту, що вказує на ступінь чутливості або резистентності досліджуваних бактерій до досліджуваних сполук.

Зони інгібування вимірювали лінійкою в міліметрах. Речовини розчиняли в диметилсульфоксиді (ДМСО). Вміст сполуки на диску становив

10 і 20 мкМ. Досліджувані культури *E. coli* нечутливі до ДМСО, який використовували як негативний контроль в експерименті [110].

2.5 Дослідження цитотоксичної активності

Цитотоксичність синтезованих сполук досліджували в кореневих пробах проростків *Cucumis sativus* L. (використовували огірки сорту «Конкурент»). Розчини сполук досліджували при концентраціях 1, 5, 20, 100, 500 мкг/мл, додавали по 10 мл у чашки Петрі з бинтом на дні, кожна з яких містила 20 насінин. Для кожного дослідного та контрольного експерименту (дистильована вода) використовували три повтори. Посівні чашки витримували при 30 °С у темряві протягом 72 годин, після чого вимірювали довжину гіпокотилію, довжину головного кореня, довжину зони росту бічних коренів та кількість бічних коренів. Під час експерименту максимально враховувалися всі фактори для створення рівних умов для всіх досліджуваних елементів. Цитотоксичність сполук оцінювали за зменшенням зазначених параметрів в експерименті порівняно з контролем. За IC₅₀ приймали концентрацію, що призводить до 50% інгібування росту паростків *Cucumis sp* [111]. Токсичність визначали за показниками макроскопічних параметрів коренів проростків (стимулювання чи пригнічення приросту). Препаратами для порівняння рістстимулюючої здатності були відомі рістстимулятори – Епін [112] та Гіберелін [113]. Крім того, похідні 7-R-4-тіозаміщених хіноліну було порівняно з речовиною похідних хінолінгідразонів, а саме: 2-(2-(2-метилхінолін-4-іл)гідразоно)бутандіова кислота.

2.6 Дослідження гострої токсичності

Визначення гострої токсичності проводили на безпородних білих мишах, речовини вводили одноразово внутрішньоочеревинно у вигляді тонкої

водної суспензії у фізіологічному розчині (стабілізатор – Твін 80) або у вигляді розчину (розчинні у воді речовини) в об'ємі не більше 1 мл.

Кількість введеного матеріалу розраховували за формулою (2.1):

$$m(\text{сполуки}) = \frac{M_{\text{ТВ}} * D_x}{1000}, \quad (2.1)$$

де $M_{\text{ТВ}}$ – вага дослідної тварини, г;

D_x – доза, яка вводиться тварині, мг/кг.

Досліджували чотири групи тварин, кожна з яких складалася з 2 тварин. Спостерігали протягом 2 діб за поведінкою тварин, нервовою збудливістю, кількістю живих і загиблих, станом їх шкіри та слизових оболонок тварин. LD_{50} визначали за методом В. Б. Прозоровського [114, 115].

2.7 Дослідження антирадикальної активності S-заміщених 7-хлорохінолін-4-тіолу *in vitro*

Для скринінгових досліджень антирадикальної активності використовували метод вивчення впливу ПХ на швидкість реакції аутоокиснення адреналіну, що ґрунтується на інгібуванні активних форм кисню (АФК). АОО визначали шляхом оцінки впливу синтезованих речовин на інгібування СОР у реакції аутоокиснення адреналіну з перетворенням в адренохром у лужному середовищі, що призводить до утворення АФК. Чим ефективніше працювала «пастка», тим менш відбувалось аутоокиснення адреналіну і менш утворювалось кількість продукту окиснення – адренохрому [10, 116].

Проведення дослідження. 2 мл 0,05 М карбонатного буферу (рН 10,2), що містить $3 \cdot 10^{-4}$ М розчину ЕДТА- Na_2 , вносили до кювети спектрофотометра ($L = 10$ мм). У дослідну пробу додавали розчин досліджуваної сполуки об'ємом 0,1 мл (кінцева концентрація 25 мкМ) у контрольну – 0,1 мл

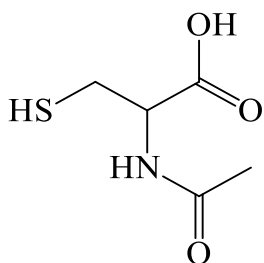
розчинника досліджуваної сполуки. Реакцію ініціювали введенням у систему 0,4 мл 0,01 М адреналіну солянокислого. Реакцію проводили при температурі 36⁰С та тривалості експозиції 5 хв. АОА досліджених сполук визначали спектрофотометрично за ступенем гальмування аутоокиснення адреналіну в забарвлений продукт (адренохром) при довжині хвилі 484 нм і виражали у % за формулою (2.2):

$$AOA = \frac{(D_k - D_0)}{D_k} \times 100 \%, \quad (2.2)$$

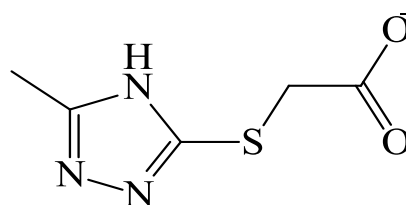
де D_k – оптична густина, що відображала швидкість неінгібованого аутоокиснення адреналіну;

D_0 – оптична густина, що відображала швидкість аутоокиснення в присутності досліджуваних сполук.

Як препарати порівняння використано сульфуровмісні референс-препарати – антиоксиданти (Ацетилцистеїн, Тіотриазолін) [117, 10] (рис. 2.2).



Ацетилцистеїн



Тіотриазолін

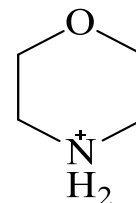


Рисунок 2.2 – Структури Ацетилцистеїну (АЦЦ) та Тіотриазоліну (ТТ)

Цей метод, наділений високою специфічністю та економічністю, дозволяє вилучити з модельної системи сторонні фактори впливу.

2.8 Оцінка дії досліджених речовин на функціональний стан сперматозоїдів чоловіків *in vitro*

У дослідженні використовували нативний матеріал – еякулят фертильних чоловіків (нормозооспермія). Для цього проводять попередню оцінку показників стандартного аналізу спермограми за загальноприйнятими методиками згідно з стандартами ВООЗ [118, 119]. Вимірювання проводили за допомогою аналізатора фертильності сперми «АФС-500-2» («НПФ Біола», Росія). Обраний еякулят аліквотували по 100 мкл, які пронумерували та окремо, по черзі, додавали:

До першої – фізіологічний розчин – 10 мкл (інтакт);

До другої – АК в концентрації 10^{-6}М – 10 мкл;

До 3-ої – АЦЦ в концентрації 10^{-6}М – 10 мкл;

До 4-ої – досліджувану речовину (ПХ) в концентрації 10^{-6}М – 10 мкл;

До 5-ої – фізіологічний розчин – 10 мкл, та H_2O_2 в концентрації 200 мкМ – 0,5 мкл (контроль);

До 6-ої – H_2O_2 в концентрації 200 мкМ – 0,5 мкл, та АК в концентрації 10^{-6}М – 10 мкл;

До 7-ої – H_2O_2 в концентрації 200 мкМ – 0,5 мкл, та АЦЦ в концентрації 10^{-6}М – 10 мкл;

До 8-ої – H_2O_2 в концентрації 200 мкМ – 0,5 мкл, та досліджувану речовину в концентрації 10^{-6}М – 10 мкл;

Отримані зразки інкубували протягом 2 год при 37 °С. Без затримки після інкубації досліджували критерії якості сперматозоїдів: середню швидкість та рух.

Показники, що визначались: рухливість прогресивна (А+В); середня швидкість (А+В) рухомих сперматозоїдів [182].

2.9 Дослідження гіпоглікемічної активності

Гіпоглікемічну активність сполук визначали на білих безпородних щурах. Речовини тестували на п'яти тваринах кожну. Досліджувані речовини вводили внутрішньошлунково за допомогою атравматичного зонду у вигляді водного розчину або дрібнодисперсної суспензії, стабілізованої Твіном 80, при певній дозі. Рівень глюкози визначали з використанням глюкометра OneTouch Ultra Plus Flex до введення сполук, через 60 та 120 хв. Підхід до визначення глюкози цим методом базується на реакції глюкози, яка міститься у пробі крові, з флавінаденіндинуклеотидзалежною глюкозодегідрогеназою у тест-смужці, з утворенням невеликого електричного струму. Залежно від інтенсивності цього струму розраховується рівень глюкози в крові. Гіпоглікемічну активність сполук оцінювали по відношенню до базового рівня перед введенням сполуки, який приймали за 100 % [115].

Всі дослідження відповідали умовам «Європейської конвенції захисту хребетних тварин, що використовуються в експериментальних та інших наукових цілях» [120, 121].

2.10 Фагоцитарна активність у дослідях *in vitro*

Метод базується на фагоцитозі нейтрофілами часток дріждів, який візуалізується в цитоплазмі клітин у вигляді гранул синього кольору.

Метою дослідження було оцінити вплив ПХ на поглинальну функцію нейтрофілів периферичної крові, здатних до фагоцитозу *in vitro*. Об'єктом біологічного дослідження була цільна кров здорової людини (для відбору попередньо проводили оцінку показників імунограми за класичною методикою), стабілізована Li-Гепарином у концентрації 17 МЕ/мл крові. Кров аліквотували по 100 мкл, які пронумерували та окремо додавали по черзі:

До 1-ї – фізіологічний розчин 10 мкл (контроль);

До наступних, додавали досліджувані речовини в концентрації 10^{-6} М – 10 мкл.

До отриманих зразків додавали 50 мкл робочого розчину дріжджів, інкубували протягом 2 год при 37 °С. Одразу після інкубації з кожного досліджуваного зразка робили мазки крові. Фарбування мазка проводять за Паппенгеймом (комбіноване фарбування за Май-Грюнвальдом та Романовським-Гімза). Результати оцінювали за допомогою мікроскопа під імерсійним об'єктивом (x100) з біокуляром x10. Підрахунок проводили на 200 нейтрофілів і визначали відсоток тих клітин, які містять у своїй цитоплазмі поглинуті часточки (вкраплення синього кольору).

Розраховували показники, які характеризують стан фагоцитозу:

Фагоцитарний показник (ФП) – відсоток нейтрофілів, що приймали участь у фагоцитозі, розраховували за формулою (2.3).

$$\text{ФП} = \frac{\text{кількість клітин з включеннями дріжджів}}{\text{загальна кількість підрахованих клітин}} \times 100 \%, \quad (2.3)$$

Фагоцитарне число (ФЧ) – середня кількість дріжджів, захоплених одним нейтрофілом крові. Характеризує поглинальну здатність нейтрофілів, розраховували за формулою (2.4) [122, 182].

$$\text{ФЧ} = \frac{\text{сумарна кількість джріжджів у клітинах}}{\text{кількість клітин з включеннями дріжджів}}, \quad (2.4)$$

2.11 Статистична обробка отриманих результатів

Статистична обробка результатів дослідження проводилася з використанням методів варіаційного аналізу, яка передбачає обчислення середнього арифметичного значення кожного показника та середньоквадратичного відхилення досліджуваних речовин. Імовірність

відмінностей між середніми величинами оцінювали за t-критерієм Ст'юдента. Різниця отриманих результатів вважається статистично достовірною у випадках, коли ймовірність випадковості різниці між показниками не перевищувала $p \leq 0.05$ [10, 123]. При порівнянні більш ніж двох незалежних зразків використовується однофакторний дисперсійний аналіз (One-Way ANOVA) за допомогою комп'ютерної програми SPSS [124].

Було використано непараметричний критерій Манна-Уїтні при дослідженні АОА. Для статистичної обробки даних використано стандартний пакет комп'ютерних програм MS Excel.

Таким чином, вищезазначені методи дозволяють провести віртуальний скринінг ймовірних речовин, підтверджувати структуру та чистоту синтезованих сполук, дослідити їх прогнозовану БА та здійснити статистичну обробку отриманих результатів.

РОЗДІЛ 3

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ОБГОВОРЕННЯ

3.1 Прогноз біологічної активності S-заміщених 7-хлорохінолін-4-тіола та визначення перспективності сполук і напрямів їх дослідження

Хімічна інформатика використовує інтегрований підхід до вивчення та розуміння функції хімічних систем, використовуючи доступні ресурси лігандів, такі як моделювання фармакофорів, кількісне співвідношення «структура-активність» (QSAR), молекулярний докінг і моделювання молекулярної динаміки. Важливий внесок хемоінформатики було зроблено в різних галузях, таких як аналітична хімія, органічна хімія, а останнім часом і в харчовій інформатиці та біотехнологіях [125]. Проте досі хемоінформатика мала великий вплив на відкриття, розробку БАР і ліків, передбачення фізико-хімічних властивостей молекул, моделювання та прогнозування біологічної активності нових речовин.

Різноманітність і складність молекул у хімічній бібліотеці можна оцінити кількома способами, головним чином залежно від даних, що перевіряються, і цілей дослідження. Окрім використовуваних показників, ключовим аспектом аналізу різноманітності та складності є молекулярне представлення.

Фармакофорне моделювання та дослідження QSAR в основному використовуються для розробки нових лігандів на основі розрахунків дескрипторів і замін функціональних груп. Спорідненість цих нещодавно розроблених або існуючих відомих лігандів до відповідних мішеней можна передбачити за допомогою докінгу або віртуального скринінгу [126].

Таким чином, комп'ютерне моделювання та прогнозування біологічних властивостей, сучасних підходів, інструментів для моделювання фармакофорів, QSAR, докінгу та моделювання молекулярної динаміки є

основою розробки БАР і можуть дати поштовх для покращення розуміння хімічних та біологічних систем.

3.1.1 Прогноз біологічної активності S-заміщених 7-хлорохінолін-4-тіолу

VS скринінг проводився за допомогою комп'ютерної програми PASS, яка прогнозує понад 3500 видів БА за структурними формулами хімічних речовин, включаючи основні й несприятливі фармакологічні ефекти, механізми дії, канцерогенність, тератогенність, мутагенність та ембріотоксичність [95, 127]. Робота системи PASS базується на аналізі залежностей структурно-активних зв'язків речовин з навчальної вибірки, що містить понад 250000 різних БАР (субстанцій відомих ліків і фармакологічно активних сполук).

Основною метою PASS є передбачення спектрів активності для нових молекул, загальним принципом алгоритму PASS є виключення речовин з бази SAR, еквівалентних прогнозованих речовині. Структурна формула молекули, для якої необхідно провести прогноз PASS, представлена у вигляді MOL-файлу (для набору молекул – у вигляді SDF-файлу). Прогнозований спектр активності представлений у PASS списком видів діяльності з ймовірностями «бути активними» P_a та «бути неактивними» P_i , розрахованими для кожної діяльності. Список упорядковано в порядку спадання P_a - P_i , таким чином, більш ймовірні види діяльності з'являються у верхній частині списку. Тільки дії з $P_a > P_i$ вважаються можливими для конкретної сполуки. Список можна скоротити до будь-якого бажаного граничного значення, але $P_a > P_i$ використовується за замовчуванням. Середня точність прогнозу становить майже 85%, що цілком достатньо для практичного використання системи PASS [127]. Чим більше для конкретної активності величина (P_a) і менше величина (P_i), тим більша ймовірність того, що експеримент виявить цю активність. [95]. Прогнозування ймовірності прояву речовиною конкретних

видів БА дозволяють визначити, які тести найбільш підходять для вивчення БА конкретної хімічної речовини і які речовини, доступні досліднику, можуть мати бажаний ефект [128].

Таким чином, 7-хлорохінолін-4-тіолу та їх похідних було перевірено за допомогою позаекспериментальних досліджень – віртуального скринінгу (PASS-прогноз) – щодо їх потенційних біологічно активних властивостей (табл. 3.1), що дає змогу підкреслити перспективність гібридів 7-хлорохінолін-4-тіолу та їх похідних. Створено комбінаторну бібліотеку 140 сполук S-заміщених 7-хлорохінолін-4-тіолу (Додаток А).

Таблиця 3.1 – Прогнозована БА похідних 7-хлорозаміщених хіноліну

№	Вид біологічної дії	Pa	P _I
1	Антивірусної активності (Пікорнавірус)	0,325-0,415	0,098-0,189
2	Протитуберкульозний	0,349-0,802	0,003-0,049
3	Антимікобактеріальний	0,313-0,816	0,004-0,073
4	Лікування розладів ПТСР	0,309-0,670	0,001-0,003
5	Інгібітора СОД	0,417-0,810	0,006-0,060
6	Лікування діабетичної нейропатії	0,308-0,448	0,014-0,197
7	Інгібітор тауриндегідрогенази	0,301-0,738	0,024-0,203
8	Лікування фобічних розладів	0,313-0,810	0,030-0,310
9	Запалення слизової оболонки	0,512-0,769	0,016-0,069
10	Антисеборейної активності	0,302-0,917	0,004-0,122
11	Противиразкової активності	0,302-0,647	0,008-0,096
12	Протектора слизової оболонки	0,482-0,825	0,013-0,140
13	Антибактеріальна	0,308-0,392	0,032-0,057
14	Антипротозойна	0,304-0,503	0,010-0,045
15	Інгібітор НАДФН пероксидази.	0,347-0,912	0,003-0,129
16	Ноотропна	0.319-0.739	0.030-0.310
17	Лікування атеросклерозу	0.335-0.769	0.004-0.060
18	Лікування розладів пізнання	0.301-0.475	0.019-0.070

Продовж. табл. 3.1			
19	Інгібітор сульфур редуктази	0.348-0.867	0.002-0.120
20	Анальгетики (знеболюючий ефект)	0,306-0,587	0,123-0,021

Віртуальний аналіз біологічного потенціалу 7-хлорозаміщених хіноліну показав перспективність дослідження їх на таких видах активності, як протитуберкульозна ($P_a=0,802-0,349$), ноотропна ($P_a=0,739-0,319$), антисеборейна ($P_a=0,917-0,333$), активності інгібітора тауриндегідрогенази ($P_a=0,738-0,301$), лікування фобічних розладів ($P_a=0,810-0,313$), лікування розладів ПТСР ($P_a=0,670-0,309$) та інші види БА.

Було визначення перспективність сполук та напрямів дослідження їх біологічної дії в ряду S-заміщених 7-хлорохінолін-4-тіолу.

Активність в якості інгібітора СОД проявили сполуки (рис. 3.1). Найбільша активність прогнозувалась для сполук 2-((7-хлорхінолін-4-іл)тіо)ацетатної кислоти (**2**) та (2-аміно-3-((7-хлорхінолін-4-іл)тіо)пропіонової кислоти (**23**).

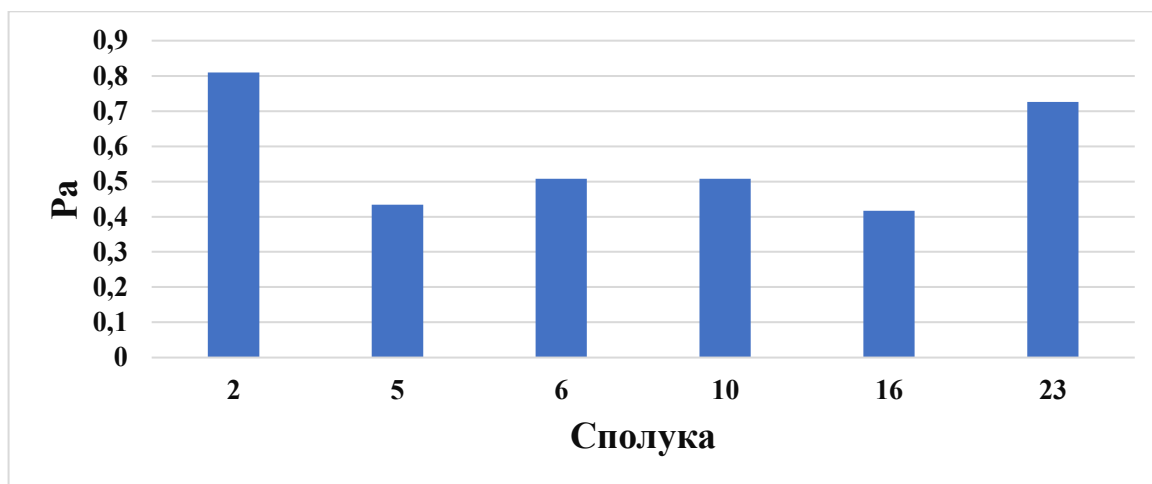


Рисунок 3.1 – Комп'ютерний прогноз активності інгібітора СОД (Superoxide dismutase inhibitor) для похідних 7-хлорохінолінів

В якості інгібітора сульфур редуктази (Sulfur reductase inhibitor) виступили сполуки (рис. 3.2). Найактивнішими виявились похідні пропіонових

кислот сполуки (2-аміно-3-((7-хлорхінолін-4-іл)тіо) (23) та 2-ацетамідо-3-((7-хлорхінолін-4-іл)тіо) (27).

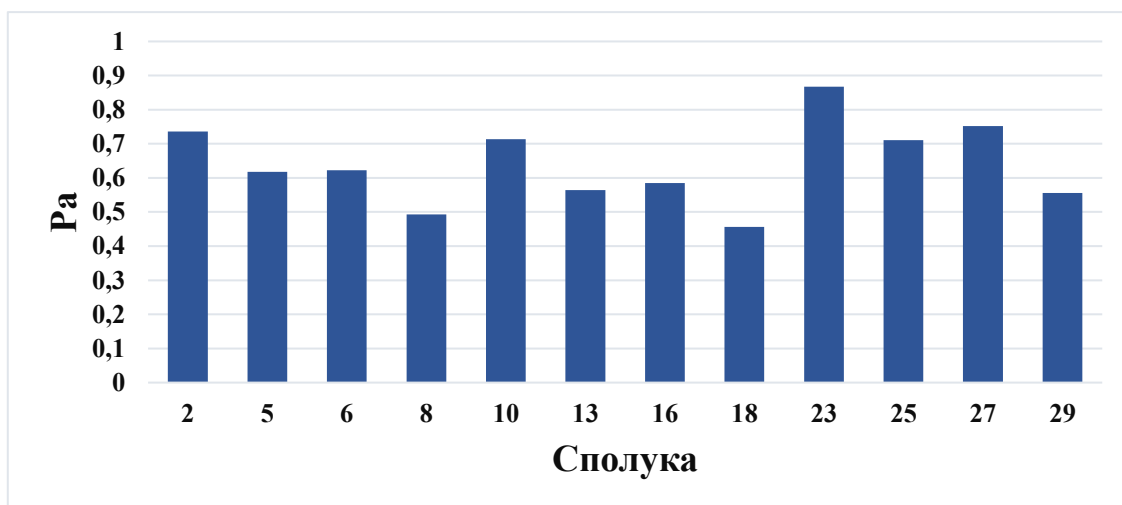


Рисунок 3.2 – Комп'ютерний прогноз активності інгібітора сульфур редуктази (Sulfur reductase inhibitor) для похідних 7-хлорозаміщених хіноліну

Віртуальний скринінг антисеборейної дії показав активність для сполук (рис. 3.3). Найбільшу активність проявили сполуки 2-((7-хлорохінолін-4-іл)тіо)ацетатна кислота (2), 3-((7-хлорохінолін-4-іл)тіо)пропіонової кислоти (10) (2-аміно-3-((7-хлорхінолін-4-іл)тіо)пропіонової кислоти (23).

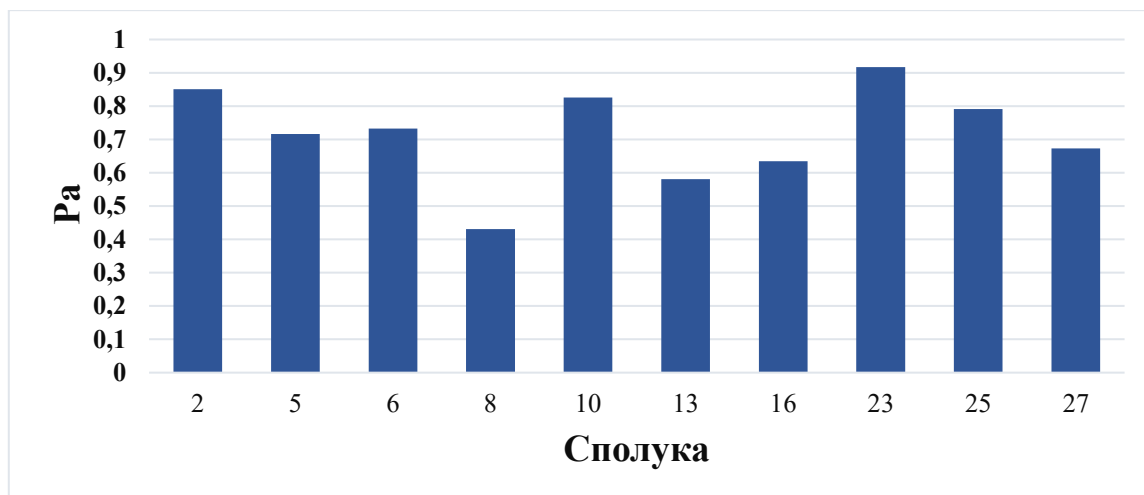


Рисунок 3.3 – Комп'ютерний прогноз активності антисеборейної активності (Antiseborrheic) для похідних 7-хлорозаміщених хіноліну

Віртуальний скринінг виявив мембранопротекторну активність для сполук (рис. 3.4). Найбільш активними з них виявилась сполука

3-((7-хлорохінолін-4-іл)тіо)пропіонова кислота (**10**). Згідно з результатами *in silico* прогнозування БА, досліджувані сполуки можуть виступати в ролі інгібітора акцептора глюконат-2-дегідрогенази (рис. 3.5). Комп'ютерний прогноз цих сполук знаходиться в межах 0,691-0,845, що вказує на перспективність антинеопластичної активності.

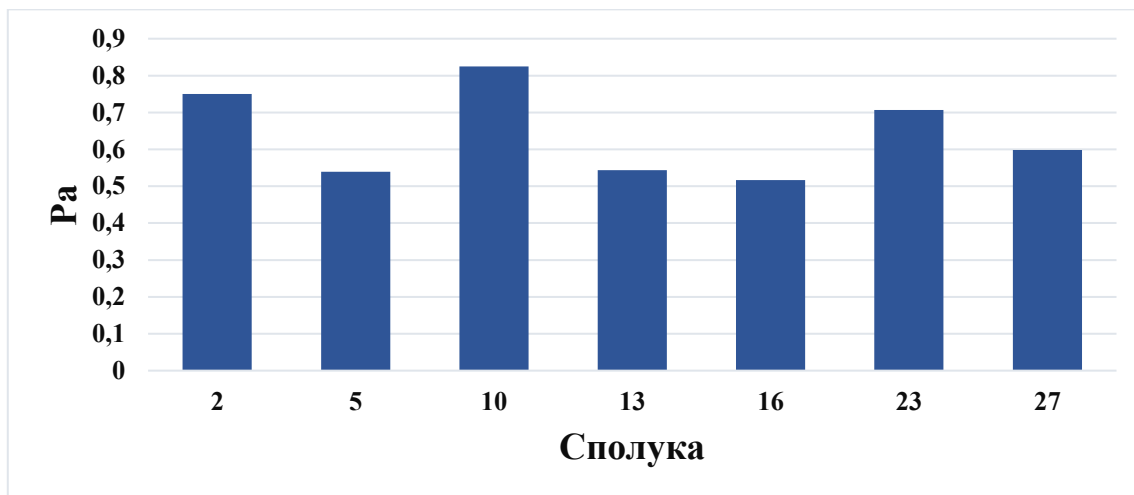


Рисунок 3.4 – Комп'ютерний прогноз протектора слизової оболонки (Mucomembranous protector) для S-заміщених 7-хлорохінолін-4-тіола

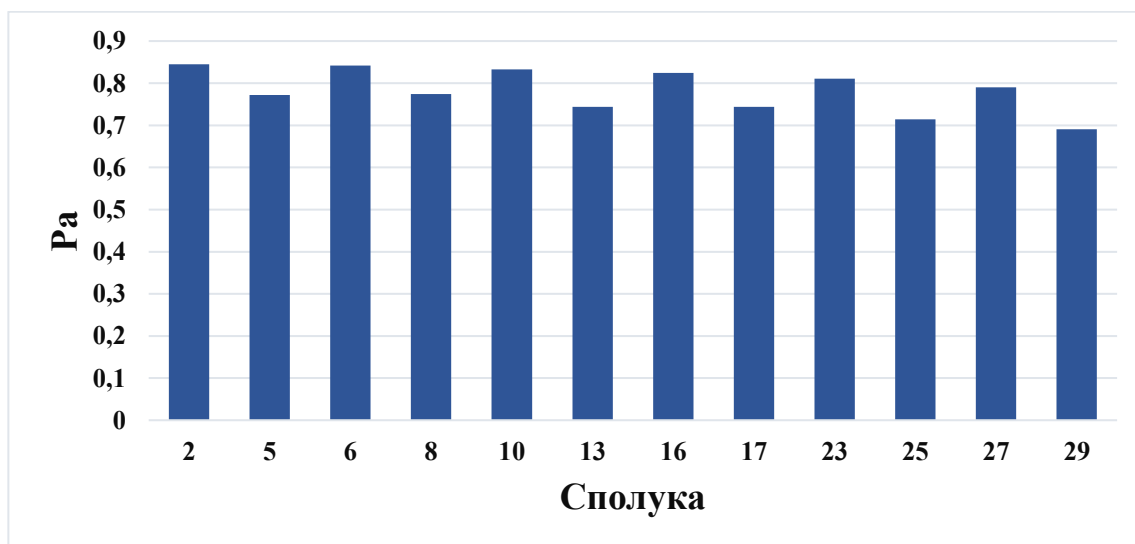
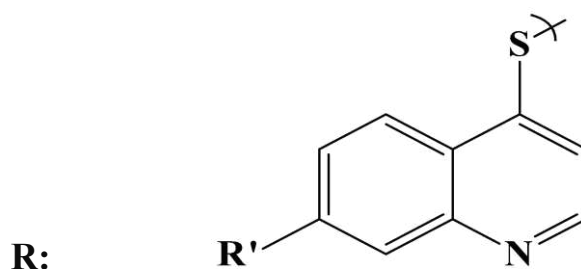


Рисунок 3.5 – Комп'ютерний прогноз інгібітора (акцептора) глюконат-2-дегідрогенази (Gluconate 2-dehydrogenase (acceptor) inhibitor) для S-заміщених 7-хлорохінолін-4-тіола

3.1.2 Визначення перспективних сполук та напрямів дослідження їх біологічної дії в ряду S-заміщених 7-хлорохінолін-4-тіолу

За результатами комп'ютерно-прогностичного аналізу для подальшого синтезу та експериментального дослідження БА були відібрані певні 7-хлорохінолін-4-тіола похідні та їх структурні аналоги. Сполуки було синтезовано в лабораторії біотехнології ФАР Запорізького національного університету д.б.н., проф. О.А. Бражком, к.б.н. доц. М. П. Завгороднім та зав. лабораторії ЗНУ (табл. 3.2). Також для порівняння біологічних властивостей було використано сполуку похідну хінолінгідрозону, а саме: 2-(2-(2-метилхінолін-4-іл)гідрозоно)бутандіової кислоти та 4-тіопохідні хіноліну, синтезовані раніше що описані й досліджені в інших роботах сполуки (1, 3, 9, 12, 15, 17, 20, 22, 24, 26) [129- 133].

Таблиця 3.2 – S-заміщені хінолін-4-тіола (1-29) та їх структурні аналоги



№	Сполука	№	Сполука	№	Сполука
1	 R'=H	11	 R'=Cl HCl	21	 R'=Cl 2HCl
2	 R'=Cl	12	 R'=H	22	 R'=H

Продовж. табл. 3.2					
№	Сполука	№	Сполука	№	Сполука
3	 R'=H HCl	13	 R'=Cl	23	 R'=Cl
4	 R'=Cl HCl	14	 R'=Cl HCl	24	 R'=H
5	 R'=Cl	15	 R'=H	25	 R'=Cl
6	 R'=Cl	16	 R'=Cl	26	 R'=H
7	 R'=Cl HCl	17	 R'=H	27	 R'=Cl
8	 R'=Cl	18	 R'=Cl	28	 R'=Cl HCl
9	 R'=H	19	 R'=Cl 2HCl	29	 R'=Cl
10	 R'=Cl	20	 R'=H 2HCl		

Одним з основних критеріїв, що визначають перспективи подальшого використання синтезованих речовин, є рівень їх токсикологічної дії, визначення якого й лягло в основу дисертаційної роботи. Вивчення впливу різних модифікацій похідних 7-хлорхінолін-4-тіолу на ступінь токсичності та їх структурних аналогів у різних таксономічних групах (бактерії, рослини, ссавці). Дослідження токсичності щодо прокаріота проводили на стандартних штаммах для перевірки антибактеріальної активності росту бактерій *M. Tuberculosis*, *E. coli*, *S. aureus*, *B. subtilis* та гриба *C. albicans*, дослідження на рослинах проводили на паростках *p. Cucumis sativus* L. (фітотоксична активність), що є досить чутливими до пестицидів, дослідження на ссавцях проводили на білих безпородних мишах (гостра токсичність). Інші види БА були обрані на основі комп'ютерного прогнозу та за результатами токсикологічних експериментів.

Вивчення взаємозв'язків «структура – цитотоксичність» у серії аналогів сполук може дозволити більш детальне розуміння про механізми їх впливу на молекулярному та клітинному рівнях [134]. Таким чином можна коригувати напрямок дії того чи іншого препарату. Беручи до уваги різноманітність речовин з рістрегулюючим ефектом [135-137], похідні тіохіноліну є маловивченими і представляють хімічну, біологічну та фармакологічну перспективи для сільського господарства [138, 139].

3.2 Цитотоксична активність

Будь-який новий потенційний лікарський препарат, незалежно від передбачуваної мети його використання, повинен бути охарактеризований з точки зору його можливої БА та токсичності. Щобільше, це стосується потенційних ліків, тестування яких у доклінічних випробуваннях повинно забезпечити отримання надійної токсикологічної оцінки [140]. Натепер вже стає очевидним, що не виправдано проводити всі види токсикологічних випробувань на тваринах через різні й досить важливі причини. Перелік

обмежень щодо використання лабораторних тварин для попередньої оцінки потенційних лікувальних засобів містить етичні питання [141], але економічні та часові витрати однаково важливі, що значно збільшує вартість та тривалість дослідження. Тим часом на сьогодні, існує достатня кількість добре стандартизованих методів, зокрема із застосуванням клітинних культур різної природи, що дозволяє отримати адекватну інформацію щодо впливу препаратів на метаболізм клітин [142].

Дослідження *in vitro* не менш важливі для розуміння механізмів дії препаратів, цитотоксичний та/або цитостатичний ефект яких, є їх основним фармакологічним ефектом [143]. Цитотоксичність – здатність викликати патологічні зміни в клітинах живого організму [144].

3.2.1 Антимікробна активність

Інтенсивне використання антибактеріальних та протигрибкових препаратів призвело до зростання важко виліковних інфекцій [145]. В останні роки тенденція до зниження смертності від інфекційних захворювань опинилася під загрозою через появу штамів бактерій, які більше не сприйнятливі до наявних на цей час антимікробних засобів, таких як грамнегативні *Acinetobacter baumannii*, *Pseudomonas aeruginosa*; грампозитивні *Enterococcus faecium*, або *Staphylococcus aureus*, доданий до мульти- і широко-резистентних *Mycobacterium tuberculosis*. Що стосується грибів, то вони також є джерелом занепокоєння при протигрибковій хіміотерапії, оскільки багато грибів можуть бути умовно-патогенними мікроорганізмами, які серйозно впливають на пацієнтів з ослабленим імунітетом, а деякі з них, наприклад *Candida albicans*, *Cryptococcus neoformans* і *Aspergillus spp.* може спричинити ускладнені системні інфекції, які асоціюються з високим рівнем смертності [146].

3.2.1.1 Прогноз антимікробної активності за допомогою QSAR моделей

На основі створеної комбінаторної бібліотеки (додаток А) було проведено передбачення ймовірної БА сполук на АБА. Випробування проводили комп'ютерним методом моделювання біологічних властивостей QSAR за допомогою Інтернет-середовища хімічного моделювання (OCHEM) [106]. Ця вебплатформа охоплює всі необхідні кроки для побудови обчислювальної моделі: підготовка даних, розрахунок і фільтрація молекулярних дескрипторів, застосування машині методи навчання та аналіз ефективності моделі. Експериментальні дані формувалися за певними критеріями: сполука, представлена у вигляді рядка SMILES, властивість, одиниця вимірювання, мета, джерело даних (публікація), збережена в Excel формат і завантажено в OCHEM для створення зразка дослідження [147].

Антибактеріальну активність, представлену у вигляді мінімальної інгібуючої (пригнічувальної) концентрації (далі - МІК), було перетворено в значення $\log(1/\text{MIK})$ і використано в якості залежної змінної для побудови QSAR моделей. Моделі QSAR повинні мати чітко визначену область використання (AD), в межах якої можна робити надійні прогнози та стандартне відхилення (CONSENSUS-STD) прогнозів, отримане з ансамблем моделей [148].

Класифікаційні та регресійні QSAR моделі були створені для прогнозування, синтезу та біологічного дослідження АБА ПХ як потенційних інгібіторів росту бактерій *M. tuberculosis*, *E. coli*, *S. aureus*, та гриба *C. albicans*. Було окреслено оптимальні напрямки дизайну щодо антимікробної активності відомих похідних хлорохіноліну, основну кількість яких складали ПХ відносно цих культур представлено відповідно в табл. 3.3-3.6.

Таблиця 3.3 – Результати прогнозу активності похідних хіноліну як інгібіторів *M. tuberculosis* (log 1/MIK)

№ сполуки в БД	SMILES	Pred. activity	CONSE NSUS- STD	AD
1	2	3	4	5
BRAND 684	<chem>COC1=CC(\C=N\NC(=O)C(C)SC2=CC=NC3=C2C=CC(Cl)=C3)=CC=C1O</chem>	active	0,29	TRUE
BRAND 683	<chem>OC1=CC=C(\C=N\NC(=O)CSC2=CC=NC3=C2C=CC(Cl)=C3)C=C1</chem>	active	0,31	TRUE
BRAND 685	<chem>CC(SC1=CC=NC2=C1C=CC(Cl)=C2)C(=O)N\N=C\C1=C(O)C=CC=C1</chem>	active	0,33	TRUE
BRAND 696	<chem>CC(SC1=CC=NC2=C1C=CC(Cl)=C2)C(=O)N\N=C\C1=CC=C(C=C1)[N+][[O-]]=O</chem>	active	0,28	TRUE
BRAND 887	<chem>OCCOC(=O)C(F)(F)SC1=CC=NC2=C1C=CC(Cl)=C2</chem>	active	0,25	TRUE
BRAND 601	<chem>OC(=O)C(CC1=CC=C(O)C=C1)SC1=CC=NC2=C1C=CC(Cl)=C2</chem>	active	0,42	TRUE
BRAND 623	<chem>OC(=O)C(CSC1=CC=NC2=C1C=CC(Cl)=C2)NC(=O)C1=CC=CC=C1</chem>	active	0,42	TRUE
BRAND 647	<chem>CC(SC1=CC=NC2=C1C=CC(Cl)=C2)C(=O)OCCN1CCCCC1</chem>	active	0,4	TRUE
BRAND 651	<chem>CC(SC1=CC=NC2=C1C=CC(Cl)=C2)C(=O)OCCN1CCOCC1</chem>	active	0,4	TRUE
BRAND 668	<chem>CC(SC1=CC=NC2=C1C=CC(Cl)=C2)C(=O)N1CCCCC1</chem>	active	0,39	TRUE
BRAND 671	<chem>CC(SC1=CC=NC2=C1C=CC(Cl)=C2)C(=O)N1CCN(C)CC1</chem>	active	0,4	TRUE
BRAND 674	<chem>CC(C)N1CCN(CC1)C(=O)C(C)SC1=CC=NC2=C1C=CC(Cl)=C2</chem>	active	0,42	TRUE
BRAND 682	<chem>CCN(CC)C1=CC=C(\C=N\NC(=O)C(C)SC2=CC=NC3=C2C=CC(Cl)=C3)C=C1</chem>	active	0,43	TRUE
BRAND 774	<chem>CNC(=O)C1=CC=CC=C1NC(=O)C(C)SC1=CC=NC2=C1C=CC(Cl)=C2</chem>	active	0,41	TRUE
BRAND 775	<chem>CC(SC1=CC=NC2=C1C=CC(Cl)=C2)C(=O)NC1=CC=CC=C1C(=O)N(C)C</chem>	active	0,42	TRUE
BRANE 007	<chem>CN(C)C1=CC=C(\C=N\NC(=O)CSC2=CC=NC3=C2C=CC(Cl)=C3)C=C1</chem>	active	0,4	TRUE

Таблиця 3.4 – Результати прогнозу активності похідних хіноліну як інгібіторів *C. albicans* (log 1/MIK)

№ сполуки в БД	SMILES	Pred. activity	CONSE NSUS- STD	AD
1	2	3	4	5
BRAND 679	<chem>CC(SC1=CC=NC2=C1C=CC(Cl)=C2)C(=O)N\N=C\C1=CC=C(F)C=C1</chem>	high	0,18	TRUE
BRAND 686	<chem>CC(SC1=CC=NC2=C1C=CC(Cl)=C2)C(=O)N\N=C\C1=C(F)C=CC=C1</chem>	high	0,16	TRUE
BRAND 687	<chem>CC(SC1=CC=NC2=C1C=CC(Cl)=C2)C(=O)N\N=C\C1=C(Cl)C=CC=C1</chem>	high	0,15	TRUE
BRAND 688	<chem>CC(SC1=CC=NC2=C1C=CC(Cl)=C2)C(=O)N\N=C\C1=C(Br)C=CC=C1</chem>	high	0,18	TRUE
BRAND 697	<chem>CC(SC1=CC=NC2=C1C=CC(Cl)=C2)C(=O)N\N=C\C1=CC=C(C=C1)[N+](O)=O</chem>	high	0,17	TRUE
BRAND 698	<chem>CC(SC1=CC=NC2=C1C=CC(Cl)=C2)C(=O)N\N=C\C1=C(C=CC=C1)[N+](O)=O</chem>	high	0,2	TRUE
BRANE 005	<chem>COC1=CC=C(\C=N\NC(=O)CSC2=CC=N C3=C2C=CC(Cl)=C3)C=C1</chem>	high	0,2	TRUE
BRANE 037	<chem>CN1CCN(CC1)C(=O)CC1=CC=NC2=C1 C=CC(Cl)=C2</chem>	high	0,13	TRUE
BRANE 038	<chem>CC(C)N1CCN(CC1)C(=O)CC1=CC=NC2 =C1C=CC(Cl)=C2</chem>	high	0,2	TRUE

Таблиця 3.5 – Результати прогнозу активності похідних хіноліну як інгібіторів *E. coli* (log 1/MIK)

№ сполуки в БД	SMILES	MIC	CONSE NSUS- STD	AD
1	2	3	4	5
BRAND 671	<chem>CC(SC1=CC=NC2=C1C=CC(Cl)=C2)C(=O)N1CCN(C)CC1</chem>	-4,1	0,37	TRUE
BRAND 989	<chem>CN1CCN(CC1)C(=O)CSC1=CC=NC2=C1 C=CC(Cl)=C2</chem>	-4,19	0,49	TRUE
BRAND 991	<chem>CC(=O)N1CCN(CC1)C(=O)CSC1=CC=N C2=C1C=CC(Cl)=C2</chem>	-4	0,38	TRUE

Продовж. табл. 3.5				
1	2	3	4	5
BRANE 029	<chem>CN1CCN(CC1)C(=O)CCC1=CC=NC2=C1C=CC(Cl)=C2</chem>	-4	0,46	TRUE
BRANE 030	<chem>ClC1=CC2=C(C=C1)C(CCC(=O)N1CCNCC1)=CC=N2</chem>	-3,87	0,35	TRUE
BRANE 031	<chem>CC(C)N1CCN(CC1)C(=O)CCC1=CC=NC2=C1C=CC(Cl)=C2</chem>	-3,96	0,46	TRUE
BRANE 032	<chem>CC(=O)N1CCN(CC1)C(=O)CCC1=CC=NC2=C1C=CC(Cl)=C2</chem>	-3,8	0,39	TRUE
BRANE 033	<chem>ClC1=CC2=C(C=C1)C(CCC(=O)N1CCOCC1)=CC=N2</chem>	-3,8	0,46	TRUE
BRANE 034	<chem>ClC1=CC2=C(C=C1)C(CC(=O)N1CCNC1)=CC=N2</chem>	-3,93	0,45	TRUE
BRANE 035	<chem>ClC1=CC2=C(C=C1)C(CC(=O)N1CCOC1)=CC=N2</chem>	-3,76	0,46	TRUE
BRANE 037	<chem>ClC1=CC2=C(C=C1)C(CC(=O)N1CCNC1)=CC=N2</chem>	-4,14	0,39	TRUE
BRANE 038	<chem>CN1CCN(CC1)C(=O)CC1=CC=NC2=C1C=CC(Cl)=C2</chem>	-3,97	0,42	TRUE
BRANE 039	<chem>CC(C)N1CCN(CC1)C(=O)CC1=CC=NC2=C1C=CC(Cl)=C2</chem>	-4,07	0,58	TRUE

Таблиця 3.6 – Результати прогнозу активності похідних хіноліну як інгібіторів *S. aureus* (log 1/MIK)

№ сполуки в БД	SMILES	MIC	CONSE NSUS- STD	AD
1	2	3	4	5
BRAND 650	<chem>CC(C)N1CCN(CCOC(=O)C(C)SC2=CC=NC3=C2C=CC(Cl)=C3)CC1</chem>	4,4	0,27	TRUE
BRAND 670	<chem>CC(SC1=CC=NC2=C1C=CC(Cl)=C2)C(=O)N1CCNCC1</chem>	4,45	0,44	TRUE
BRAND 682	<chem>CCN(CC)C1=CC=C(\C=N\NC(=O)C(C)SC2=CC=NC3=C2C=CC(Cl)=C3)C=C1</chem>	4,58	0,31	TRUE
BRAND 684	<chem>COC1=CC(\C=N\NC(=O)C(C)SC2=CC=NC3=C2C=CC(Cl)=C3)=CC=C1O</chem>	4,4	0,41	TRUE

Продовж. табл. 3.6				
1	2	3	4	5
BRAND 689	<chem>CC(SC1=CC=NC2=C1C=CC(Cl)=C2)C(=O)N\N=C\C1=CC=C(C=C1)[N+][O-]=O</chem>	4,83	0,51	TRUE
BRAND 697	<chem>CC(SC1=CC=NC2=C1C=CC(Cl)=C2)C(=O)N\N=C\C1=CC(=CC=C1)[N+][O-]=O</chem>	4,73	0,46	TRUE
BRAND 698	<chem>CC(SC1=CC=NC2=C1C=CC(Cl)=C2)C(=O)N\N=C\C1=C(C=CC=C1)[N+][O-]=O</chem>	4,75	0,44	TRUE
BRAND 785	<chem>CC(SC1=CC=NC2=C1C=CC(Cl)=C2)C(=O)NC1=CC=CC(=C1)C(N)=O</chem>	4,52	0,46	TRUE
BRAND 773	<chem>CC(SC1=CC=NC2=C1C=CC(Cl)=C2)C(=O)NC1=CC=CC=C1C(N)=O</chem>	4,45	0,44	TRUE
BRAND 892	<chem>CC(C)C(SC1=CC=NC2=C1C=CC(Cl)=C2)C(=O)OCCN</chem>	4,48	0,29	TRUE
BRAND 996	<chem>ClC1=CC2=C(C=C1)C(SCC(=O)N\N=C\C1=CC=CC=C1)=CC=N2</chem>	4,48	0,29	TRUE
BRANE 002	<chem>ClC1=CC=C(\C=N\NC(=O)CSC2=CC=NC3=C2C=CC(Cl)=C3)C=C1</chem>	4,58	0,22	TRUE
BRANE 003	<chem>ClC1=CC2=C(C=C1)C(SCC(=O)N\N=C\C1=CC=C(Br)C=C1)=CC=N2</chem>	4,75	0,3	TRUE
BRANE 004	<chem>OC1=CC=C(\C=N\NC(=O)CSC2=CC=NC3=C2C=CC(Cl)=C3)C=C1</chem>	4,42	0,31	TRUE

Аналізуючи отримані результати, можна зробити висновок, що прогнозовані найбільш активні сполуки S-заміщених 7-хлорохінолін-4-тіола відносяться до ряду гідразонів або амідів ((7-хлорохінолін-4-іл)тіо)карбонових кислот. Вони проявляли за даними QSAR-аналізу помірну антимікробну активність відносно до штамів бактерій *M. tuberculosis*, *E. coli*, *S. aureus*, та гриба *C. albicans*.

3.2.1.2 Антимікробна активність щодо штамів *E. coli* (in vitro)

За даними ВООЗ, однією з головних проблем є бактеріальні інфекції, які розвиваються на тлі інших захворювань. Для ефективного лікування інфекційних захворювань необхідно одночасно проводити таргетну терапію та

застосовувати антисептичні та дезінфікуючі засоби. Ефективність даного підходу заснована на результатах вивчення чутливості бактерій до дії антимікробних засобів [149].

Дослідження АБА S-заміщених 7-хлорохінолін-4-тіола було перевірено на 3-х поширених та умовно-патогенних штаммах *E. coli*. Результати гальмування росту бактерій наведено в табл. 3.7. Діаметри зон інгібування вказано в міліметрах.

Таблиця 3.7 – Антибактеріальна активність похідних хіноліну *in vitro* щодо штамів *E. coli* за діаметром зон інгібування росту (мм)

Сполука	Вміст диска, мкМ	Випробувані штами <i>E. coli</i>		
		<i>E. coli</i> ATCC ^a	<i>E. coli</i> CRBR ^b	<i>E. coli</i> MDR ^c
1	2	3	4	5
2	10	8	7	8
	20	13	11	12
10	10	н/а	9	8
	20	10	13	12
16	10	7	н/а	10
	20	12	12	13
Ампіцилін	10 (мкг)	16-22		16
Офлоксацин	5 (мкг)	29-33		
Цефтазидим	30 (мкг)	25-32		
Цефтриаксон	30 (мкг)	29-35		
Карбеніцилін	100 (мкг)	23-29		
Канаміцин	30 (мкг)	17-25		

Примітка: Достовірність для всіх випадків визначалася на рівні $p < 0,05$

^a Американська колекція культур (штам 25922).

^b Карбеніцилін-резистентний клінічний ізолят гемолітичного штаму *E. coli*.

^c Ампіцилін, Цефтазидим, Офлоксацин, Канаміцин, Цефтриаксон резистентний клінічний ізолят *E. coli*.

«н/а» – без ефекту інгібування

За результатами експериментальних досліджень сполук S-заміщених 7-хлорохінолін-4-тіола (2, 10, 16) було встановлено незначну антибактеріальну дію при вмісті 10 мкМ. Діаметри зон інгібування всіх ПХ коливались в межах 7-10 мм щодо досліджуваних штамів *E. coli* ATCC, *E. coli* CRBR та *E. coli* MDR. При вмісті 20 мкМ виявлено, що досліджувані тест-культури бактерій *E. coli* не чутливі до дії 7-хлорохінолін-4-тіола та їх похідних, та мали діаметри зон інгібування від 10 до 13 мм.

Отже, варто зазначити що досліджені штами *E. coli* виявились стійкими до сполук (2, 10, 16), дані речовини можуть бути використані в якості комбінованих препаратів з різними концентраціями.

3.2.2 Протипухлинна активність

Рак, поряд з інсультом, є одним з найпоширеніших та небезпечних захворювань сучасності. Щорічно у світі реєструється приблизно 6-7 мільйонів нових випадків меланоми. У чоловіків найчастіше уражаються передміхурова залоза та легені, у жінок – молочні залози. Увага до пошуку протипухлинних препаратів не зменшується і в нашій країні, оскільки рівень неопластичних процесів серед населення України не тільки не зменшився, а навіть має тенденцію до зростання [150].

Рак – це аномальне захворювання клітинного циклу, що не контролюється, і характеризується швидкою проліферацією нормальних клітин. Рак вважається другою основною причиною смерті в усьому світі, попереду лише серцево-судинні захворювання [151]. Серед різних типів раку найпоширенішими є рак легенів, колоректальний рак, рак шкіри, шлунку, передміхурової залози, молочної залози та печінки, а більшість смертей

спричинені колоректальним раком, раком шлунка, печінки та молочної залози [152]. Всупереч на постійний фармакологічний прогрес в ефективності протипухлинних препаратів, існує нагальна потреба в різноманітних, нових, цільових молекулах для вирішення проблеми стійкості до ліків та/підвищення ефективності або зменшення побічних ефектів ліків, які зараз використовуються [153].

Похідні Q виявляють потужну протипухлинну активність за допомогою різних механізмів дії, таких як інгібування тирозинкінази, алкілюючих агентів, зупинка клітинного циклу, інгібування ангиогенезу, індукція апоптозу, порушення міграції клітин, націлювання на BCL-2 та інгібування полімеризації антимітотичного тубуліну [154-156]. Вивчаючи молекулярні особливості пухлин, вчені дійшли висновку, що злоякісне ураження органів може бути викликане десятками різних механізмів і кожен механізм потребує підбору індивідуального лікування. Тим не менш, точні механізми дії широкого спектра БА хіноліну все ще недостатньо відомі. Гібридизація стала одним із найбільш перспективних підходів до інновацій нових препаратів із потенціалом спорідненості та ефективності, а також подолання перехресної резистентності порівняно з вихідними препаратами [157].

Слід зазначити, що більшість відомих протипухлинних препаратів характеризуються побічною дією та токсичністю в концентраціях, необхідних для досягнення певного терапевтичного ефекту. Створення нових протипухлинних засобів має велике практичне значення для оптимізації тактики лікування та персоналізації підходу до кожного пацієнта. Останнє зумовлює актуальність вивчення протипухлинної активності препаратів цього ряду.

Проведено рецептор-орієнтований віртуальний скринінг S-заміщених 7-хлорохінолін-4-тіола відносно АТФ зв'язувальних сайтів протеїнкіназ. Для аналізу колекції зі 140 сполук було використано молекулярний докінг, який проводився в АТФ зв'язувальному сайті протеїнкінази за допомогою програми Autodock 4.2 [158].

Кристалографічна структура кіназного домену в активному стані була взята з банку даних RCSB The Protein Data Bank, код кристала 3PE1. Ранжування лігандів проводилось за даними скорингової функції програми Autodock 4.2, що оцінює вільну енергію зв'язування ліганду з рецептором в ккал/моль. Чим менше значення скорингу, тим більш сильна взаємодія ліганд-рецептор. Також наведено інформацію про наявність водневих зв'язків між лігандом та рецептором, характерних для відомих інгібіторів досліджуваної протеїнкінази. Для абсолютної більшості інгібіторів характерна наявність водневих зв'язків, який з'єднує N- і C- кінцеві домени та бере участь у зв'язуванні АТФ, і амінокислотними залишками лізину, аспарагіну та глутаміну, що беруть участь в каталітичному перенесенні фосфатної групи. Проведено візуальну оцінку ліганду в сайті зв'язування.

На основі даних комп'ютерного моделювання було вибрано 28 сполук для протеїнкінази СК₂ із найменшою вільною енергією (E) зв'язування по даному скорингової функції та наявністю характерних для кіназних інгібіторів водневих зв'язків (табл. 3.8). Дані сполуки з високою долею вірогідності можуть бути інгібіторами досліджуваної протеїнкінази.

Таблиця 3.8 – Енергія зв'язування найбільш стабільних конформерів інгібіторів кіназ S-заміщених 7-хлорохінолін-4-тіола

№ сполуки в БД	SMILES	СК ₂ Score E, ккал/моль	СК ₂ HB
1	2	3	4
BRAND 776	<chem>CC(SC1=CC=NC2=C1C=CC(Cl)=C2)C(=O)NC1=CC=CC=C1C(=O)N1CCCC1</chem>	-12,02	LYS68
BRAND 726	<chem>CC(SC1=CC=NC2=C1C=CC(Cl)=C2)C1=NN=C(CN2CCN(C)CC2)O1</chem>	-11,73	LYS68
BRAND 674	<chem>CC(C)N1CCN(CC1)C(=O)C(C)SC1=CC=NC2=C1C=CC(Cl)=C2</chem>	-11,67	LYS68 VAL116
BRAND 777	<chem>CC(SC1=CC=NC2=C1C=CC(Cl)=C2)C(=O)NC1=CC=CC=C1C(=O)N1CCCCC1</chem>	-11,61	LYS68

Продовж. табл. 3.8			
1	2	3	4
BRAND 094	<chem>CC(C)(SC1=CC=NC2=C1C=CC(Cl)=C2)C1=NN=C(CN2CCOCC2)O1</chem>	-11,54	LYS68 GLU114
BRAND 778	<chem>CC(SC1=CC=NC2=C1C=CC(Cl)=C2)C(=O)NC1=CC=CC=C1C(=O)N1CCOCC1</chem>	-11,45	VAL116 HIS160
BRAND 715	<chem>CC(SC1=CC=NC2=C1C=CC(Cl)=C2)C1=NN=C(O1)C1=CC=CC=C1</chem>	-11,42	LYS68
BRAND 723	<chem>CC(SC1=CC=NC2=C1C=CC(Cl)=C2)C1=NN=C(CNC2CCCCC2)O1</chem>	-11,32	LYS68 VAL116
BRAND 735	<chem>CC(SC1=CC=NC2=C1C=CC(Cl)=C2)C1=NN=C(S)N1C1=CC=CC=C1</chem>	-11,32	LYS68 VAL116
BRAND 725	<chem>CC(SC1=CC=NC2=C1C=CC(Cl)=C2)C1=NN=C(CN2CCOCC2)O1</chem>	-11,14	VAL116 ASP175
BRAND 716	<chem>CC(SC1=CC=NC2=C1C=CC(Cl)=C2)C1=NN=C(O1)C1=CC=CO1</chem>	-11,01	LYS68 VAL116 HIS160
BRAND 775	<chem>CC(SC1=CC=NC2=C1C=CC(Cl)=C2)C(=O)NC1=CC=CC=C1C(=O)N(C)C</chem>	-10,9	VAL116 HIS160
BRANE 084	<chem>CC(C)C(SC1=CC=NC2=C1C=CC(Cl)=C2)C1=NN=C(O1)C1=CC=CS1</chem>	-10,86	VAL116
BRAND 767	<chem>CC(SC1=CC=NC2=C1C=CC(Cl)=C2)C(=O)NC1=CC=CC(=C1)C(=O)N(C)C</chem>	-10,84	VAL116
BRAND 991	<chem>CC(=O)N1CCN(CC1)C(=O)CSC1=CC=NC2=C1C=CC(Cl)=C2</chem>	-10,78	LYS68
BRAND 990	<chem>CC(C)N1CCN(CC1)C(=O)CSC1=CC=NC2=C1C=CC(Cl)=C2</chem>	-10,64	VAL116
BRANE 062	<chem>ClC1=CC2=C(C=C1)C(SCC1=NN=C(O1)C1=CC=CS1)=CC=N2</chem>	-10,57	LYS68 VAL116
BRANE 067	<chem>CCC(SC1=CC=NC2=C1C=CC(Cl)=C2)C1=NN=C(CCl)O1</chem>	-10,4	HIS160 GLU114
BRAND 732	<chem>CC(SC1=CC=NC2=C1C=CC(Cl)=C2)C1=NN=C(CN)S1</chem>	-10,31	VAL116 HIS160 ASP175
BRAND 717	<chem>CC(SC1=CC=NC2=C1C=CC(Cl)=C2)C1=NN=C(O1)C1=CC=CS1</chem>	-10,31	VAL116 HIS160
BRAND 766	<chem>CNC(=O)C1=CC(NC(=O)C(C)SC2=CC=NC3=C2C=CC(Cl)=C3)=CC=C1</chem>	-10,26	VAL116

Продовж. табл. 3.8			
1	2	3	4
BRAND 989	<chem>CN1CCN(CC1)C(=O)CSC1=CC=NC2=C1C=CC(Cl)=C2</chem>	-10,23	VAL116 ASP175
BRANE 052	<chem>CCC(SC1=CC=NC2=C1C=CC(Cl)=C2)C1=NN=C(C)O1</chem>	-10,19	LYS68 VAL116
BRAND 749	<chem>COC(=O)C1=CC=C(NC(=O)C(C)SC2=CC=NC3=C2C=CC(Cl)=C3)C=C1</chem>	-10,09	HIS160
BRAND 638	<chem>OC(=O)C(CSC1=CC=NC2=C1C=CC(Cl)=C2)NC(=O)C1=CC=CS1</chem>	-10,05	LYS68 ASP175
BRANE 048	<chem>CC1=NN=C(CSC2=CC=NC3=C2C=CC(Cl)=C3)O1</chem>	-9,94	VAL116 ASP175
BRANE 073	<chem>CCC(SC1=CC=NC2=C1C=CC(Cl)=C2)C1=NN=C(CN)O1</chem>	-9,93	VAL116 HIS160
BRAND 714	<chem>CC(SC1=CC=NC2=C1C=CC(Cl)=C2)C1=NN=C(C)O1</chem>	-9,81	VAL116
BRANS 6	<chem>CC(SC1=CC=NC2=C1C=CC(Cl)=C2)C(O)=O</chem>	-8,84	VAL116 ASP175
BRANS 16	<chem>OC(=O)CC(SC1=CC=NC2=C1C=CC(Cl)=C2)C(O)=O</chem>	-8,38	VAL116 ASP175
BRANS 27	<chem>CC(=O)NC(CSC1=CC=NC2=C1C=CC(Cl)=C2)C(O)=O</chem>	-9.47	VAL116
	<chem>OC(=O)CSC1=CC(=NC2=C1C=CC=C2)C1=CC=CC=C1</chem>	-9.47	VAL116
	<chem>OC(=O)CCSC1=CC(=NC2=C1C=CC=C2)C1=CC=CC=C1</chem>	-9.68	LYS68 TRP176

Враховуючи те, що дані інгібітори є перспективними для досліджуваної протеїнкінази. Віртуальний скринінг S-заміщених 7-хлорохінолін-4-тіола виділив декілька скафолдів, які здебільшого мають перспективні сполуки – пептидоміметики (похідні ((гетерил)тіо)карбонових кислот, BRAND 674, BRAND 775-778, BRAND 749, BRAND 766, BRAND 767), похідні цистеїну (пептидоміметик BRAND 638), гібриди на базі хіноліну та інших гетероциклів (BRAND 991, BRAND990, BRAND 989. BRAND 735, BRAND 732. BRAND 726 BRAND 725, BRAND 723, BRAND 714-717, BRAND 094, BRANE 084, BRANE 073, BRANE 062, BRANE 067, BRANE 052, BRANE 048) (рис. 3.5).

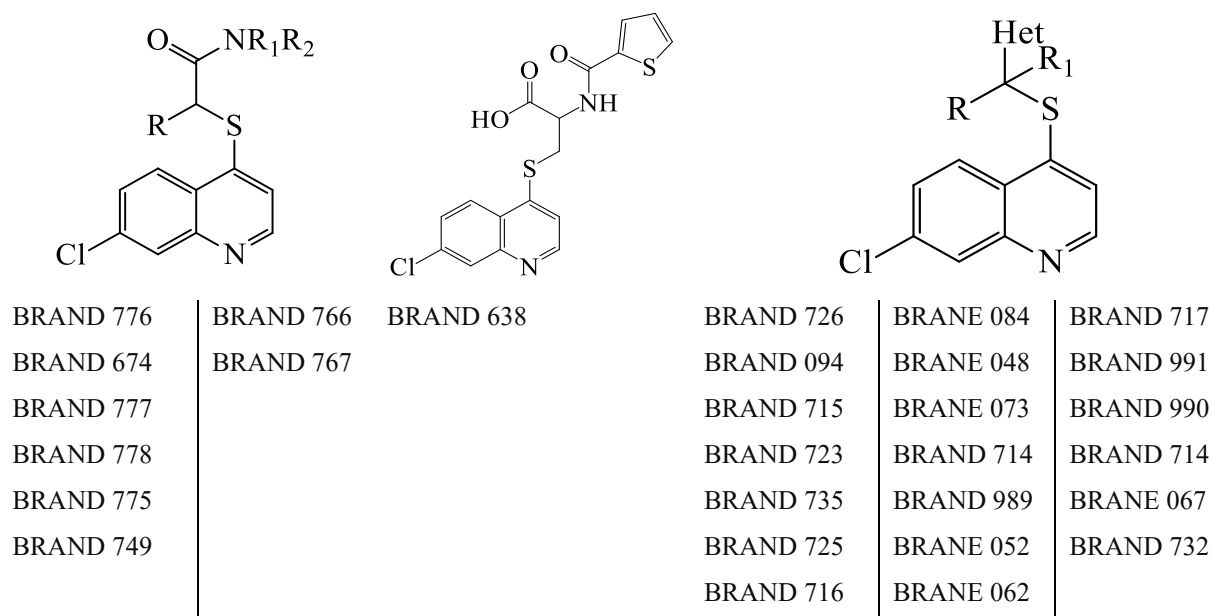


Рисунок 3.5 – Структури перспективних похідних хіноліну

Аналіз комплексів похідних 7-хлорохінолін-4-тіола із CK_2 , отриманих методом молекулярного докінгу, показав, що найбільш активні ліганди за Е зв'язування це сполуки за активністю відповідно > -11.00 (-11.01 – -12.02 ккал/моль). Знайдені стекінг-взаємодії серед основних амінокислотних залишків АТФ-залежного сайту CK_2 ланцюгів ферменту, основними з якими дані сполуки утворюють водневі зв'язки, є VAL 116, ASN 118, ASP 175, HIS 160, GLU 114 та гідрофобні зв'язки LYS 68.

Проведено візуальну оцінку ліганду 2-((7-хлорхінолін-4-іл)тіо)-N-(2-(піролідин-1-карбоніл)феніл)пропанамід (**BRAND 776**) в сайті зв'язування з метою відокремлення речовин, які мають нереалістичне положення у сайті зв'язування АТФ (рис. 3.6). Таким чином, за розрахунковими даними, хіноліновий гетероцикл сполуки утворює гідрофобні контакти з амінокислотними залишками LYS 68, LEU 45, VAL 66, ILE 174, PHE 113, VAL 53 та водневий зв'язок з VAL 116, HIS 160.

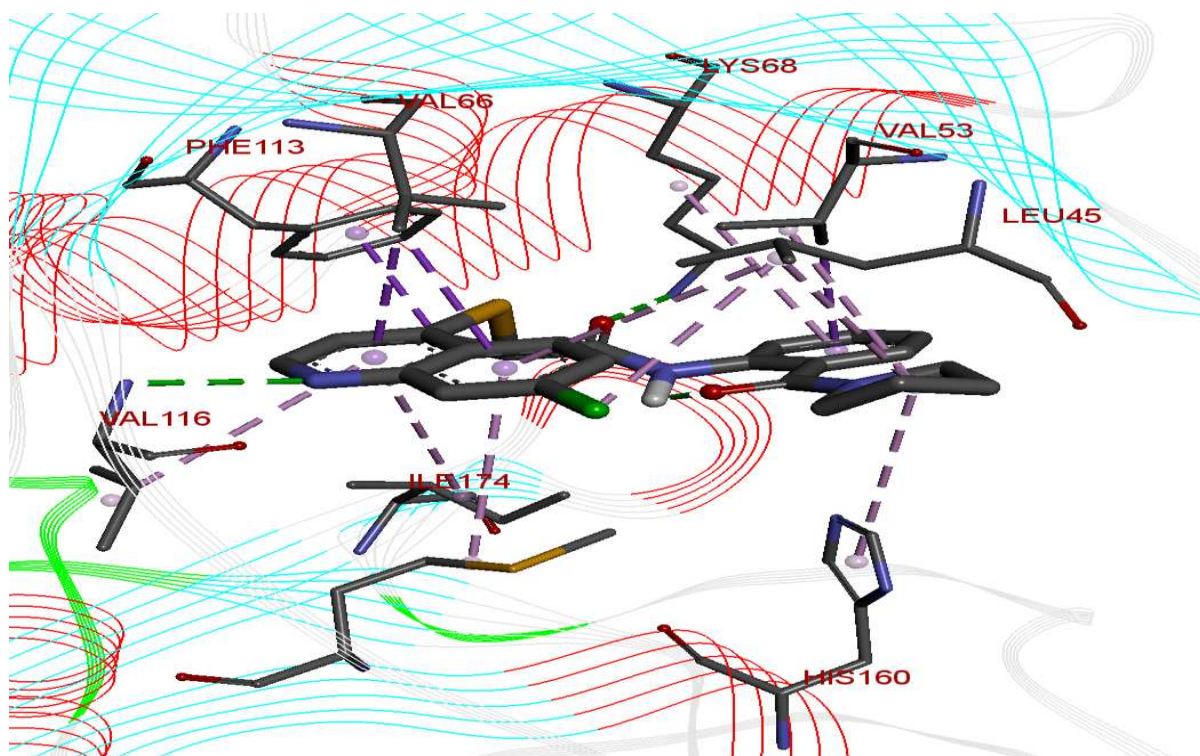
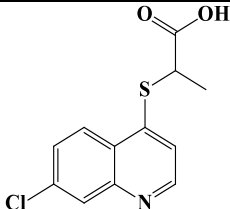
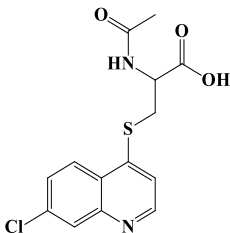
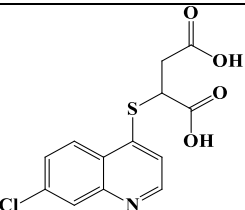
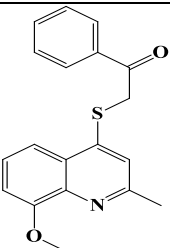


Рисунок 3.6 – Комплекс ліганду **BRAND 776** із АТФ-зв'язувальним сайтом рецептора CK_2

Для біохімічних тестів *in vitro* було виділено 3 базові кислоти (табл. 3.9) – 2-((7-хлорохінолін-4-іл)тіо)пропіонова (6), 2-((7-хлорохінолін-4-іл)тіо)сукцинатна кислоти (16) та 2-ацетамідо-3-((7-хлорохінолін-4-іл)тіо)пропіонова кислота (27) – для протеїнкінази CK_2 із найменшою вільною енергією зв'язування за даними скоринг-функції та наявних водневих зв'язків із відповідними амінокислотними залишками, характерними для інгібіторів кінази. Дані сполуки як базові з достатньо високою долею вірогідності ($E = -8,38 - -9,47$ ккал/моль) можуть бути інгібіторами відповідних протеїнкіназ.

Аналізуючи конфігураційну природу сполук у даній області можна зазначити значну подібність у положенні, торсійних кутах та водневих зв'язках утворених між атомами функціональних груп сполук та амінокислотними залишками ензиму. Це свідчить про потенційну наявність фармакофорного центру у досліджуваних сполуках, який є досить специфічним стосовно обраної структури сайту рецептора CK_2 .

Таблиця 3.9 – Хімічна структура та дані інгібувальної активності похідних 7-хлорохінолін-4-тіола

Сполука	ID сполуки	Молекулярна структура	Молекуляр на маса	CLog P	CLogS	Активність, %
1	2	3	4	5	6	7
6	9078954		267,74	3,2	-4,5	82,73±1,15
27	9078958		324,79	2,0	-4,9	83,25±0,29
16	9078955		311,74	2,1	-4,3	84,45±0,38
	9079092		323,42	4,1	-6,1	76,22±0,88

Е зв'язування досліджуваних 7-хлоропохідних хіноліну з даним ензимом складає в основному від -9,0 ккал/моль до -12,0 ккал/моль. Середнє значення Е зв'язування для цих похідних хіноліну з даним ензимом складає біля -9,0 ккал/моль. У середньому відстань між двома ланцюгами у просторі сайту зв'язування становить близько 10 Å. Серед основних залишків амінокислот обох ланцюгів ферменту, основними, з якими дані сполуки утворюють водневі зв'язки, є VAL 116, ASN 118, ASP 175. Найбільшу кількість водневих зв'язків

утворюють останні два залишки. Отже, основним амінокислотним залишком, який визначає міцність зв'язування цього ферменту, є залишок валіну.

3.2.3 Експериментальні дослідження рістрегулюючої активності

Ріст і розвиток рослин визначається насамперед діяльністю меристем. Оскільки кінчики коренів першими стикаються з різними хімічними сполуками у ґрунті та воді, для визначення фітотоксичної дії рекомендується досліджувати вплив сполук різних концентрацій на кореневу систему.

Фітотоксичні дослідження властивостей похідних 7-R-4-тіозаміщених хіноліну та їх структурних аналогів на огірках сорту «Конкурент» (*Cucumis sativus* L.), показали, що в залежності від структури та їх концентрації спостерігався різний вплив на проростання насіння та ріст головних коренів (табл. 3.10).

Таблиця 3.10 – Вплив (хінолін-4-ілтіо)карбонових кислот на ріст головного кореня проростків *Cucumis sativus* L.

Шифр сполуки /препарат порівняння	Концентрація, мкг/мл				
	1,0	5,0	20,0	100,0	500,0
	Довжина головного кореня, % до контролю				
1	2	3	4	5	6
1	244,8±3,8*	71,9±2,8*	153,9±1,5*	39,5±2,6*	-99,0±0,7
2	218,5±4,0*	245,2±1,3*	52,9±2,6*	-44,4±4,8	-100±0
7	56,3±4,2*	43,5±4,9*	10,3±3,2*	-73,7±0,2	-97,2±2,4
9	12,0±1,5*	-32,2±4,0	8,4±4,45	-13,1±2,0	-100±0
10	-12,9±3,2	-40,2±4,4	-63,9±4,0	-50,2±2,2	-95,1±2,2
13	12,0±4,4*	62,1±4,8*	0,8±0,6	30,0±2,8*	-91,1±0,9

<i>Продовж. табл. 3.10</i>					
1	2	3	4	5	6
15	1,4±2,4	-6,0±1,0	-8,5±1,6	-54,2±3,5	-63,5±3,2
18	-10,7±3,0	9,4±0,7	-13,6±1,2	-33,2±0,7	-80,9±4,25
20	-48,0±3,6	-38,1±5,0	-52,7±3,0	-56,3±4,9	-86,3±1,8
21	-39,3±5,0	-53,3±3,5	-31,9±5,0	-50,6±3,0	-100±0
25	-13,7±0,5	-4,1±1,1	-27,5±2,9	-46,7±1,7	-79,5±1,3
26	-33,1±3,6	-31,7±3,7	-52,8±3,9	-12,3±3,1	-55,7±2,3
28	-13,1±1,5	-3,4±0,3	5,8±2,1	-45,1±2,6	-30,9±3,8
2-(2-(2-метилхінолін-4-іл)гідразоно)бутандіова кислота	42,2±1,2*	39,2±2,5*	5,5±1,4	18,8±1,9*	7,3±0,8
Гіберелін	33,5±2,4*	68,3±2,3*	60,7±1,1*	28,6±0,7*	32,1±2,8*

Примітка: * – показники, що достовірно відрізняються від контролю ($p<0,05$). Контроль (дистильована вода) прийнято за нуль.

Як видно з таблиці 3.10, всі досліджені сполуки за концентрації 500 мкг/мл мають цитотоксичну дію.

Таблиця 3.10 демонструє що досліджуванні сполуки (**1, 2, 13**) проявили значний вплив на рістрегуляторну активність огірків у порівнянні з контролем ($p<0,05$). На графіках (рис. 3.7-3.10) показана залежність вимірюваних показників (довжина гіпокотилля, довжина кореня, довжину зони росту бічних коренів і кількість бічних коренів) від концентрації конкретної сполуки. Контрольні показники (дистильована вода) приймаємо рівними нулю.

Сполука 2-((хінолін-4-іл)тіо)ацетатна кислота (**1**) стимулює ріст кореня при концентрації 1 мкг/мл та 20 мкг/мл, а починаючи з концентрації 300 мкг/мл дана речовина проявляє інгібіторний ефект (рис. 3.7).

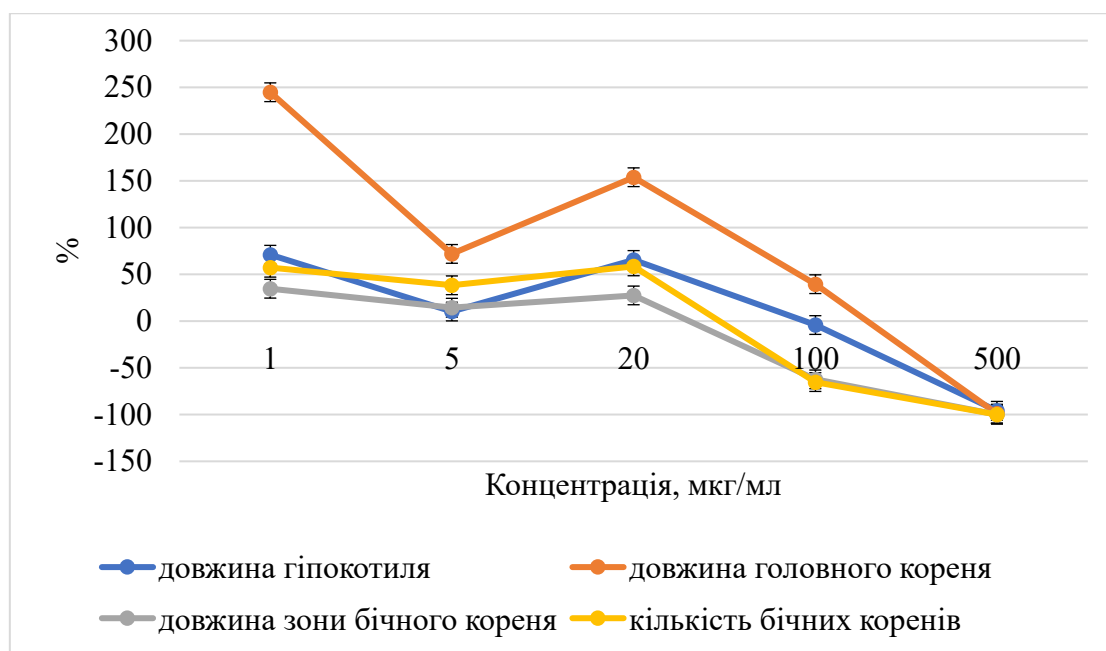


Рисунок 3.7 – Вплив сполуки (1) на поділ та ріст клітин паростків *Cucumis sativus* L.

При введенні молекули хлору у 7-е положення хінолінового циклу сполука (2) – (2-((7-хлорохінолін-4-іл)тіо)ацетатна кислота) (рис. 3.8) при концентрації 5 мкг/мл показники перевищують контроль на 50-250 %.

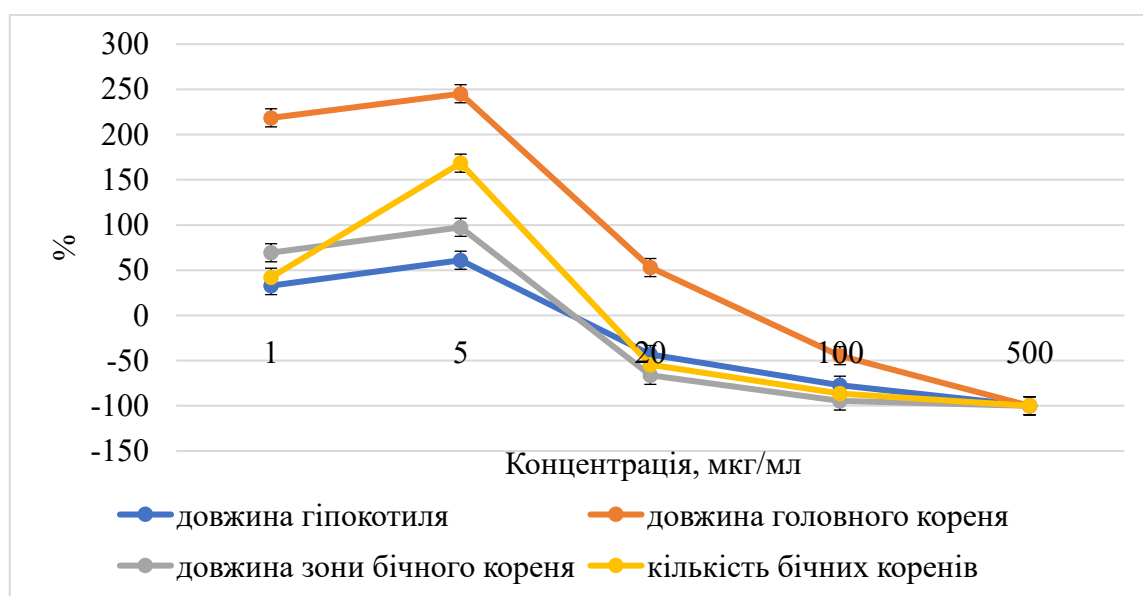


Рисунок 3.8 – Вплив сполуки (2) на поділ та ріст клітин паростків *Cucumis sativus* L.

Натрієва сіль 3-((7-хлорохінолін-4-іл)тіо)пропіонової кислоти сполука (13) перевищує показники контролю на 7-60 %, спостерігається найефективніший ріст головного кореня проростків на 30 % при концентрації 100 мкг/мл, у порівнянні з контрольною групою (рис. 3.9). Стимулювання росту гіпокотилу при цьому не спостерігається, цитотоксичний ефект проявляється при 500 мкг/мл.

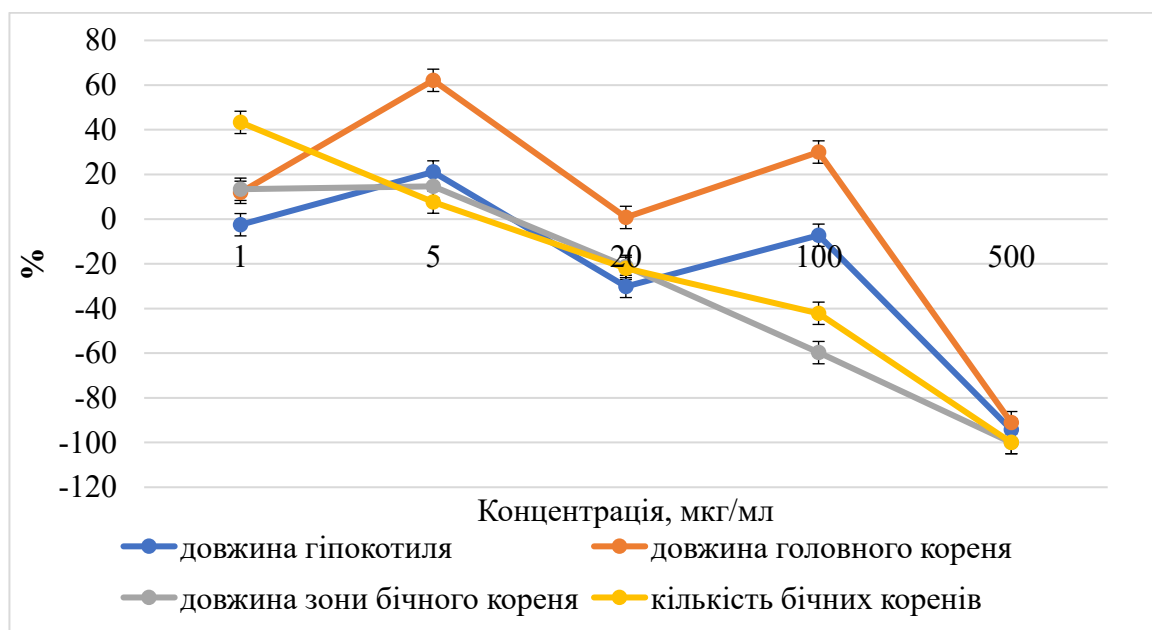


Рисунок 3.9 – Вплив сполуки (13) на поділ та ріст клітин паростків *Cucumis sativus* L.

Препарат порівняння 2-(2-(2-метилхінолін-4-іл)гідразоно)бутандіової кислоти (рис. 3.10) взагалі не демонструє цитотоксичного ефекту. У порівнянні з контролем, при концентрації 5 мкг/мл з'являється ефективний рістстимулюючий вплив на зону бічних коренів на 65 % та їх кількість на 33 %. А при концентрації 20 мкг/мл сполука 2-(2-(2-метилхінолін-4-іл)гідразоно)бутандіова кислота призводить до зменшення ефекту і результати прирівнюються до контролю. Максимально можливий прояв росту спостерігається при концентрації 20 мкг/мл, що на 90 % перевищує ефект у контрольній групі.

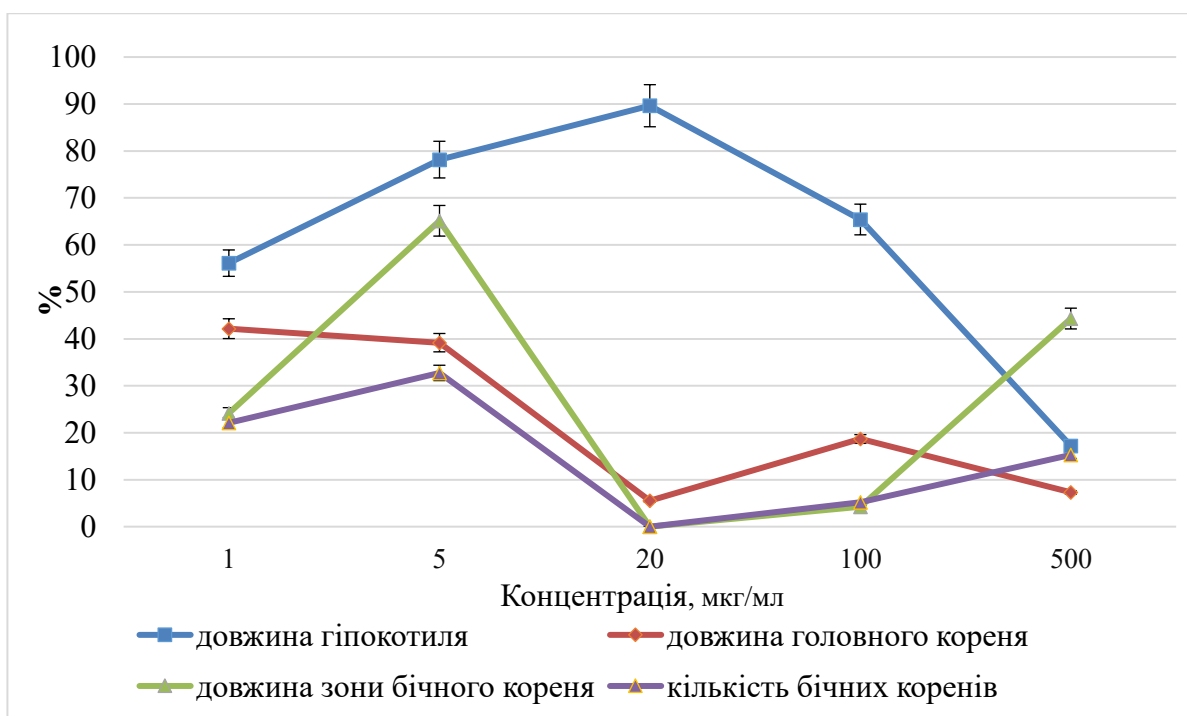


Рисунок 3.10 – Вплив 2-(2-(2-метилхінолін-4-іл)гідразоно)бутандіової кислоти на поділ та ріст клітин паростків *Cucumis sativus* L.

Регулятори росту рослин широко застосовуються у нашій країні. А для того, щоб успішно їх використовувати, в першу чергу, необхідно дослідити закономірності дії цих регуляторів росту рослин. Результативне застосування фітогормонів зумовлене їх видом і концентрацією препарату, видом рослини, фазою росту рослини, а також рівнем мінерального живлення.

За результатами експериментального вивчення найбільш цитотоксичними серед досліджуваних речовин виявились сполуки 3-((7-хлорохінолін-4-іл)тіо)пропіонова кислота (**10**), дигідрохлориди (хінолін-4-іл)цистеаміну (**20**) та 3-((7-хлорохінолін-4-іл)цистеаміну (**21**) при впливі на огірки сорту «Конкурент» (*Cucumis sativus* L.) при всіх концентраціях.

Доведено, що сполука 2-((хінолін-4-іл)тіо)ацетатна кислота (**1**) здійснює більш ефективний вплив, ніж препарати порівняння на довжину головного кореня при концентраціях від 1 до 100 мкг/мл. Сполука 2-((7-хлорохінолін-4-іл)тіо)ацетатна кислота (**2**) у порівнянні з фітогормоном Гіберелін [113] має кращу рістстимулюючу активність при концентраціях від 1 до 5 мкг/мл та при концентраціях від 1 до 20 мкг/мл ефективніше над Епіном [112] і

2-(2-(2-метилхінолін-4-іл)гідразоно)бутандіової кислоти за впливом на довжину головного кореня.

Вплив хлору в 7-му положенні хіноліну демонструє різні закономірності, залежно від структури у 4-му положенні хіноліну. Деякі похідні 7-R-4-заміщених хіноліну є ефективними регуляторами росту паростків *Cucumis sativus* L. з вираженою залежністю активності від структури.

Таким чином, похідні (хінолін-4-ілтїо)карбонових кислот виявляють фітотоксичну дію. Досліджувані сполуки можуть представляти інтерес для практичного використання у рослинництві, як регулятори росту сільськогосподарських рослин. Проведені дослідження показали, що ці сполуки виявили сильніший стимулюючий ріст на кореневу активність у порівнянні з Гібереліном [113] та Епіном [112] щодо рослин огірка (*Cucumis sativus* L.).

3.3 Дослідження гострої токсичності

Сучасні напрямки відбору перспективних сполук базуються на методах *in silico*, що надають широкі можливості створення достовірних моделей «структура - дія - токсичність». Визначення гострої токсичності синтезованих сполук було проведено у два етапи: комп'ютерне моделювання з урахуванням шляхів введення та експериментальне визначення порогу гострої токсичності та нешкідливості.

Для оптимізації синтезу та можливостей подальшого застосування синтезованих речовин як потенційних ФАР на основі програмних розробок проводять VS нових хімічних структур [159, 25].

Вважається, що ймовірність прояву токсичного ефекту нижче у сполук, які мають менше значення інтегральної суми атомних поляризацій молекули, включаючи атоми Гідрогену, більшу кількість атомів Оксигену та метильних груп, більшу ліпофільність, менший розмір молекули, менше значення

рефракції. Ці фактори пов'язані з транспортуванням сполук крізь мембрани клітин [160]. Таким чином, варіюючи замісники в кислотах та/або основах, можливо керування ступенем їх іонізації, тобто кількістю іонізованих форм у розчинах. Це важливо для експресії БА, особливо через зміни у проникненні речовин через мембрани та за рахунок різноманітної взаємодії з мембранами нейтральних та іонізованих молекул. Похідні 7-хлорохінолін-4-тіола відповідають або за значеннями наближаються до відомого фільтру потенційних БАР – «правилу Ліпінськи» [161, 162].

Дослідження токсичності похідні (хінолін-4-ілтіо)карбонових кислот за допомогою програми GUSAR (ФРН), показало, що вони малотоксичні. Прогнозувалось, що їх токсичність збільшується при введенні в 4-те положення гетероциклу залишку цистеаміну. На жаль, комп'ютерна програма TEST (США) не змогла оцінити токсичність деяких сполук і показало найбільшу токсичність для похідних, які містять в 4-му положенні хіноліну залишки тіооцтової та тіолактатної кислот (табл. 3.11).

Таблиця 3.11 – Токсичність похідних хіноліну *in silico*

Сполука	TEST		GUSAR			
	Oral rat LD ₅₀ - Log10 (mol/kg)	Oral rat LD ₅₀ mg/kg	В/о введення mg/kg	Внутрішньовенне введення mg/kg	Оральне введення mg/kg	Підшкірне введення mg/kg
1	2	3	4	5	6	7
1	2,41	852,90	476,5	259,0	976,4	1045,0
2	2,46	879,47	292,3	355,4	758,5	1079,0
3	2.62	522.18	476,5	259,0	976,4	1045,0
4	2,72	484,05	292,3	355,4	758,5	1079,0
5	-	-	385,4	217,3	589,0	742,4
6	3,25	149,38	312,8	271,1	308,4	1346,0
7	2,53	786,76	312,8	271,1	308,4	1346,0
8	-	-	542,6	118,5	235,1	1222,0
9	2,39	952,69	339,1	364,4	715,0	590,0

<i>Продовж. табл. 3.11</i>						
1	2	3	4	5	6	7
10	2,55	747,71	260,6	430,2	603,2	630,80
11	2.55	747.71	260,6	430,2	603,2	630,8
12	-	-	253,9	171,1	410,9	262,7
13	-	-	542,6	108,0	531,0	733,1
14	-	-	542,6	108,0	531,0	733,1
15	2,40	1110,12	329,9	415,9	866,0	394,2
16	2,59	802,42	175,3	443,2	901,3	1125,0
17	-	-	645,4	60,85	228,2	242,6
18	-	-	331,7	73,98	498,0	454,5
19	2.79	363.09	309,8	198,6	479,1	587,7
20	-	-	240,8	94,02	1490,0	853,6
21	-	-	309,5	127,1	750,5	2121,0
22	2,34	1145,01	1271,0	512,1	2905,0	1027,0
23	2,33	1332,03	610,9	486,5	929,9	1583,0
24	-	-	584,3	132,5	154,5	291,9
25	-	-	506,8	145,0	712,9	1245,0
26	2.12	2211.61	1425,0	509,5	5383,0	2061,0
27	2.46	1119.31	763,2	747,0	4302,0	2834,0
28	2.46	1119.31	763,2	747,0	4302,0	2834,0
29	-	-	545,1	390,7	987,4	2392,0

За результатами позаекспериментального вивчення токсичності ПХ за допомогою моделей GUSAR, TEST та на експериментальних моделях встановлено, що ці сполуки можна віднести до малотоксичних речовин. Аналіз, проведений у програмному забезпеченні DMax Chemistry Assistant, підтвердив залежність гострої токсичності сполук від наявності замісників у 7-му положенні хіноліну, зокрема галогену, а також від довжини карбонового ланцюга й ступеню насиченості циклу [160].

При внутрішньовенному введенні прогнозована токсичність досліджених сполук знаходиться в межах 271,1-747,0 мг/кг, а при в/о та пероральному шляхах введення діапазон значень поступово зменшується відповідно до 175,3-763,2 мг/кг та 308,4- 4302,0 мг/кг.

Результати експериментального дослідження гострої токсичності похідних 7-хлорохінолін-4-тіолу, які наведено у таблиці 3.12, свідчать, що ЛД₅₀ вивчених сполук знаходиться у межах 283-873 мг/кг, а для сполуки (29), що у складі містить залишок відомого препарату АЦЦ, понад 1200 мг/кг.

Таблиця 3.12 – Гостра токсичність (LD₅₀, мг/кг) 7-хлоро-4-тіопохідних хіноліну за результатами комп'ютерного моделювання та експериментального дослідження

Сполука	В/о (GUSAR)	Внутрішньовенний шлях введення, (GUSAR)	Оральний шлях введення		Експериментальна токсичність
			GUSAR	TEST	
2	292.3	355.4	758.5	484.1	283.0±23
6	312.8	271.1	308.4	149.4	624.0±83
10	260.6	430.2	603.2	747.7	466.0±68
16	175.3	443.2	901.3	802.4	386.0±52
27	610.9	486.5	929.9	1332.0	873.0±170
29	763.2	747.0	4302.0	1119.3	>1200

Встановлено, що через 20-30 хв після введення 7-хлоро-4-тіопохідних хіноліну рухова активність тварин дещо знижувалася. Це можна пояснити досить токсичною дією цих речовин та їх потенційною нейротропною активністю, характерною для ПХ [25, 162]. Гостра токсичність похідних 7-хлорохінолін-4-тіола знаходиться, в основному, в інтервалі 200-800 мг/кг, що дозволяє віднести їх до малотоксичних за класифікацією Сидорова [163]. Уведення сірковмісного амінокислотного залишку (цистеїну) до структури молекул сприяє зменшенню токсичного впливу ксенобіотиків сполуки (27, 29). За результатами прогнозу подовження карбонового ланцюгу в молекулі призводить до підвищення токсичного впливу, що було експериментально

підтверджено сполуками (6, 10). Даний ефект, ймовірно пов'язаний зі зменшенням негативного заряду на атомі Нітрогену та позитивного заряду на Сульфурі порівняно з аналогічними структурами [160].

3.4 Оцінка токсичності похідних хіноліну на сперматозоїди чоловіків

Важливим показником токсичної дії сполук є загальна кількість сперматозоїдів з підвищеною рухливістю, величина якої пропорційна величині токсичної дії речовини [119]. Для проведення дослідження був використаний нативний матеріал – еякулят фертильних чоловіків (нормозооспермія), результати, представлені в додатку Б. Найбільшу токсичну дію на цій моделі показали сполуки похідні цистеаміну (дигідрохлориди 2-((хінолін-4-іл)тіо)цистеаміну (20) та 2-((7-хлорохінолін-4-іл)тіо)цистеаміну (21)), які знижують цей показник на 85-90% порівняно з інтактом (рис. 3.11). 4-Тіохіноліни, які містять залишок ацетатної кислоти сполуки (2, 5) і/або атом хлору в 7-му положенні хіноліну сполуки (2 та 5, 18) проявляють помірну токсичність, і зменшують показник прогресивної рухливості на 12-20%. Ряд сполук навпаки збільшує показник прогресивної рухливості, що означає, що вони нетоксичні. Так, сполуки (15) та (17) (2-((хінолін-4-іл)тіо)сукцинатна кислота та її динатрієва сіль) на 25-33 % збільшують показник прогресивної рухливості сперматозоїдів порівняно з інтактом і конкурують з референс-речовинами АК та АЦЦ.

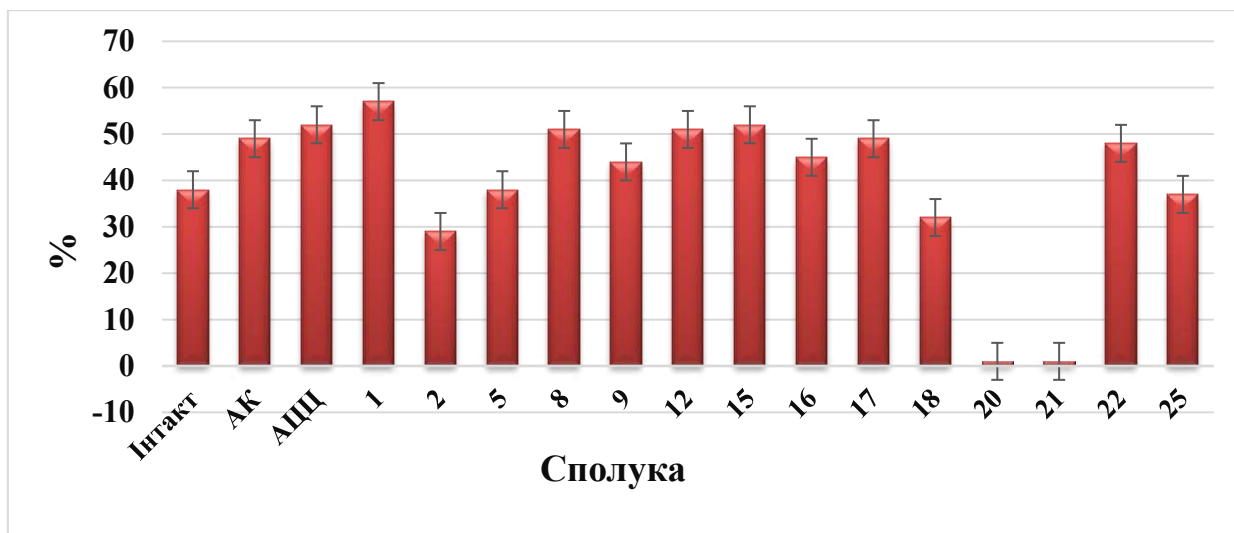


Рисунок 3.11 – Рухливість прогресивна сперматозоїдів при введенні похідних 7-R-4-тіохіноліну *in vitro*

Отже, вплив Хлору в 7-му положенні суттєво не впливало на зміну токсичності сполук даного ряду, а більше значення для прояву токсичності мала природа замісника в 4-му положенні гетероциклу.

Таким чином, прогнозована та експериментально визначена токсичність похідних (7-хлорохінолін-4-ілтіо)карбонових кислот корелює з фізико-хімічними властивостями, які обумовлюють біодоступність. Той факт, що у своїй більшості сполуки належать до малотоксичних речовин, є цікавим для їх практичного використання, оскільки значний рівень токсичності деяких лікарських та ветеринарних препаратів обмежує спектр їх подальшого впровадження в практику.

3.5 Вивчення антиоксидантної активності

Біологічний антиоксидант був визначений як будь-яка речовина, яка присутня в низьких концентраціях порівняно з окислюваним субстратом і значно затримує або запобігає окисленню цього субстрату [164]. Ідеальний антиоксидант повинен легко засвоюватися організмом і повинен запобігати або гальмувати утворення вільних радикалів або хелатувати окисно-відновні

метали на фізіологічно відповідних рівнях. Він повинен працювати у водному та/або мембранному доменах і позитивно впливати на експресію генів [165]. Клітинний окисно-відновний гомеостаз ретельно підтримується складною ендогенною системою антиоксидантного захисту, яка включає ендогенні антиоксидантні ферменти, такі як СОД, каталаза, глутатіонпероксидаза, глутатіон, білки та низькомолекулярні поглиначі, як сечова кислота, коензим і ліпоєва кислота. Антиоксидантний захист людини є складним і повинен мінімізувати та водночас дозволяючи АФК відігравати корисну роль у виконанні клітинної сигналізації та регуляції окисно-відновного процесу. [166]. Антиоксидантна активність спостерігалася *in vitro* що була пов'язана із запобіганням мітохондріальній дисфункції [167], інсулінорезистентності [168], ендотеліальній дисфункції [169] та метаболічному синдрому [170]. Щоб проявити свої біологічні властивості, фенольні сполуки повинні всмоктуватися в шлунково-кишковому тракті. Отже, вплив фенольних сполук на здоров'я значною мірою визначається їх біодоступністю [171].

3.5.1 Дослідження АРА S-заміщених 7-хлорохінолін-4-тіола *in vitro*

У процесі нормального функціонування організму більшість молекулярного кисню каталізується цитохромоксидазою і перетворюється на дві молекули води. Але водночас можливий інший шлях, у результаті якого утворюється радикал, має неспарений електрон – супероксид-аніон кисню: O^{2-} .

Відомо, що супероксидний радикал не має високої реакційної здатності, крім того, існує фермент СОД, здатна перетворювати його на пероксид. Однак можливий збій у цій системі як збільшення кількості радикалів або недостатності захисної системи клітини. Внаслідок цього посилюється явище оксидативного стресу. Захист клітин спирається на антиоксидантну систему, що містить кілька компонентів – власні антиоксиданти клітини та ферменти.

Цільове дослідження БАР з АОА включає детальне вивчення дії експериментальних моделей ініціювання ВРО. В основному це пов'язано з активацією вільнорадикального окиснення є провідною ланкою багатьох захворювань, які розрізняються між собою за етіопатогенетичними чинниками, і, тим самим, за механізмом ініціювання ВР. Вільні радикали є реакційноздатними хімічними речовинами з неспареним електроном на зовнішній орбіті [172]. Активні форми кисню (АФК) містять як вільнорадикальні, так і невольнорадикальні молекули кисню, такі як перекис водню (H_2O_2), супероксид ($\text{O}_2^{\cdot-}$), синглетний кисень ($1/2 \text{O}_2$) і гідроксильний радикал ($\cdot\text{OH}$). Більшість досліджених сполук було відібрано у результаті VS для подальших експериментальних випробувань.

Досліджені похідні 7-хлоро-4-тіохіноліну у більшості випадків виявили помірну АРА в експерименті, що поступається референс-антиоксиданту АЦЦ. Найбільш активними сполуками є ((хінолін-4-іл)тіо)карбонові кислоти із залишками пропіонової кислоти в 4-му положенні (рис. 3.12, додаток В).

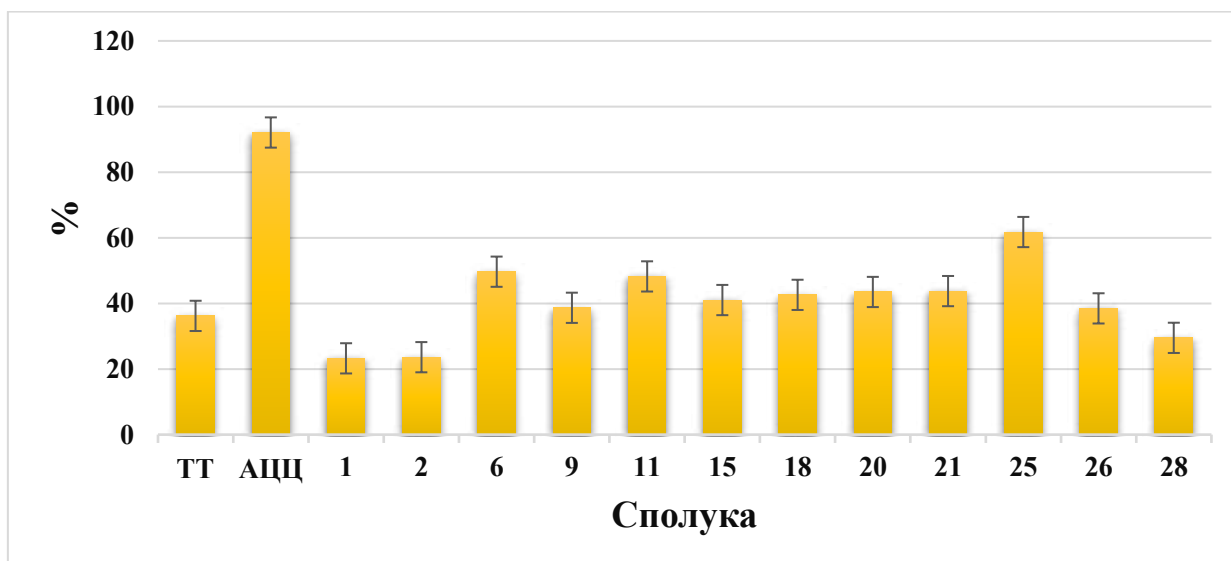


Рисунок 3.12 – Антирадикальна активність 4-тіопохідних хіноліну

Так, сполуки 2-((7-хлорохінолін-4-іл)тіо)пропіонова кислота (**6**), гідрохлорид 3-((7-хлорохінолін-4-іл)тіо)пропіонової кислоти (**11**) та натрієва сіль 2-аміно-3-((7-хлорохінолін-4-іл)тіо)пропіонової кислоти (**25**) були найбільш перспективними та мали АОА вище за препарат порівняння ТТ на

27 %, 26% та 41 % відповідно. Серед інших сполук заслуговують на увагу похідні цистeamіну (20, 21), які в умовах експерименту демонструють виражений АО ефект, що знаходиться на рівні препарату порівняння ТТ, але їх дія поступається АOA АЦЦ.

3.5.2 Оцінка захисту сперматозоїдів чоловіків від H_2O_2 -індукованого окислювального стресу *in vitro*

Оксидативний стрес (ОС) — це стан, який відображає дисбаланс між системним проявом АФК і здатністю біологічної системи легко детоксикувати (антиоксидантний захист) реактивні проміжні продукти або відновлювати отримане ушкодження» [173, 174]. У здоровому організмі прооксиданти та антиоксиданти залишаються в рівновазі. Сім'яники оснащені антиоксидантними захисними механізмами та, ймовірно, нейтралізують АФК, тим самим захищаючи гонадні клітини та зрілі сперматозоїди від окислювального пошкодження [175]. Однак за патологічних умов неконтрольоване вироблення АФК перевищує антиоксидантну здатність сім'яної плазми, що призводить до ОС [176].

Швидкість сперматозоїдів було досліджено *in vitro* із використанням 3 %-го H_2O_2 , з метою вивчення впливу ОС, який створювали в клітинах АФК. Для захисту від ОС, викликаного перекисом водню, було використано 4-тіохіноліни та препарати порівняння, що володіють АО властивостями (АК та АЦЦ), що використовуються для захисту клітин від ОС. Дослідження засноване на оцінці захисту сперматозоїдів чоловіків від H_2O_2 -індукованого ОС *in vitro* за допомогою 4-тіопохідних хіноліну. Роботи в цьому напрямку серед даного класу сполук невідомі.

Результати, представлені в графіку та таблиці (рис. 3.13, додаток Г) показують, що досліджені сполуки виявляють захисну дію щодо сперматозоїдів чоловіків. За показником середньої швидкості (А+В) рухомих сперматозоїдів сполуки (16, 20, 21, 25), що мають в структурі молекули

залишок сукцинатної кислоти, цистеаміну або цистеїну, знаходилися на рівні препаратів порівняння. А за показником середньої швидкості сполуки 2-((7-хлорхінолін-4-іл)тіо)сукцинатна кислота (**16**) та дигідрохлорид 2-((хінолін-4-іл)тіо)цистеаміну (**20**) перевищували препарат порівняння АЦЦ на 8-10 % і знаходилися на рівні дії АК (рис. 3.13). Представлені дані корелюють з результатами комп'ютерного прогнозу та вивченням АРА.

Ці результати демонструють, що похідні 4-тіохіноліну є перспективними при захисті сперматозоїдів чоловіків в умовах ОС і потребують подальших поглиблених досліджень АО захисних механізмів.

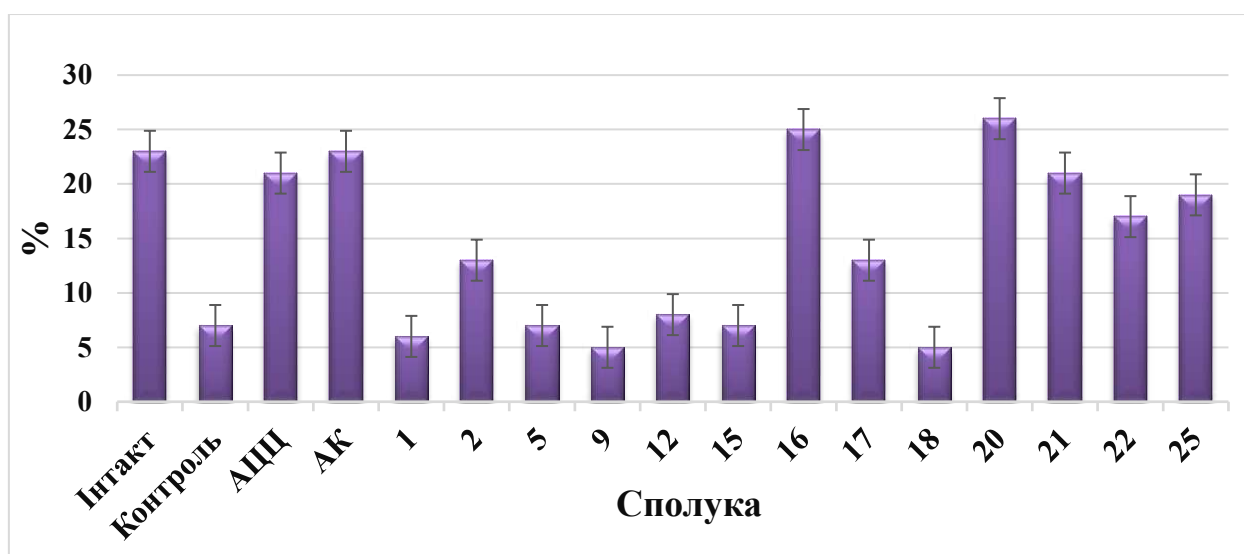


Рисунок 3.13 – Середня швидкість рухомих сперматозоїдів (А+В) при введенні похідних 7-*R*-4-тіохіноліну під час H₂O₂-індукованого оксидативного стресу *in vitro*

Серед синтезованих ПХ сполуки (**16**, **20**, **21**, **25**) показали високу захисну дію щодо сперматозоїдів чоловіків умовах H₂O₂-індукованого ОС. Це похідні, які в 4-му положенні мають залишок етан аміну, сукцинатної кислоти або цистеїну. Ці дані корелюють з результатами комп'ютерного прогнозу та вивченням АРА.

Наші результати демонструють, що ряд ((хінолін-4-іл)тіо)карбонових кислот є багатообіцяючі при захисті сперматозоїдів чоловіків в умовах ОС і потребують поглибленого дослідження АО захисних механізмів.

3.6 Дослідження гіпоглікемічної активності

Відомо позитивний вплив похідних хінолін-4-тіолу на метаболізм, функції печінки й протекторну дію цих БАР на гепатоцити [25]. Однією з основних функцій печінки у вуглеводневому обміні полягає в забезпеченні сталості концентрації глюкози в крові. Це досягається за рахунок регуляції між синтезом і розпадом глікогену. Синтез глікогену в печінці, його регуляція аналогічні тим процесам, що протікають в інших органах та тканинах. Цей процес забезпечує тимчасовий резерв вуглеводів, необхідний для підтримки концентрації глюкози в крові у тих випадках, коли її вміст значно зменшується. Вплив 7-хлоро-4-тіопохідних хіноліну на рівень глюкози в крові щурів наведено у табл. 3.13.

Таблиця 3.13 – Динаміка вмісту глюкози в крові щурів при введенні похідних 7-хлорохінолін-4-тіола у порівнянні з базовим рівнем

Сполука	Доза мг/кг	Вміст глюкози в крові, ммоль/л			Відносно базового рівня	
		Базовий рівень	Через 60 хв	Через 120 хв	Різниця, %	P
6	12	5,55±0,6	5,44±0,5	5,52±0,2	-0,4	>0,05
10	19	5,70±0,4	6,24±0,4	6,82±0,5	+19,6	≤0,05
13	14	5,30±0,3	4,60±0,3	4,34±0,6	-18,1	≤0,05
29	19	6,58±0,3	6,24±0,4	6,13±0,3	-6,8	>0,05

Як свідчить аналіз даних таблиці 3.13, в усіх групах щурів контрольний рівень глюкози (до введення сполук) коливався у середньому від 5,30 ммоль/л до 6,58 ммоль/л. Високий рівень гіпоглікемічної активності при внутрішньошлунковому введенні виявляла сполука натрієвої солі 3-((7-хлорохінолін-4-ілтіо)пропіонової кислоти (**13**), яка достовірно знижувала рівень глюкози на 18,1% у порівнянні з контролем ($P \leq 0,05$).

Позитивні зміни гомеостазу глюкози викликали сполуки: натрієвої солі 3-((7-хлорохінолін-4-ілтіо)пропіонової кислоти (**13**) та 2-ацетамідо-3-((7-хлорхінолін-4-іл)тіо)пропіонової кислоти (**29**). Ми припускаємо, що вони як протектори, забезпечували цілісність клітин та підтримували їх енергетичний потенціал. Важливо, що гіпоглікемічна дія сполуки виявилась вже через 60 хвилин після її введення, що є перспективним при невідкладних станах та ускладненнях цукрового діабету.

3.7 Фагоцитарна активність

Відомо, що ПХ негативно впливають на стан імунної системи та найчастіше проявляють імунодепресивну активність. Прикладом цього впливу на системи організмів є препарат хлорохін, який є структурним прототипом для S-заміщених 7-хлорохінолін-4-тіола. Дослідники Ванг Р. та інші виявили активність хлорохіну проти нового вірусу SARS-CoV-2, препарат запобігає *in vitro* реплікації вірусу в клітинах Vero E6 в дозах 1,13 мкМ (EC50) та 6,90 мкМ (EC90). Хлорохін пригнічує проникнення SARS-CoV, який здійснює інгібуючу дію, змінюючи глікозилювання рецептора ACE2 і спайкового білка. Крім того, хлорохін опосередковано діє на COVID-19, зменшуючи вироблення прозапальних цитокінів і активуючи анти-SARS-CoV-2 CD8⁺ Т-клітини. Як результат, сьогодні хлорохін є найбільш широко використовуваною молекулою в усьому світі для лікування COVID-19 [177, 178].

Одним із проявів імунотропної дії є фагоцитоз. Фагоцитоз є одним із неспецифічних факторів системи захисту організму від проникнення чужорідних патогенів. Розвиток різних патологічних захворювань здебільшого залежить від стану фагоцитарної системи, тобто здатності фагоцитів поглинати і перетравлювати мікроорганізми. Фагоцитарна активність нейтрофілів, як й інших фагоцитуючих клітин, відіграє важливу роль протягом всього запального процесу аж до регенерації ушкодження в тканинах. Порушення фагоцитарної функції нейтрофілів може привести до

хронічного запалення, яке може перейти від гомеостазу до імунопатології, наприклад, шляхом підтримки алергічного або аутоімунного процесу за рахунок порушення фагоцитами здатності до руйнування та виведення імунних комплексів з організму. У процесі фагоцитозу клітини захоплюють та перетравлюють тверді частки. Фагоцитоз – один із видів ендоцитозу. У деяких клітинах він використовується для отримання корисних речовин, а для одноклітинних організмів подібний до харчування. У багатоклітинних організмів фагоцитоз виконує функцію видалення відходів та патогенів. Тому визначення показників фагоцитозу є важливим для комплексної оцінки та діагностики імунодефіцитних станів при рецидивуючих гнійно-запальних процесах, аутоімунних захворюваннях, алергіях, післяопераційних ускладненнях та ін. Найінформативнішими показниками для оцінки фагоцитарної активності вважають ФП та ФЧ [179-181].

Результати, представлені в додатку Д, демонструють, що досліджувані сполуки виявляли БА щодо фагоцитозу. Це підтверджує результати комп'ютерного прогнозу та досліджень фагоцитарної активності.

Серед похідних ((хінолін-4-іл)тіо)карбонової кислоти було оцінено вплив нових БАР на поглинальну функцію нейтрофілів периферичної крові, здатних до фагоцитозу *in vitro*, та виявлено, що негативний вплив на ФЧ та ФП мали сполуки – гідрохлориди 2-((7-хлорхінолін-4-іл)тіо)ацетатної кислоти (**4**) та 2-((7-хлорхінолін-4-іл)тіо)пропіонової кислоти (**7**) (рис. 3.14, 3.15).

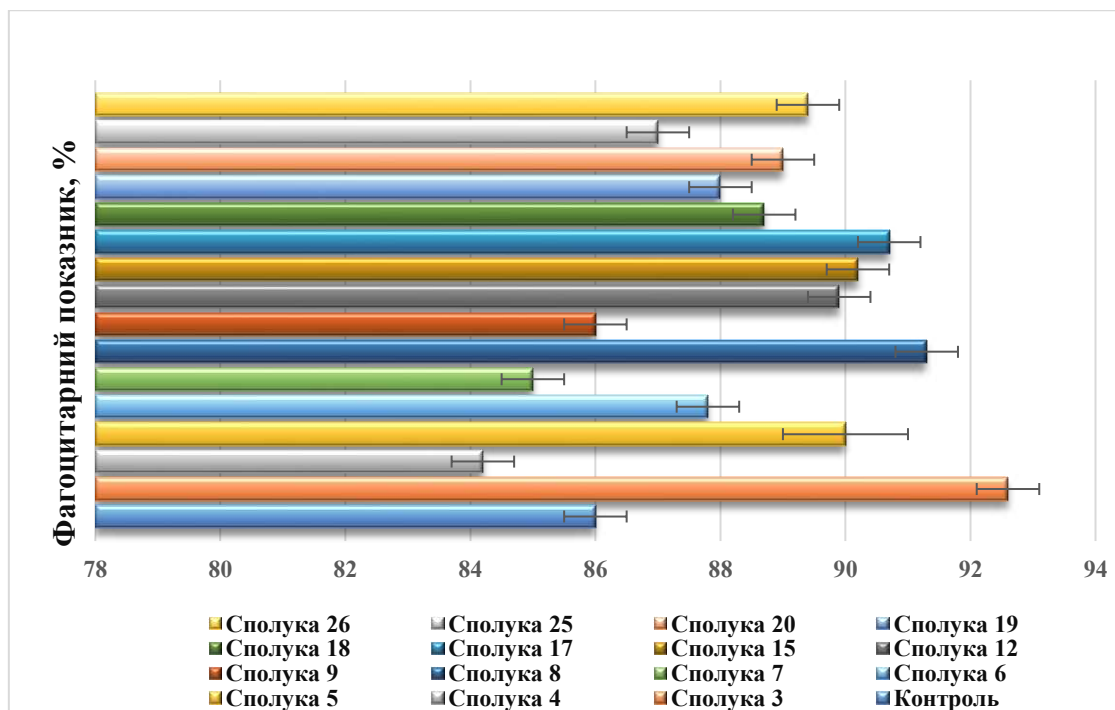


Рисунок 3.14 – Оцінка впливу похідних (хінолін-4-ілтгіо)карбонових кислот на фагоцитарний показник

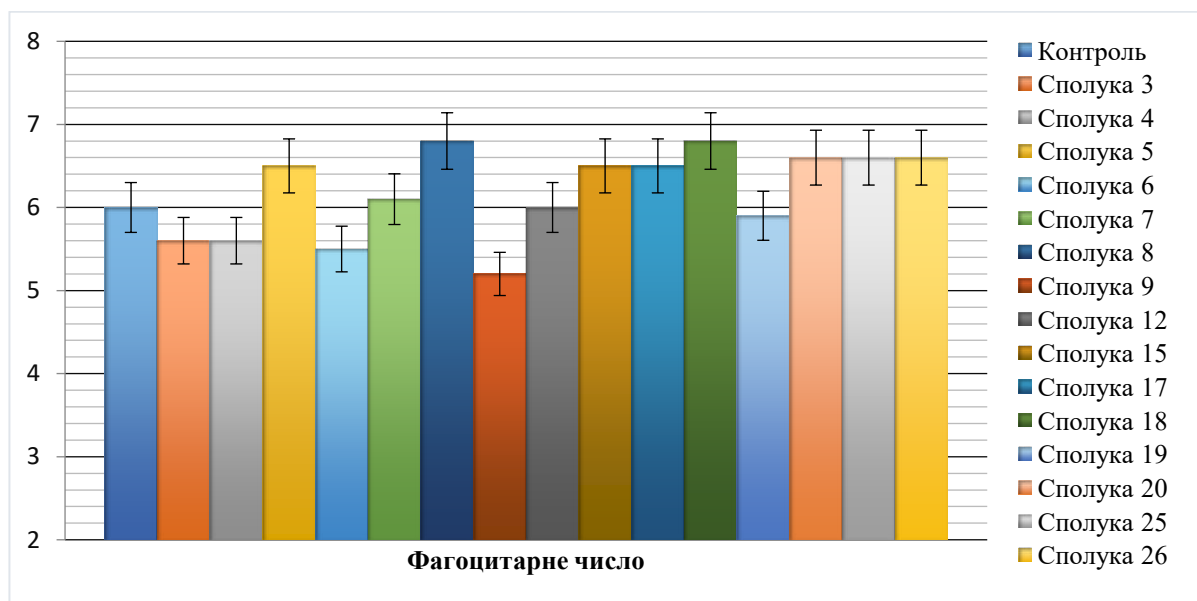
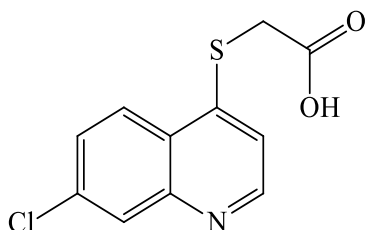


Рисунок 3.15 – Оцінка впливу похідних (хінолін-4-ілтгіо)карбонових кислот на фагоцитарне число

Більшість сполук хіноліну незначно впливало на фагоцитарну активність – підвищувало дію на 1-7 % порівняно з контролем.

Після проведених комплексних хемометричних та експериментальних досліджень БА S-заміщених 7-хлорохінолін-4-тіола запропоновано дві високоактивні сполуки (hit-compounds) – 2-((7-хлорохінолін-4-іл)тіо)ацетатна кислота (**2**) з вираженою рістстимулюючою активністю та 2-((7-хлорохінолін-4-іл)тіо)сукцинатна кислота (**16**) з вираженою цитопротекторною дією щодо захисту сперматозоїдів (рис. 3.16).

Сполука 2



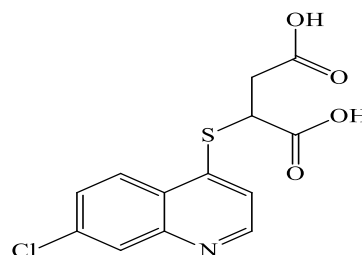
Mol. Wt: 253.7

Clog P: 2.73

Log D (pH 7,4): -0,88

Log S (pH 7,4): -0,37

Сполука 16



Mol. Wt: 311.74

Clog P: 2.09

Log D (pH 7,4): -3,49

Log S (pH 7,4): 0,00

Рисунок 3.16 – Структури активних сполук (hit-compounds)

За результатами роботи із вивчення біологічної активності похідних хіноліну опубліковано наступні роботи [131, 142, 186-199].

ВИСНОВКИ

Дисертаційна робота присвячена актуальній науковій та практичній проблемі цілеспрямованому пошуку, аналізу та дослідженню біорегуляторів серед S-заміщених 7-хлорохінолін-4-тіола. Знайдено нові високоактивні сполуки з вираженою рістстимулюючою активністю та цитопротекторною дією щодо захисту сперматозоїдів.

1. Розроблено комбінаторну бібліотеку та проведено хеометричні дослідження (PASS-прогноз, SAR та QSAR-аналіз) S-заміщених 7-хлорохінолін-4-тіола як потенційних біорегуляторів. Відібрано найбільш перспективні масиви сполук для подальших біологічних випробувань, експериментально досліджено близько 20 сполук даного ряду.

2. Побудовано SAR та QSAR-моделі токсичності для S-заміщених 7-хлорохінолін-4-тіола (гострої токсичності, антимікробної та протиракової активності), результати яких корелюють з експериментальними дослідженнями.

З'ясовано, що гостра токсичність похідних 7-хлорохінолін-4-тіолу знаходиться у діапазоні 200-800 мг/кг, та належать до малотоксичних речовин (IV клас токсичності).

3. Встановлено, що досліджені сполуки проявляють незначну протимікробну активність щодо досліджуваних штамів *E.coli* ATCC, *E. coli* CRBR та *E. coli* MDR.

4. Показано на основі молекулярного докінгу та експериментальних випробувань найбільш перспективні сполуки з найменшою вільною енергією зв'язування для протеїнкінази CK₂ за даними скоринг-функції для дизайну потенційних протиракових агентів. Встановлено, що найбільш перспективніше: пептидоміметики (похідні ((гетерил)тіо)карбонових кислот, похідні цистеїну, гібриди на базі хіноліну та інших гетероциклів. Базові сполуки в експерименті похідних 7-хлорохіноліну виявляють невисоку протипухлинну дію.

5. Доведено, що більшість досліджених похідних ((7-хлорохінолін-4-іл)тіо)карбонових кислот при високих концентраціях (100-500 мкг/мл) проявляли значну фітотоксичну дію. При концентраціях 1-20 мкг/мл вони показали значний рістрегуляторний вплив вище ніж регуляторів росту рослин порівняння (Гіберелін), а найбільшу активність виявила 2-(7-хлорохінолін-4-ілтіо)ацетатна кислота (на 50-250 % порівняно з контролем).

6. Розглянуто 4-S-похідні хіноліну як біорегулятори, що виявляють гіпоглікемічну активність. Найбільш перспективним серед досліджених речовин в умовах експерименту виявлено натрій 3-((7-хлорохінолін-4-іл)тіо)пропіонат, який знижує на 18 % базовий рівень глюкози.

7. Встановлено, що похідні 7-хлорохінолін-4-тіола на моделі аутоокиснення адреналіну виявили помірну АРА в експерименті, що поступається референс-антиоксиданту (Ацетилцистеїн). Досліджено в умовах H_2O_2 -індукованого ОС захисну дію похідних ((7-хлорохінолін-4-іл)тіо)карбонових кислот щодо сперматозоїдів чоловіків, оцінено основні показники фертильності сперми (швидкість, рух). Установлено, що 2-((7-хлорхінолін-4-іл)тіо)сукцинатна кислота має високу захисну дію щодо сперматозоїдів чоловіків умовах H_2O_2 -індукованого оксидативного стресу.

8. Проведено експериментальне дослідження *in vitro* фагоцитарної дії 4-S-похідних хіноліну та оцінено вплив нових БАР – похідних ((7-хлорохінолін-4-іл)тіо)карбонових кислот – на поглинальну функцію нейтрофілів периферичної крові, здатних до фагоцитозу. Як показали дослідження, більшість похідних хіноліну не впливають на фагоцитарну активність нейтрофілів.

9. Знайдено сполуки-лідери - 2-((7-хлорохінолін-4-іл)тіо)ацетатна кислота з вираженою рістстимулюючою активністю та 2-((7-хлорхінолін-4-іл)тіо)сукцинатна кислота з вираженою цитопротекторною дією щодо захисту сперматозоїдів.

СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

1. Коваленко, С. І., Кривошей, О. В., Воскобойнік, О. Ю., Берест, Г. Г., & Білий, А. К. (2014). Протималарійні лікарські засоби: хінін та його аналоги за фармакологічною дією.
2. Завгородній, М. П. (2004) Біологічна активність нових тіопохідних хіноліну. Автореф. дис ... канд. біол. наук. Запоріжжя, 18.
3. Teng, P., Li, C., Peng, Z., Marie, V. A., Nimmagadda, A., Su, M., ... & Cai, J. (2018). Facilely accessible quinoline derivatives as potent antibacterial agents. *Bioorganic & medicinal chemistry*, 26(12), 3573-3579.
4. Shang, X. F., Morris-Natschke, S. L., Liu, Y. Q., Guo, X., Xu, X. S., Goto, M., ... & Lee, K. H. (2018). Biologically active quinoline and quinazoline alkaloid's part I. *Medicinal research reviews*, 38(3), 775-828.
5. Омелянчик, Л. А. (1991). Синтез, свойства и биологическая активность N-и S-замещенных акридина, хинолина и пиридина: дис... доктора. фарм. наук.
6. Elghamry, I., & Al-Faiyz, Y. (2016). A simple one-pot synthesis of quinoline-4-carboxylic acids by the Pfitzinger reaction of isatin with enaminones in water. *Tetrahedron Letters*, 57(1), 110-112.
7. Castaing, M., Loiseau, A., & Dani, M. (2000). Thermal Dependence of Multidrug-resistant-modulator Efficiency: a Study in Anionic Liposomes. *Journal of pharmacy and pharmacology*, 52(10), 1171-1178.
8. Midassi, S., Bedoui, A., & Bensalah, N. (2020). Efficient degradation of chloroquine drug by electro-Fenton oxidation: Effects of operating conditions and degradation mechanism. *Chemosphere*, 260, 127558.
9. Oiry, J., Mialocq, P., Puy, J. Y., Fretier, P., Clayette, P., Dormont, D., & Imbach, J. L. (2001). NAC/MEA conjugate: A new potent antioxidant which increases the GSH level in various cell lines. *Bioorganic & medicinal chemistry letters*, 11(9), 1189-1191.

10. Бражко, О. А. (2005). Біологічно активні похідні хіноліну та акридину з азото- та сірковмісними функціональними групами. Дис.... д-ра біол. наук, Київ, 2(10).
11. Yadav, V., Reang, J., Sharma, V., Majeed, J., Sharma, P. C., Sharma, K., ... & Tonk, R. K. (2022). Quinoline-derivatives as privileged scaffolds for medicinal and pharmaceutical chemists: A comprehensive review. *Chemical Biology & Drug Design*, 100(3), 389-418.
12. Brazhko, A. A. (2009, October). About interaction of the 2-methyl (phenyl)-4-chloroquinolines with N (S)-binucleophils/AA Brazhko, MM Kornet, MP Zavgorodniy. In *Chemistry of Nitrogen Containing Heterocycles, CNCH-2009: Intern. Conf* (pp. 5-9).
13. Бражко, О. А., Корнет, М. М., Добродуб, І. В., Омелянчик, Л. О., & Завгородній, М. П. (2009). Антиоксидантна активність 4-тіопохідних хіноліну у дослідях in vitro. *Вісник ДоНУ, сер. А: Природничі науки*, (2), 294-298.
14. Lakshmi, V. M., Schut, H. A., & Zenser, T. V. (2005). 2-Nitrosoamino-3-methylimidazo [4, 5-f] quinoline activated by the inflammatory response forms nucleotide adducts. *Food and chemical toxicology*, 43(11), 1607-1617.
15. Корнет, М. М. (2007). Біологічна активність деяких S-(хінолін-4-іл) заміщених цистеїну. *Медична хімія*, 9(2), 65-69.
16. Omelyanchyk, L., Brazhko, O., Labenska, I., Zavgorodniy, M., & Petrusha, Y. (2018). Biological activity and physicochemical properties N-acid derivatives S-(2-methylquinolin-4-yl)-L-cysteine. *Zaporizhzhia National University, Zaporizhzhya*.
17. Генчева, В. І., Омелянчик, Л. О., Федоряк, Д. М., Бражко, О. А., & Завгородній, М. П. (2006). Вивчення біологічної дії деяких 4-8-похідних хіноліну. *Биополимеры и клетка*, 22(6), 475-479.
18. Semenov, V. E., Voloshina, A. D., Toroptzova, E. M., Kulik, N. V., Zobov, V. V., Giniyatullin, R. K., ... & Reznik, V. S. (2006). Antibacterial and antifungal activity of acyclic and macrocyclic uracil derivatives with quaternized nitrogen atoms in spacers. *European journal of medicinal chemistry*, 41(9), 1093-1101.

19. Бражко, Е. А. (2015). Биологическая активность диалкоксизамещенных (хинолин-4-илсульфанил) карбоновых кислот. *Вестник БГУ. Серия 2: Химия. Биология. География*, (3), 26-29.
20. Завгородній, М. П. (2009). Біологічна активність нових 4-тіопохідних хіноліну. *Акт. пит. біології, екології та хімії: Електрон. наук. вид*, 1(1), 86-97.
21. Лабенська, І. Б., Корнет, М. М., Бражко, О. А., & Омелянчик, Л. О. (2008). Молекулярний дизайн біорегуляторів серед S-(2-метилхінолін-4-іл) заміщених L-цистеїну.
22. Лабенська, І. Б. (2013). Прогноз біологічної активності сполук як основа для пошуку нових біорегуляторів в ряду N-ацильних похідних S-(2-метилхінолін-4-іл)-L-цистеїну. *Питання біоіндикації та екології*, (18, 2), 314-324.
23. Бражко, О. А., Завгородній, М. П., Генчева, В. І., & Омелянчик, Л. О. (2010). Біологічна активність S-заміщених 2-метил-4-меркапто-8-метоксихіноліну.
24. Romero Jesús A, Acosta María E, Gamboa Neira D, Mijares Michael R, De Sanctis, Juan B, Charris Jaime E, (2018). *Bioorganic and Medicinal Chemistry*, 26 (4), 815-823.
25. Brazhko, O. A., Zavgorodniy, M. P. (2018). Modern aspects of creating of drugs based QuS-program development. *LAP LAMBERT Academic Publishing*.
26. Cai, Z., Zhou, W., Sun, L., (2007). Synthesis and HMG CoA reductase inhibition of 4-thiophenyl quinolines as potential hypocholesterolemic agents. *Bioorg. Med. Chem.* 15, 7809–7829.
27. Yu, E., Mangunuru, H. P., Telang, N. S., Kong, C. J., Verghese, J., Gilliland III, S. E., ... & Gupton, B. F. (2018). High-yielding continuous-flow synthesis of antimalarial drug hydroxychloroquine. *Beilstein Journal of Organic Chemistry*, 14(1), 583-592.
28. Theoclitou, M.-E.; Robinson, L.A., (2002). Novel Facile Synthesis of 2, 2, 4 Substituted 1, 2-Dihydroquinolines via a Modified Skraup Reaction. *Tetrahedron Lett*, 43, 3907–3910.

29. Gladiali, S., Chelucci, G., Mudadu, M. S., Gastaut, M. A., & Thummel, R. P. (2001). Friedländer synthesis of chiral alkyl-substituted 1, 10-phenanthrolines. *The Journal of Organic Chemistry*, 66(2), 400-405.
30. Manohar, S., Tripathi, M., & S Rawat, D. (2014). 4-aminoquinoline based molecular hybrids as antimalarials: an overview. *Current topics in medicinal chemistry*, 14(14), 1706-1733.
31. Dade, J., Provot, O., Moskowitz, H., Mayrargue, J., & Prina, E. (2001). Synthesis of 2-substituted trifluoromethylquinolines for the evaluation of leishmanicidal activity. *Chemical and pharmaceutical bulletin*, 49(4), 480-483.
32. Afzal, O., Kumar, S., Haider, M. R., Ali, M. R., Kumar, R., Jaggi, M., & Bawa, S. (2015). A review on anticancer potential of bioactive heterocycle quinoline. *European journal of medicinal chemistry*, 97, 871-910.
33. World Health Organization, (2015). Guidelines for the Treatment of Malaria. World Health Organization; Geneva, Switzerland.
34. Bisacchi, G. S. (2015). Origins of the quinolone class of antibacterials: an expanded “discovery story” miniperspective. *Journal of medicinal chemistry*, 58(12), 4874-4882.
35. Hooper, D. C., & Wolfson, J. S. (1991). Fluoroquinolone antimicrobial agents. *New England Journal of Medicine*, 324(6), 384-394.
36. Aderibigbe, B. A., Neuse, E. W., Sadiku, E. R., Shina Ray, S., & Smith, P. J. (2014). Synthesis, characterization, and antiplasmodial activity of polymer-incorporated aminoquinolines. *Journal of Biomedical Materials Research Part A*, 102(6), 1941-1949.
37. Чумака, В.Т., (2007). Довідник лікарських засобів. Моріон, 2432.
38. Туркевич, М. М. (1973). Фармацевтична хімія. –Підручник. –2-е видання, перероблене і доповнене. К.: Вища шк.
39. Ben-Zvi, I., Kivity, S., Langevitz, P., & Shoenfeld, Y. (2012). Hydroxychloroquine: from malaria to autoimmunity. *Clinical reviews in allergy & immunology*, 42, 145-153.

40. Santos, V. S. V., Limongi, J. E., & Pereira, B. B. (2020). Association of low concentrations of pyriproxyfen and spinosad as an environment-friendly strategy to rationalize *Aedes aegypti* control programs. *Chemosphere*, 247, 125795.
41. De la Guardia, C., Stephens, D. E., Dang, H. T., Quijada, M., Larionov, O. V., & Lleonart, R. (2018). Antiviral activity of novel quinoline derivatives against dengue virus serotype 2. *Molecules*, 23(3), 672.
42. Devaux, C. A., Rolain, J. M., Colson, P., & Raoult, D. (2020). New insights on the antiviral effects of chloroquine against coronavirus: what to expect for COVID-19. *International journal of antimicrobial agents*, 55(5), 105938.
43. Kono, M., Tatsumi, K., Imai, A. M., Saito, K., Kuriyama, T., & Shirasawa, H. (2008). Inhibition of human coronavirus 229E infection in human epithelial lung cells (L132) by chloroquine: involvement of p38 MAPK and ERK. *Antiviral research*, 77(2), 150-152.
44. Рильський, О. Ф., Омелянчик, Л. О., Бражко, О. А., Коваленко, Д. Н., & Корнет, М. М. (2005). Дослідження біологічної активності деяких похідних хіноліну. *Вісник Запорізького національного університету: Збірник наукових статей. Біологічні науки.-Запоріжжя: Запорізький національний університет*, (1), 146-151.
45. Bispo, M. D. L., de Alcantara, C. C., de Moraes, M. O., do Ó Pessoa, C., Rodrigues, F. A., Kaiser, C. R., ... & de Souza, M. V. (2015). A new and potent class of quinoline derivatives against cancer. *Monatshefte für Chemie-Chemical Monthly*, 146, 2041-2052.
46. Mohamed, M. F. A., & Abuo-Rahma, G. E. A. (2020). Molecular targets and anticancer activity of quinoline-chalcone hybrids: literature review. *RSC advances*, 10(52), 31139–31155.
47. Aboelnaga, A., & EL-Sayed, T. H. (2018). Click synthesis of new 7-chloroquinoline derivatives by using ultrasound irradiation and evaluation of their biological activity. *Green Chemistry Letters and Reviews*, 11(3), 254-263.

48. White, J. F., Noinaj, N., Shibata, Y., Love, J., Kloss, B., Xu, F., ... & Grisshammer, R. (2012). Structure of the agonist-bound neurotensin receptor. *Nature*, 490(7421), 508-513.
49. Erguc, A., Altintop, M. D., Atli, O., Sever, B., Iscan, G., Gormus, G., & Ozdemir, A. (2018). Synthesis and biological evaluation of new quinoline-based thiazolyl hydrazone derivatives as potent antifungal and anticancer agents. *Letters in Drug Design & Discovery*, 15(2), 193-202.
50. Wolkenberg, S. E., Zhao, Z., Thut, C., Maxwell, J. W., McDonald, T. P., Kinose, F., ... & Hartman, G. D. (2011). Design, synthesis, and evaluation of novel 3, 6-diaryl-4-aminoalkoxyquinolines as selective agonists of somatostatin receptor subtype 2. *Journal of medicinal chemistry*, 54(7), 2351-2358.
51. Andreassen, Å., Møllersen, L., Vikse, R., Steffensen, I. L., Mikalsen, A., Paulsen, J. E., & Alexander, J. (2002). One dose of 2-amino-1-methyl-6-phenylimidazo [4, 5-b] pyridine (PhIP) or 2-amino-3-methylimidazo [4, 5-f] quinoline (IQ) induces tumours in Min/+ mice by truncation mutations or LOH in the Apc gene. *Mutation Research/Genetic Toxicology and Environmental Mutagenesis*, 517(1-2), 157-166.
52. George Boyle, R., & Travers, S. (2006). Hypoxia: targeting the tumour. *Anti-Cancer Agents in Medicinal Chemistry (Formerly Current Medicinal Chemistry-Anti-Cancer Agents)*, 6(4), 281-286.
53. Shi, A., Nguyen, T. A., Battina, S. K., Rana, S., Takemoto, D. J., Chiang, P. K., & Hua, D. H. (2008). Synthesis and anti-breast cancer activities of substituted quinolines. *Bioorganic & medicinal chemistry letters*, 18(11), 3364-3368.
54. Baird, J. K., & Rieckmann, K. H. (2003). Can primaquine therapy for vivax malaria be improved. *Trends in parasitology*, 19(3), 115-120.
55. Kevin Baird, J., Fryauff, D. J., & Hoffman, S. L. (2003). Primaquine for prevention of malaria in travelers. *Clinical Infectious Diseases*, 37(12), 1659-1667.
56. Ridley, R. G. (2002). Medical need, scientific opportunity and the drive for antimalarial drugs. *Nature*, 415(6872), 686-693.

57. Kumar, N., Singh, R., & Rawat, D. S. (2012). Tetraoxanes: synthetic and medicinal chemistry perspective. *Medicinal research reviews*, 32(3), 581-610.
58. Pretorius, S. I., Breytenbach, W. J., De Kock, C., Smith, P. J., & N'Da, D. D. (2013). Synthesis, characterization and antimalarial activity of quinoline–pyrimidine hybrids. *Bioorganic & medicinal chemistry*, 21(1), 269-277.
59. Kaur, H., Balzarini, J., de Kock, C., Smith, P. J., Chibale, K., & Singh, K. (2015). Synthesis, antiplasmodial activity and mechanistic studies of pyrimidine-5-carbonitrile and quinoline hybrids. *European Journal of Medicinal Chemistry*, 101, 52-62.
60. Guidetti, P., Luthi-Carter, R. E., Augood, S. J., & Schwarcz, R. (2004). Neostriatal and cortical quinolinate levels are increased in early grade Huntington's disease. *Neurobiology of disease*, 17(3), 455-461.
61. Beesetti, H., Tyagi, P., Medapi, B., Krishna, V. S., Sriram, D., Khanna, N., & Swaminathan, S. (2018). A quinoline compound inhibits the replication of dengue virus serotypes 1–4 in Vero cells. *Antiviral Therapy*, 23(5), 385-394.
62. Jain, S., Kumar, A., & Saini, D. (2018). Novel arylidene derivatives of quinoline based thiazolidinones: Synthesis, in vitro, in vivo and in silico study as antimalarials. *Experimental Parasitology*, 185, 107-114.
63. Romero, Jesús A.; Acosta, María E.; Gamboa, Neira D.; Mijares, Michael R.; De Sanctis, Juan B.; Charris, Jaime E., (2018). *Bioorganic and Medicinal Chemistry*; 26(4), 815-823.
64. Nava-Zuazo, C., Estrada-Soto, S., Guerrero-Álvarez, J., León-Rivera, I., Molina-Salinas, G. M., Said-Fernández, S., ... & Navarrete-Vazquez, G. (2010). Design, synthesis, and in vitro antiprotozoal, antimycobacterial activities of N-{2-[(7-chloroquinolin-4-yl) amino] ethyl} ureas. *Bioorganic & medicinal chemistry*, 18(17), 6398-6403.
65. Bhat, H. R., Gupta, S. K., & Singh, U. P. (2012). Discovery of potent, novel antibacterial hybrid conjugates from 4-aminoquinoline and 1, 3, 5-triazine: design, synthesis and antibacterial evaluation. *RSC advances*, 2(33), 12690-12695.

66. Zavhorodnii, M., Derevianko, N., Shkopynska, T., Kornet, M., & Brazhko, O. (2022). Influence of derivatives of 2-((6-r-quinolin-4-yl)thio)acetic acid on rhizogenesis of Paulownia clones . *Regulatory Mechanisms in Biosystems*, 13(3), 213-218.

67. Zavhorodnii, M. P., Derevianko, N. P., Shkopynska, T. Y., Kornet, M. M., & Brazhko, O. A. (2022). Influence of 3-((6-r-quinolin-4-yl) thio) propanoic acid derivatives on rhizogenesis of pink rose clones (rosa damascena mill.). *Journal of Chemistry & Technologies*, 30(4).

68. Natarajan Jayakumar K, Alumasa John N, Yearick Kimberly, Ekoue-Kovi Kekeli A, Casabianca Leah B, De Dios Angel C, Wolf Christian, Roepe Paul D., (2008) *Journal of Medicinal Chemistry*, 51(12), 3466 – 3479.

69. Leed, A., DuBay, K., Ursos, L. M., Sears, D., De Dios, A. C., & Roepe, P. D. (2002). Solution structures of antimalarial drug– heme complexes. *Biochemistry*, 41(32), 10245-10255.

70. Bagavan, A., Rahuman, A. A., Kaushik, N. K., & Sahal, D. (2011). In vitro antimalarial activity of medicinal plant extracts against Plasmodium falciparum. *Parasitology research*, 108, 15-22.

71. Marciniec Krzysztof, Latocha Małgorzata, Kurczab Rafał, Boryczka Stanisław, (2017). *Medicinal Chemistry Research*; 26(10), 2432 – 2442.

72. Velmurugan, J., & Ida, M. (2023, June). Computational Drug Discovery Using QSAR Modeling. In *Recent Trends in Computational Intelligence and Its Application: Proceedings of the 1st International Conference on Recent Trends in Information Technology and its Application (ICRTITA, 22)*, 438.

73. Hamzeh-Mivehroud, M., Sokouti, B., & Dastmalchi, S. (2017). An introduction to the basic concepts in QSAR-aided drug design. In *Artificial Intelligence: Concepts, Methodologies, Tools, and Applications*, 32-78.

74. Dearden, J. C. (2017). The history and development of quantitative structure-activity relationships (QSARs). In *Oncology: breakthroughs in research and practice*, 67-117.

75. Marvin Sketch 5.3.735, 2022, ChemAxon. <https://www.chemaxon.com> (accessed on 13 March 2022).
76. Brown, F. (2005). Editorial opinion: chemoinformatics-a ten-year update. *Current opinion in drug discovery & development*, 8(3), 298-302.
77. Ambure, P., Gajewicz-Skretna, A., Cordeiro, M. N. D., & Roy, K. (2019). New workflow for QSAR model development from small data sets: small dataset curator and small dataset modeler. Integration of data curation, exhaustive double cross-validation, and a set of optimal model selection techniques. *Journal of Chemical Information and Modeling*, 59(10), 4070-4076.
78. Golbraikh, A., & Tropsha, A. (2003). QSAR modeling using chirality descriptors derived from molecular topology. *Journal of chemical information and computer sciences*, 43(1), 144-154.
79. Kausar, S., & Falcao, A. O. (2018). An automated framework for QSAR model building. *Journal of cheminformatics*, 10(1), 1-23.
80. Келеберда, А. М. (2020). Програмна система QSAR моделювання для оцінки здатності блокування реплікації ВІЛ (Bachelor's thesis, КІІ ім. Ігоря Сікорського), 66.
81. Golbraikh, A., Wang, X. S., Zhu, H., & Tropsha, A. (2012). Predictive QSAR modeling: methods and applications in drug discovery and chemical risk assessment. *Handbook of computational chemistry*, 1309-1342.
82. Chagas, C. M., Moss, S., & Alisaraie, L. (2018). Drug metabolites and their effects on the development of adverse reactions: Revisiting Lipinski's Rule of Five. *International journal of pharmaceutics*, 549(1-2), 133-149.
83. Naumenko, K., Golovan, A., & Zagorodnya, S. (2020). Prediction of biological activity of triazoles derivatives. *Microbiological Journal/Mikrobiolohichni Zhurnal*, 82(1).
84. Богдан, А. М. (2019). Різновиди біологічної активності 7-хлоропохідних хіноліну. *Молода наука-2019*. XII університетська науково-практична конференція студентів, аспірантів і молодих вчених, (15-17 квітня 2019 року. м. Запоріжжя, Україна). 21-22.

85. Богдан, А. М. (2019). 7-хлорпохідні хіноліну та їх біологічна активність. *Сучасні проблеми хімії, XX міжнародна конференція студентів та аспірантів* (15–17 травня 2019. м. Київ, Україна) 97.

86. Богдан А. М. (2019). Біологічна активність 4-заміщених 7-хлорохінолінів. *Topical issues of the development of modern science*, (16-18 жовтня 2019 року. м. Софія, Болгарія). 283-289.

87. Богдан, А. М., Романенко, Я. І., Бражко, О. А. (2020). Актуальні дослідження біологічної активності похідних хіноліну хеометричними методами. *Сучасні проблеми біології, екології та хімії* (присвячена 90-річчю заснування ЗНУ, 16-17 жовтня 2020 р. Запоріжжя: ЗНУ, 2020) 156-157.

88. Бражко, О. А., Завгородній, М. П., Карпун, Є. О., Бражко, О. О., Романенко, Я. І., & Богдан, А. М (2019). Хеометричні методи дослідження біологічної активності похідних хіноліну. *ScienceRise*, (1), 36-42.

89. Богдан, А. М., Сільванович, О. О., Завгородній, М. П., Корнет, М. М., & Бражко, О. А. (2020). Біологічна активність 7-хлорозаміщених хіноліну (огляд літератури). *Природничий альманах (біологічні науки)*, (27), 16-28.

90. Наказ України, (2012). Про затвердження Порядку проведення науковими установами дослідів, експериментів на тваринах. *Міністерство освіти і науки України*. – 249. <https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/z0416-12#Text>.

91. Martynova, N. B., Filimonov, D. A., & Poroikov, V. V. (2000). Computer prediction of biological activity spectra for low-molecular peptides and peptidomimetics. *Russian Journal of Bioorganic Chemistry*, 26, 297-305.

92. Глориозова, Т. А., Филимонов, Д. А., Лагунин, А. А., & Поройков, В. В. (1998). Тестирование компьютерной системы предсказания спектра биологической активности PASS на выборке новых химических соединений. *Хим.-фарм. журнал*, 32(12), 33-39.

93. Бігдан, О. А. (2021). Аналіз залежності між прогнозованою біологічною активністю та хімічною структурою S-похідних 5-(5-бромфуран-

2-іл)-4R-1,2,4-тріазол-3-тіолів. *Актуальні питання фармацевтичної і медичної науки та практики*, 14(2), 167–172.

94. Колесніков, О. В., Черних, В. П., & Шемчук, Л. А. (2004). PASS–скринінг похідних піримідину. *Міжнародна наукова конференція “Актуальні питання фармацевтичної та медичної науки та практики”*. Запоріжжя, 192–199.

95. Єрємін, Г. О., Єрєміна, А. А., Ісаєв, С. Г., Ісаєв, С. Г., Єрємін, З. Г., Єрєміна, З. Г., ... & Шевелева, Н. Ю. (2014). Препаративні методи синтезу, Pass-прогноз та експериментальна фармакологічна активність нітрозаміщених 9-N-ариламіноакридинів. *Проблеми синтезу біологічно активних речовин та створення на їх основі лікарських субстанцій : матер. Укр. наук.-практ. конф., присвяч. 100-річчю з дня народження д-ра хім. наук, проф. Павла Олексійовича Петюніна*, 38.

96. Poroikov V.V. (2020). Computer-aided drug design: from discovery of novel pharmaceutical agents to systems pharmacology. *Biochemistry (Moscow), Supplement Series B: Biomedical Chemistry*, 14(3), 216–227.

97. Poroikov, V., & Filimonov, D. (2001). Computer-aided prediction of biological activity spectra. Application for finding and optimization of new leads. *Rational Approaches to Drug Design*, 403–407.

98. PASS: Prediction of Activity Spectra for Substances. <http://www.ibmh.msk.su/PASS> (accessed on 20 October 2022).

99. Goel, R. K., Singh, D., Lagunin, A., & Poroikov, V. (2011). PASS-assisted exploration of new therapeutic potential of natural products. *Medicinal Chemistry Research*, 20, 1509–1514.

100. Druzhilovskiy, D. S., Rudik, A. V., Filimonov, D. A., Lagunin, A. A., Gloriovova, T. A., & Poroikov, V. V. (2016). Online resources for the prediction of biological activity of organic compounds. *Russian Chemical Bulletin*, 65, 384–393.

101. Anzali, S., Barnickel, G., Cezanne, B., Krug, M., Filimonov, D., & Poroikov, V. (2001). Discriminating between drugs and nondrugs by prediction of

activity spectra for substances (PASS). *Journal of medicinal chemistry*, 44(15), 2432-2437.

102. Dembitsky, V. M., Gloriovova, T. A., & Poroikov, V. V. (2017). Pharmacological and predicted activities of natural azo compounds. *Natural products and bioprospecting*, 7, 151-169.

103. Darie, I. F., Praisler, M., & Gosav, S. (2022). Molecular descriptors-a mathematical approach to characterize psychedelic substances. *Analele Universității "Dunărea de Jos" din Galați. Fascicula II, Matematică, fizică, mecanică teoretică/Annals of the "Dunarea de Jos" University of Galati. Fascicle II, Mathematics, Physics, Theoretical Mechanics*, 45(1), 1-4.

104. Lagunin, A., Zakharov, A., Filimonov, D., & Poroikov, V. (2011). QSAR modelling of rat acute toxicity on the basis of PASS prediction. *Molecular informatics*, 30(2-3), 241-250.

105. Trush, M. M., Kovalishyn, V. V., Blagodatnyi, V. M., BroVareTS, V. S., Pilyo, S. G., Prokopenko, V. M., ... & Metelytsia, L. O. (2016). QSAR studies and antimicrobial potential of 1, 3-thiazolylphosphonium salts. *Ukrainian Biochemical Journal*, 88(4), 57-65.

106. OCHEM Introduction - OCHEM User's Manual - OCHEM Docs Available online: <http://docs.ochem.eu//display/MAN.html> (accessed on 2 February 2022).

107. Sushko, I., Novotarskyi, S., Körner, R., Pandey, A. K., Rupp, M., Teetz, W., ... & Tetko, I. V. (2011). Online chemical modeling environment (OCHEM): web platform for data storage, model development and publishing of chemical information. *Journal of computer-aided molecular design*, 25, 533-554.

108. Hastie, C. J., McLauchlan, H. J., & Cohen, P. (2006). Assay of protein kinases using radiolabeled ATP: a protocol. *Nature protocols*, 1(2), 968-971.

109. Åhman, J., Matuschek, E., & Kahlmeter, G. (2022). Evaluation of ten brands of pre-poured Mueller-Hinton agar plates for EUCAST disc diffusion testing. *Clinical Microbiology and Infection*, 28(11), 1499-e1.

110. Glanz S., (1998). Medico-biological statistics. Practice, 459.

111. Макрушин, М. М., Макрушина, Є. М., Петерсон, Н. В., & Мельников, М. М. (2006). Фізіологія рослин. *Вінниця: Нова Книга*.
112. Петруша, Ю. Ю., & Омелянчик, Л. О. (2013). Пошук ростостимуляторів сільськогосподарських культур серед піридинзаміщених меркаптокислот. *Біологічний вісник МДПУ ім. Б. Хмельницького*, (3), 125-134.
113. Корнет, М. М. (2014). Цитотоксична активність похідних S-(2-метилхінолін-4-іл) цистеаміну. *Питання біоіндикації та екології*, 19(2), 193-203.
114. Prozorovsky, V. B. (1998). Tabular Express Method of determining the average effective measures of influence on biological objects. *Toxicol rev*, 1, 28-32.
115. Stefanov, O. V. (2001). Pre-clinical research of drugs: methodical recommendations. *Kyiv: Avitsena*.
116. Gubskiy, Yu.I., Dunayev, V.V., Bulenichev, I.F. (2002). Methods for assessing the antioxidant activity of physiologically active spoluks in case of initiation of vitally radical processes in vitro: Methodical recommendations. *Kiev*. 26.
117. Kagan, V. E. (2018). *Lipid peroxidation in biomembranes*. CRC press.
118. Козопас, Н. М., Максимюк, Г. В., Лаповець, Л. Є., & Одноріг, Л. О. (2018). Метаболічний синдром та чоловіче безпліддя: сучасний погляд на проблему. *Вісник проблем біології і медицини*, 1(2 (144)), 26-29.
119. Супруненко, С. М., & Супруненко, С. Н. (2020). Основні аспекти залежності метаболічного синдрому та чоловічого безпліддя (огляд літератури).
120. de l'Europe, C. (1986). *European Convention for the protection of vertebrate animals used for experimental and other scientific purposes/Convention européenne sur la protection des animaux vertébrés utilisés à des fins expérimentales ou à d'autres fins scientifiques: [Strasbourg, 18. III. 1986]*. Conseil de l'Europe Section des publications.
121. Reznikov, O. G. (2003). General ethical principles of experiments on animals. *Endocrinology*, 8(1), 142-145.

122. Волощук, О.М. (2021) *Імунологія: навчально-методичний посібник*. Чернівці: Чернівецький національний університет.
123. Корнет, М. М. (2015). Анальгетична активність похідних S-(хінолін-4-іл)-L-цистеїну та їхніх структурних аналогів. *Вісник Запорізького національного університету. Біологічні науки*, (1), 174-183.
124. Spina D. (2007). Statistics in pharmacology. *British journal of pharmacology*, 152(3), 291–293.
125. Yan, F., Xia, S., Wang, Q., & Ma, P. (2012). Predicting toxicity of ionic liquids in acetylcholinesterase enzyme by the quantitative structure–activity relationship method using topological indexes. *Journal of Chemical & Engineering Data*, 57(8), 2252-2257.
126. Zhao, Y., Zhao, J., Huang, Y., Zhou, Q., Zhang, X., & Zhang, S. (2014). Toxicity of ionic liquids: database and prediction via quantitative structure–activity relationship method. *Journal of hazardous materials*, 278, 320-329.
127. Poroikov, V. V., Filimonov, D. A., Ihlenfeldt, W. D., Glorizova, T. A., Lagunin, A. A., Borodina, Y. V., ... & Nicklaus, M. C. (2003). PASS biological activity spectrum predictions in the enhanced open NCI database browser. *Journal of Chemical Information and Computer Sciences*, 43(1), 228-236.
128. Filimonov, D.A., Lagunin, A.A, Glorizova, T.A., Rudik, A.V., Druzhilovskii, D.S., Pogodin, P.V., Poroikov, V.V. (2014). Prediction of the Biological Activity Spectra of Organic Compounds Using the Pass Online Web Resource. *Chemistry of Heterocyclic Compounds* volume 50, 444–457.
129. Metelytsia, L., Hodyna, D., Dobrodub, I., Semenyuta, I., Zavhorodnii, M., Blagodatny, V., Brazhko, O. (2020). Design of (quinolin-4-ylthio)carboxylic acids as new Escherichia coli DNA gyrase B inhibitors: machine learning studies, molecular docking, synthesis and biological testing. *Computational Biology and Chemistry*. 85, 107224.
130. Brazhko, O.A., Zavgorodniy, M.P., Kornet, M.M., Lagron, A.V., Dobrodub, I.V., 2018 Synthesis and biological activity of derivatives (2-

methyl(phenyl)-6-r-quinolin-4-yl-sulphanyl)carboxylic acid. *Science Review* 7, 7, 8-10.

131. Богдан, А. М., Бражко, С. О., Лабенська, І. Б., & Бражко, О. А. (2019). Гостра токсичність та гіпоглікемічна активність 7-хлоро-4-тіозаміщених хіноліну. *Вісник Запорізького національного університету. Біологічні науки*, (1), 23-30.

132. Brazhko, O.A., Zavgorodniy, M. P., Dobrodub, I.V., Omelyanchik, L.O., Gencheva, V.I., Novosad, N.V., Brazhko, O.O., Stalemate. on utility model 60110 Ukraine, IPC (2011.01) C07D 215/18, 219/04, 221/00, №u201013975, Method of obtaining α - (heteryl- (thio)) - succinic acid; declared 23.11.2010; Publ. 10.06.2011 - Bull. No. 11, 10.

133. Brazhko, O.A., Kornet, M.M., M. P. Zavgorodniy, Pat. 97937 Ukraine, IPC C07D 215/36, C07D 219/04, C07D 221/06, C07D 221/16, C07D 319/14. No. 2011 11474; stated. 28.09.2011; published March 26, 2012 Bull No. 6, 10.

134. Worth, A.P.; Balls, M., (2002). Alternative(non-animal) methods for chemicals testing: currentstatus and future prospects (A Report Prepared by ECVAM and the ECVAM WG on Chemicals). *ATLA* 30, 1–125.

135. Desta, B., & Amare, G. (2021). Paclobutrazol as a plant growth regulator. *Chemical and Biological Technologies in Agriculture*, 8(1), 1-15.

136. Saniev, R. N., Vasin, A. V., Vasina, N. V., Prosandeev, A. N., & Makarova, E. S. (2020). Soybean production using growth stimulants. In *BIO Web of Conferences* , 17, 9. EDP Sciences.

137. Kozak, M.; Serafin-Andrzejewska, M. &; Władysław, &; Kotecki, A. &; Wondolowska-Grabowska, A. &; Lewandowska, S., (2019). Impact of Selected Growth Stimulants on the Yield and Quality of Common Wheat.

138. Brazhko, O. A., Zavgorodniy, M. P., Kornet, M. M., Lagron, A. V., & Dobrodub, I. V. (2018). Synthesis and biological activity of derivatives (2-methyl (phenyl)-6-r-quinolin-4-yl-sulphanyl) carboxylic acid. *Science Review*, 7(7), 8-10.

139. Vostrikova, T. V., Kalaev, V. N., Potapov, A. Y., Manakhelokhe, G. M., & Shikhaliev, K. S. (2021). Use of new compounds of the quinoline series as growth and yield stimulants of agricultural crop. *18(38)*, 123–136.

140. України, Н. Про затвердження Порядку проведення доклінічного вивчення лікарських засобів та експертизи матеріалів доклінічного вивчення лікарських засобів» від 14.12. 2009 № 944 [Електронний ресурс]. *Режим доступу: <http://zakon0.rada.gov.ua/laws/show/z0053-10>*.

141. Шелудченкова, А. С. Захист тварин в законодавстві України. *Укр. часопис міжнар. права: наук.-практ. журн.*—2013.—Спец. вип.: *Міжнародно-правові стандарти поводження з тваринами та їх захисту і практика України*, 57-59.

142. Богдан, А. М., Бражко, С. О., Лабенська, І. Б., & Бражко, О. А. (2019). Гостра токсичність та гіпоглікемічна активність 7-хлоро-4-тіозаміщених хіноліну. *Вісник Запорізького національного університету. Біологічні науки*, (1), 23-30.

143. Judson, R., Houck, K., Martin, M., Richard, A. M., Knudsen, T. B., Shah, I., ... & Thomas, R. S. (2016). Editor's highlight: analysis of the effects of cell stress and cytotoxicity on in vitro assay activity across a diverse chemical and assay space. *Toxicological Sciences*, *152(2)*, 323-339.

144. Li, W., Zhou, J., & Xu, Y. (2015). Study of the in vitro cytotoxicity testing of medical devices. *Biomedical reports*, *3(5)*, 617-620.

145. Andersson, D. I., & Hughes, D. (2010). Antibiotic resistance and its cost: is it possible to reverse resistance. *Nature Reviews Microbiology*, *8(4)*, 260-271.

146. Geddes-McAlister, J., & Shapiro, R. S. (2019). New pathogens, new tricks: emerging, drug-resistant fungal pathogens and future prospects for antifungal therapeutics. *Annals of the New York Academy of Sciences*, *1435(1)*, 57-78.

147. Palmblad, M., Vleugels, R., & Bergquist, J. (2023). Text mining and computational chemistry reveal trends in applications and applicability of capillary electrophoresis. *TrAC Trends in Analytical Chemistry*, 116946.

148. Selassie, C. D., & Verma, R. P. (2003). History of quantitative structure-activity relationships. *Burger's medicinal chemistry and drug discovery*, 1, 1-48.

149. Марієвський, В. Ф., Таран, В. В., Кролевецька, Н. М., Матошко, Г. В., & Жалко-Титаренко, В. П. (2008). Вивчення процесів формування стійкості мікроорганізмів до дезінфекційних засобів з різних груп хімічних сполук. *Профілактична*, 13.

150. Rashid, H., Xu, Y., Muhammad, Y., Wang, L., & Jiang, J. (2019). Research advances on anticancer activities of matrine and its derivatives: An updated overview. *European journal of medicinal chemistry*, 161, 205-238.

151. Counihan, J. L., Grossman, E. A., & Nomura, D. K. (2018). Cancer metabolism: current understanding and therapies. *Chemical reviews*, 118(14), 6893-6923.

152. Tarver, T. (2012). Cancer facts & figures 2012. American cancer society (ACS) Atlanta, GA: American Cancer Society, 66.

153. Shewach, D. S., & Kuchta, R. D. (2009). Introduction to cancer chemotherapeutics. *Chemical reviews*, 109(7), 2859-2861.

154. Shobeiri, N., Rashedi, M., Mosaffa, F., Zarghi, A., Ghandadi, M., Ghasemi, A., & Ghodsi, R. (2016). Synthesis and biological evaluation of quinoline analogues of flavones as potential anticancer agents and tubulin polymerization inhibitors. *European journal of medicinal chemistry*, 114, 14-23.

155. Li, W., Shuai, W., Sun, H., Xu, F., Bi, Y., Xu, J., ... & Xu, S. (2019). Design, synthesis and biological evaluation of quinoline-indole derivatives as anti-tubulin agents targeting the colchicine binding site. *European Journal of Medicinal Chemistry*, 163, 428-442.

156. Pérez-Melero, C., Maya, A. B., del Rey, B., Peláez, R., Caballero, E., & Medarde, M. (2004). A new family of quinoline and quinoxaline analogues of combretastatins. *Bioorganic & medicinal chemistry letters*, 14(14), 3771-3774.

157. Aoyama, A., Katayama, R., Oh-Hara, T., Sato, S., Okuno, Y., & Fujita, N. (2014). Tivantinib (ARQ 197) exhibits antitumor activity by directly interacting

with tubulin and overcomes ABC transporter-mediated drug resistance. *Molecular cancer therapeutics*, 13(12), 2978-2990.

158. Brazhko, O. A., & Zavgorodniy, M. P. (2018). Modern aspects of creating of drugs based QuS-program development. *LAP LAMBERT Academic Publishing*.

159. Zakharov, A. V., Lagunin, A. A., Filimonov, D. A., & Poroikov, V. V. (2012). Quantitative prediction of antitarget interaction profiles for chemical compounds. *Chemical Research in Toxicology*, 25(11), 2378-2385.

160. Brazhko, A., Zavgorodniy, M., Karpun, E., Brazhko, E., Romanenko, Y., & Bogdan, A. (2019). Хемометричні методи дослідження біологічної активності похідних хіноліну. *ScienceRise*, (1), 36-42.

161. Brazhko, O. A., Zavgorodniy, M. P., Kornet, M. M., Lagron, A. V., & Dobrodub, I. V. (2018). Synthesis and biological activity of derivatives (2-methyl (phenyl)-6-r-quinolin-4-yl-sulphanyl) carboxylic acid. *Science Review*, 7(7), 8-10.

162. Omelyanchyk, L., Brazhko, O., Labenska, I., Zavgorodniy, M., & Petrusha, Y. (2018). Biological activity and physicochemical properties N-acid derivatives S-(2-methylquinolin-4-yl)-L-cysteine. *Zaporizhzhia National University, Zaporizhzhya*.

163. Sidorov, K. K. (1973). On the classification of toxicity of poisons in parenteral routes of administration. *Toxicology of new industrial chemicals*, 13, 47-51.

164. Halliwell, B., & Gutteridge, J. M. (2015). *Free radicals in biology and medicine*. Oxford university press, USA.

165. Rahman, K. (2007). Studies on free radicals, antioxidants, and co-factors. *Clinical interventions in aging*, 2(2), 219-236.

166. Halliwell, B. (2011). Free radicals and antioxidants—quovadis. *Trends in pharmacological sciences*, 32(3), 125-130.

167. Rebollo-Hernanz, M., Aguilera, Y., Martin-Cabrejas, M. A., & Gonzalez de Mejia, E. (2022). Phytochemicals from the cocoa shell modulate mitochondrial

function, lipid and glucose metabolism in hepatocytes via activation of FGF21/ERK, AKT, and mTOR pathways. *Antioxidants*, 11(1), 136.

168. Rebollo-Hernanz, M., Zhang, Q., Aguilera, Y., Martín-Cabrejas, M. A., & de Mejia, E. G. (2019). Cocoa shell aqueous phenolic extract preserves mitochondrial function and insulin sensitivity by attenuating inflammation between macrophages and adipocytes in vitro. *Molecular nutrition & food research*, 63(10), 1801413.

169. Rodríguez-Rodríguez, P., Ragusky, K., Phuthong, S., Ruvira, S., Ramiro-Cortijo, D., Canas, S., ... & Arribas, S. M. (2022). Vasoactive properties of a cocoa shell extract: mechanism of action and effect on endothelial dysfunction in aged rats. *Antioxidants (Basel)* (2) 11, 429.

170. Rebollo-Hernanz, M., Zhang, Q., Aguilera, Y., Martín-Cabrejas, M. A., & Gonzalez de Mejia, E. (2019). Relationship of the phytochemicals from coffee and cocoa by-products with their potential to modulate biomarkers of metabolic syndrome in vitro. *Antioxidants*, 8(8), 279.

171. Saura-Calixto, F., Serrano, J., & Goñi, I. (2007). Intake and bioaccessibility of total polyphenols in a whole diet. *Food Chemistry*, 101(2), 492-501.

172. Ilderbayev, O., Okassova, A., Rakhyzhanova, S., Ilderbayeva, G., & Zhazykbayeva, L. (2022). The levels of oxidative stress in a combination of stress factors. *Journal of Medicine and Life*, 15(8), 927.

173. Saalu, L. C. (2010). The incriminating role of reactive oxygen species in idiopathic male infertility: an evidence-based evaluation. *Pakistan Journal of Biological Sciences*, 13(9), 413.

174. Hampl R, Drábková P, Kand'ár R, Stěpán J. (2012). Impact of oxidative stress on male infertility. *Ceska Gynekol*, 77, 241–245.

175. Henkel, R. R. (2011). Leukocytes and oxidative stress: dilemma for sperm function and male fertility. *Asian journal of andrology*, 13(1), 43.

176. Trussell, J. C. (2013, July). Optimal diagnosis and medical treatment of male infertility. In *Seminars in reproductive medicine* 31 (04), 235-236. Thieme Medical Publishers.
177. Wang, N., Han, S., Liu, R., Meng, L., He, H., Zhang, Y., ... & He, L. (2020). Chloroquine and hydroxychloroquine as ACE2 blockers to inhibit viropexis of 2019-nCoV Spike pseudotyped virus. *Phytomedicine*, 79, 153333.
178. Sahraei, Z., Shabani, M., Shokouhi, S., & Saffaei, A. (2020). Aminoquinolines against coronavirus disease (2019) (COVID-19): chloroquine or hydroxychloroquine. *Int J Antimicrob Agents*, 55(4), 105945.
179. Кузнецова, Л. В., Бабаджан, В. Д., Харченко, Н. В. (2013). *Імунологія*. Вінниця: ТОВ «Меркьюрі Поділля».
180. Waldmann, T. A. (2003). Immunotherapy: past, present and future. *Nature medicine*, 9(3), 269-277.
181. Masihi, K. N. (2000). Immunomodulatory agents for prophylaxis and therapy of infections. *International Journal of Antimicrobial Agents*, 14(3), 181-191.
182. Добродуб, І. В. (2020). Біологічна активність (2-метил(феніл)хінолін-4-ілтіо)карбонових кислот та їх похідних. [Дис. канд. б. наук, Запорізький національний університет]. Інститут біоорганічної хімії та нафтохімії імені В. П. Кухаря (Київ).
183. Резніков, О. Г., Соловйов, А. І., Добреля, Н. В., & Стефанов, О. В. (2006). Біоетична експертиза доклінічних та інших наукових досліджень, що виконуються на тваринах: метод. рекомендації. Вісник фармакології та фармації, (7), 47-61.
184. України, З. (2006). Про захист тварин від жорстокого поводження. Електронний ресурс]//Відомості Верховної Ради України (ВВР).–2006.–Режим доступу до ресурсу: <http://zakon1.rada.gov.ua/laws/show/3447-15>.
185. України, Н. Про затвердження Порядку проведення доклінічного вивчення лікарських засобів та експертизи матеріалів доклінічного вивчення

лікарських засобів» від 14.12. 2009 № 944 [Електронний ресурс]. Режим доступу: <http://zakon0.rada.gov.ua/laws/show/z0053-10>.

186. Романенко, Я. І., Богдан, А. М., & Бражко, О. А. (2021, February). Молекулярний докінг в аналізі механізмів біологічної дії похідних хіноліну. Conference Proceedings of the 1st International Conference on Emerging Trends in Academic Research, 197.

187. Романенко, Я., Козир, А. (2022). Токсичність та антиоксидантна активність похідних 4-гідразинохіноліну. Вісник Вінницького національного медичного університету, 26(4), 528-533.

188. Козир, А., & Романенко, Я (2022). Цитотоксична активність 7-R-4-заміщених хіноліну. Вісник Вінницького національного медичного університету, 26(3), 359-364.

189. Романенко, Я. І., Богдан, А. М., Бражко, О.А. (2021). Антиоксидантні властивості 4-тіо та 4-гідразінопохідних хіноліну. Наука, освіта, суспільство в умовах глобалізації. (6 липня 2021 р., м. Полтава), 63.

190. Бражко, О., Корнет, М., Богдан, А., Романенко, Я., Завгородній, М., Добродуб, І., Амінова, А. (2021). Дослідження токсичності 4-заміщених хіноліну. Записки Української науково-дослідницької асоціації: тези доповідей Всеукраїнської конференції наукових дослідників (Львів, 19-25 вересня 2021 року), 188.

191. Kozyr, A., Romanenko, Y. (2022). 7-R-4-substituted quinoline as growth activators. Молода наука-2022. XV університетської науковопрактичної конференції студентів, аспірантів, докторантів і молодих вчених (8-22 квітня 2022 року. Запорізький національний університет), 237.

192. Romanenko, Y., Bohdan, A., Brazhko, O. (2022). 4-thio- & 4-hydrazinoquinoline derivatives: toxicity, activity. Proceedings of the 2 nd International Scientific and Practical Conference «Modern Scientific Trends and Standards» Scientific Collection «InterConf», 98 (February 16- 18, 2022). Santa Rosa, Argentina: Megafyn.

193. Romanenko, Ya. I., Kozyr, A. M., Brazhko, O. A., Mykhalska, T. V., Hromova, T. V. (2023). Quinoline 2(4)-hydrazine derivatives as inhibitors of sperm oxidative stress. Sectoral research XXI: characteristics and features: collection of scientific papers «SCIENTIA» with Proceedings of the V International Scientific and Theoretical Conference, (February 3, 2023. Chicago), 101-102.

194. Козир, А., Романенко, Я., Бражко, О. (2023). Похідні хіноліну як регулятори імунної системи. Collection of scientific papers «ΛΟΓΟΣ», (August 18, 2023; Cambridge, UK), 110-111.

195. Козир, А. М., Генчева, В.І., Бражко, О.А., Завгородній, М.П. (2023). Дослідження антиоксидантної активності S-заміщених 7-хлорохінолін-4-тіола. 33th International scientific and practical conference “Modern scientific technologies and solutions of scientists to create the latest ideas” (August 22-25, 2023), London, Great Britain, 5-46.

196. Козир, А. М., Добродуб, І. В., Завгородній, М. П., Корнет, М. М., Бражко, О. А. (2023). Оцінки захисту сперматозоїдів чоловіків біологічно активними сполуками на основі S-заміщених 7-хлорохінолін-4-тіола. II International Scientific and Theoretical Conference «Scientific method: reality and future trends of researching», (August 25, 2023; Zagreb, Croatia) 118-119.

197. Бражко, О. А., Завгородній, М. П., Карпун, Є. О., Бражко, О. О., Романенко, Я. І., & Богдан, А. М (2019). Хемометричні методи дослідження біологічної активності похідних хіноліну. *ScienceRise*, (1), 36-42.

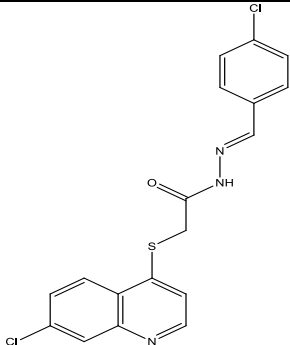
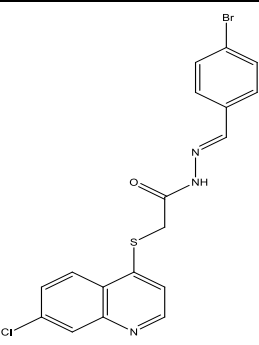
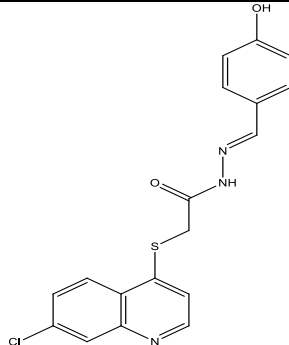
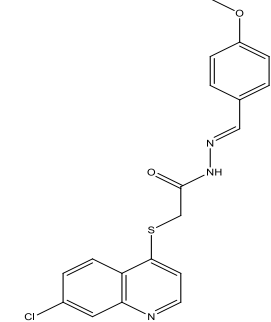
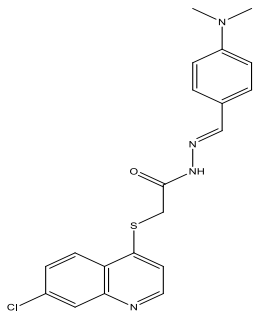
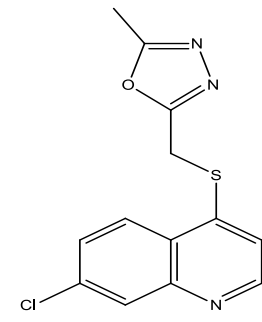
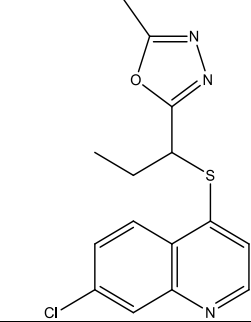
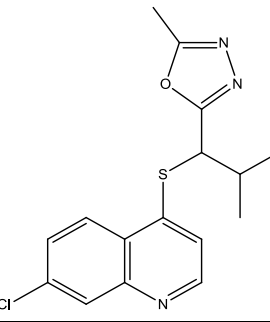
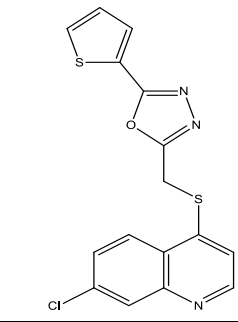
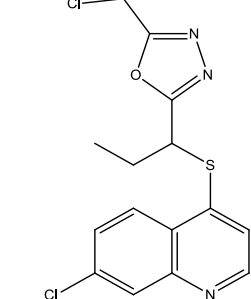
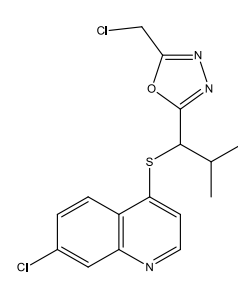
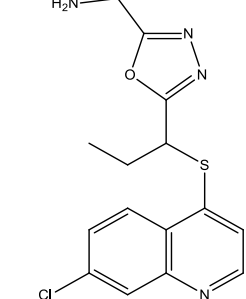
198. Bohdan, A., Romanenko, Y., Zavhorodnii, M., Kornet, M., Shupeniuk, V., Nepolraj, A., Klimova, O., Brazhko, O. (2023). Design, synthesis and biological activity of the 4-thioquinoline derivatives. *Chemistry & Chemical Technology*, 17(4), 774–785.

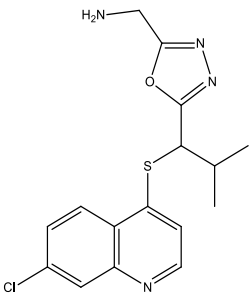
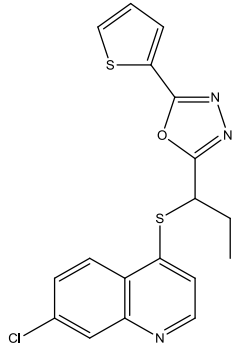
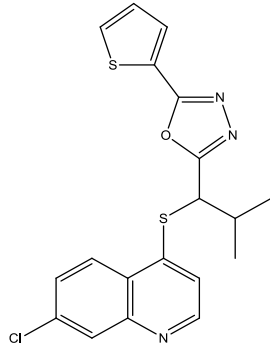
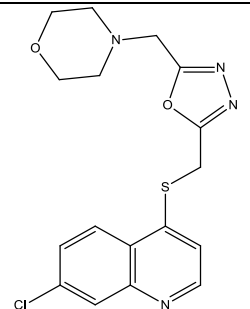
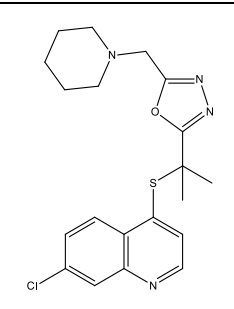
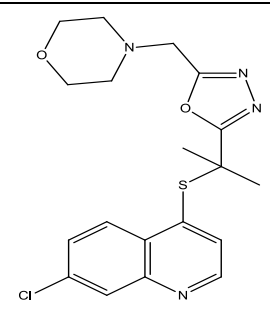
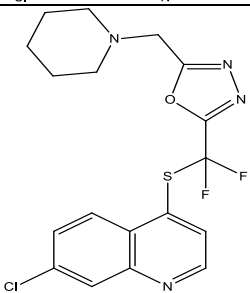
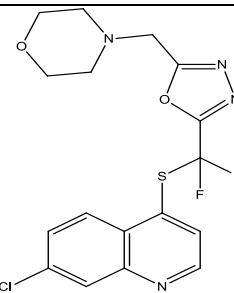
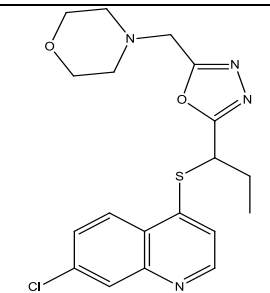
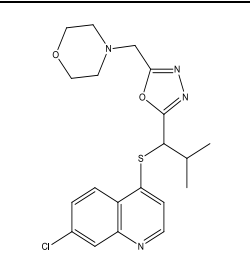
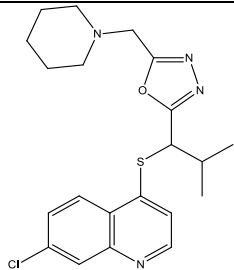
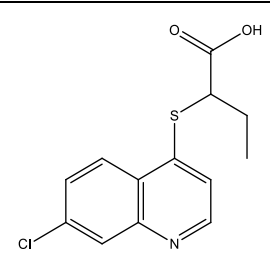
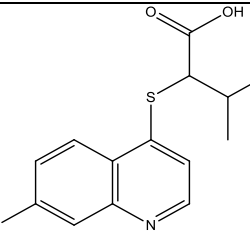
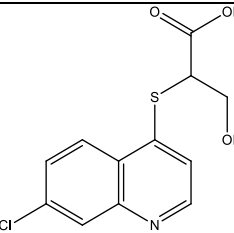
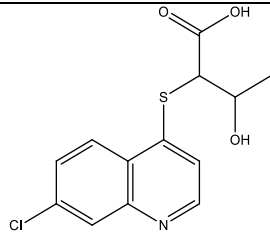
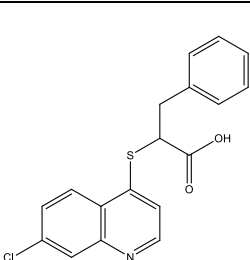
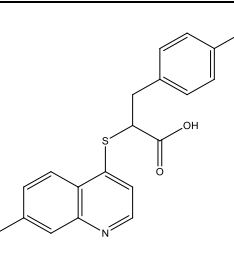
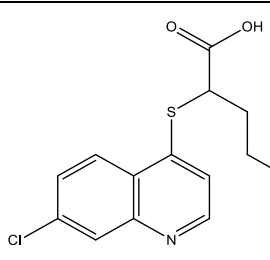
199. Bohdan, A., Romanenko, Y., Zavhorodnii, M., Kornet, M., Shupeniuk, V., Nepolraj, A., Klimova, O., Brazhko, O. (2024). Synthesis and biological activity of 4-thioquinoline derivatives. *Сучасні проблеми біології, екології та хімії* (Збірник матеріалів VII Міжнародної науково-практичної конференції. Запоріжжя, Поліграфічний центр СоруArt), 318.

ДОДАТОК А

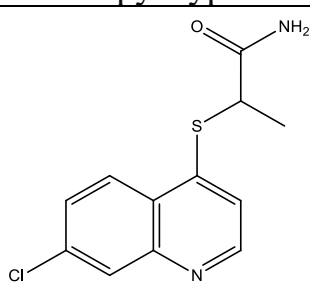
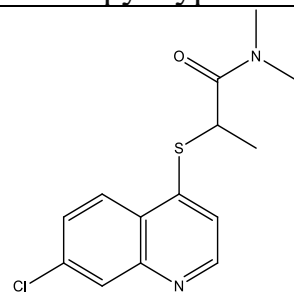
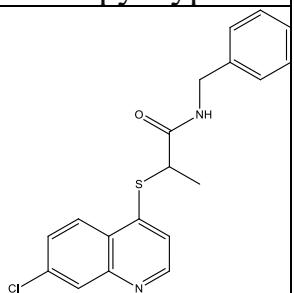
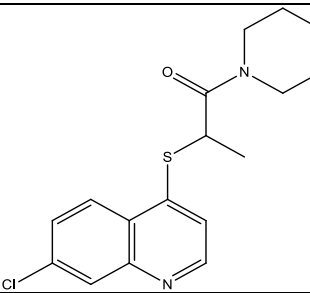
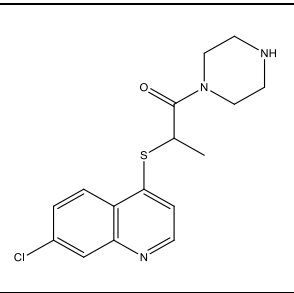
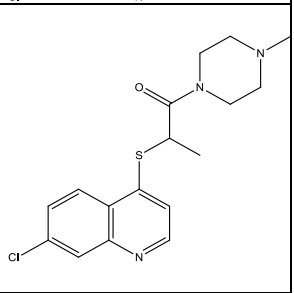
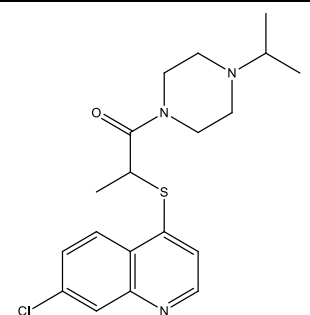
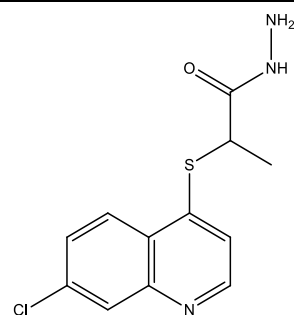
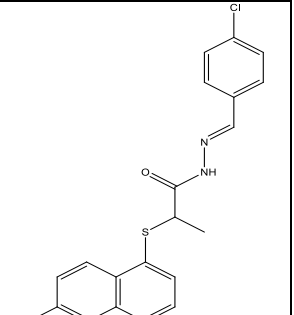
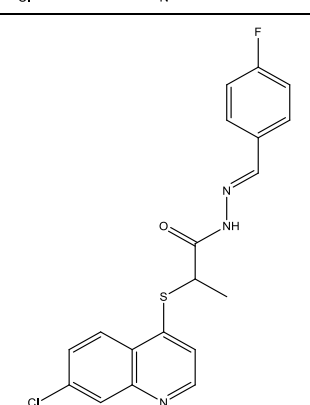
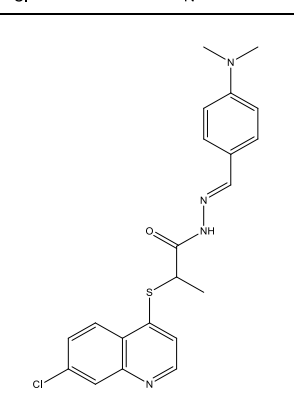
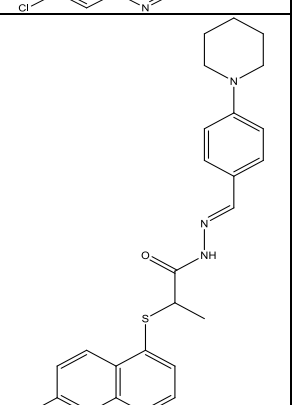
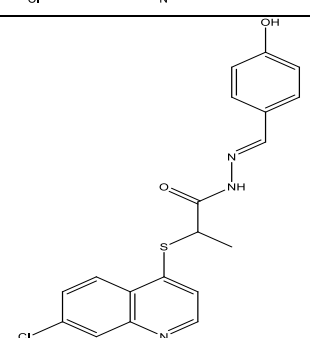
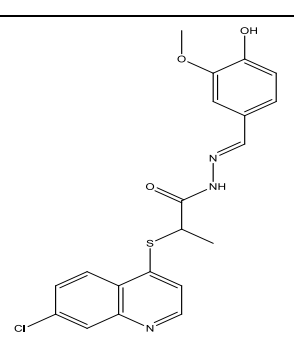
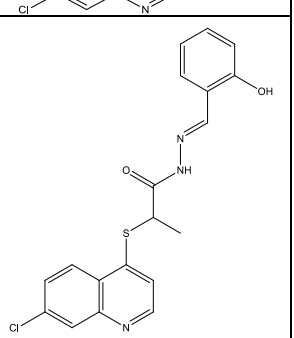
S-заміщені хінолін-4-тіола та їх структурні аналоги

Таблиця А.1 – S-заміщені 7-хлорохінолін-4-тіола та їх структурні аналоги

№	Структура	№	Структура	№	Структура
BRANE 002		BRANE 003		BRANE 004	
BRANE 005		BRANE 007		BRANE 048	
BRANE 052		BRANE 053		BRANE 062	
BRANE 067		BRANE 068		BRANE 073	

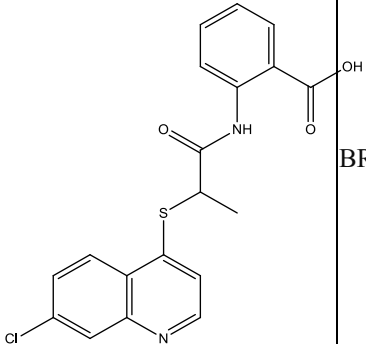
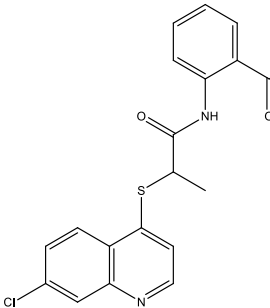
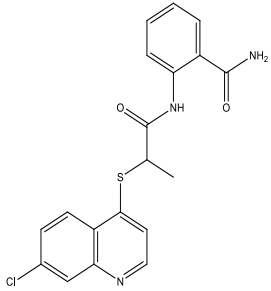
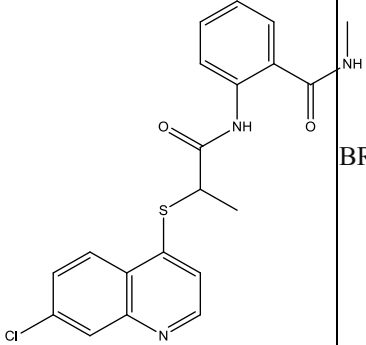
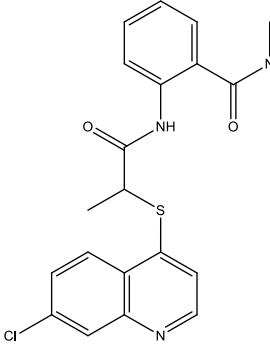
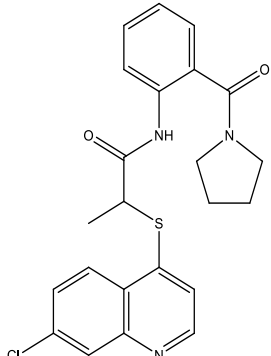
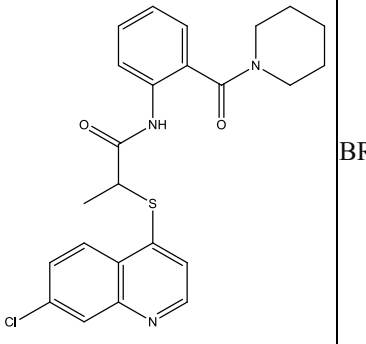
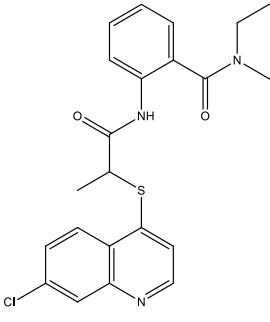
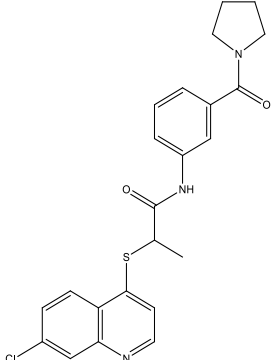
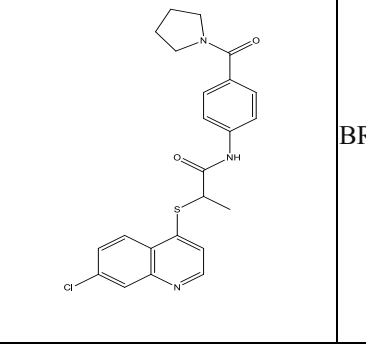
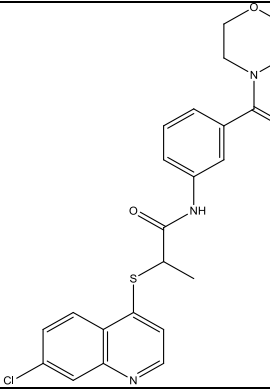
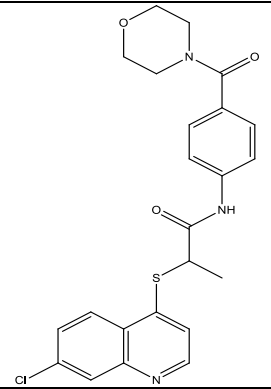
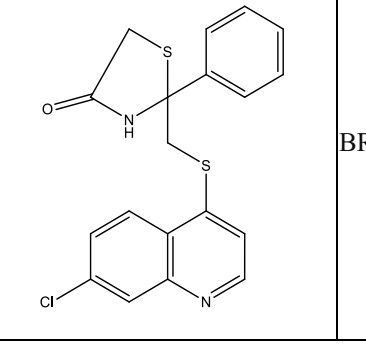
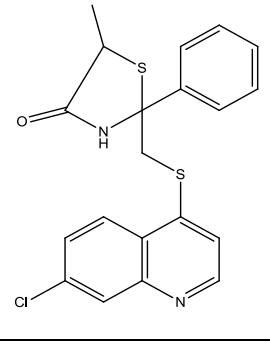
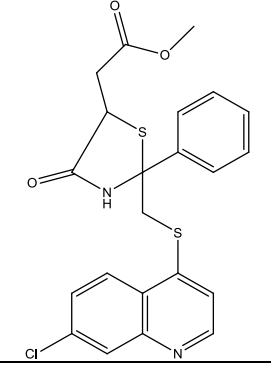
№	Структура	№	Структура	№	Структура
BRANE 074		BRANE 083		BRANE 084	
BRANE 092		BRANE 093		BRANE 094	
BRANE 095		BRANE 096		BRANE 100	
BRANE 101		BRANE 102		BRAND 596	
BRAND 597		BRAND 598		BRAND 599	
BRAND 600		BRAND 601		BRAND 602	

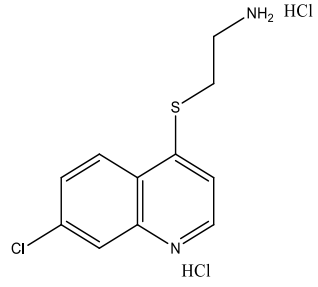
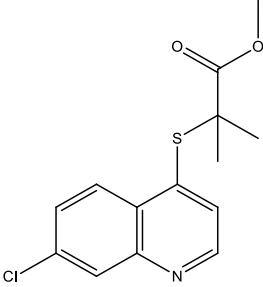
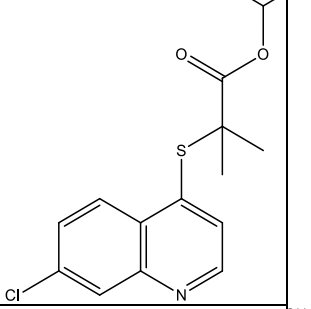
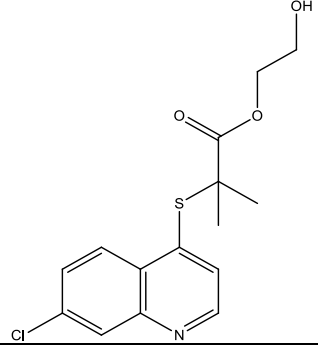
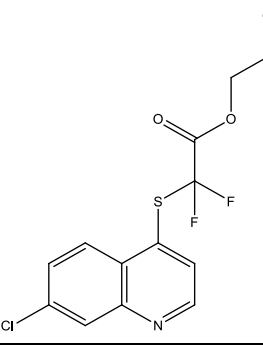
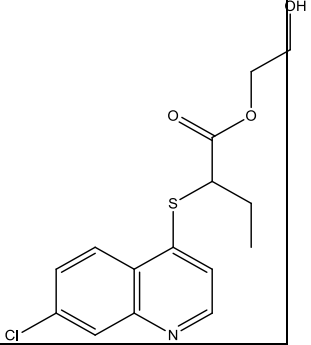
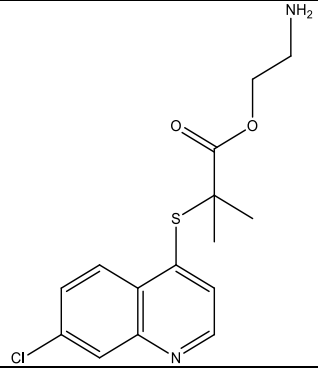
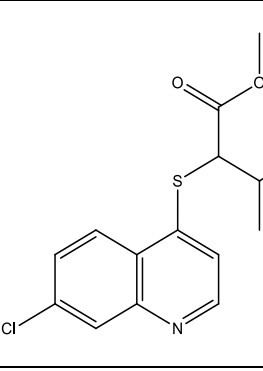
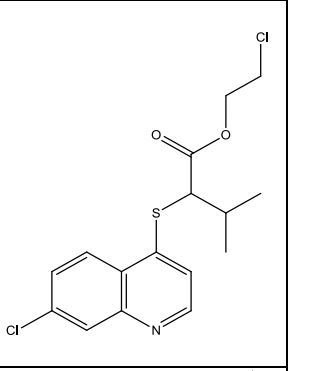
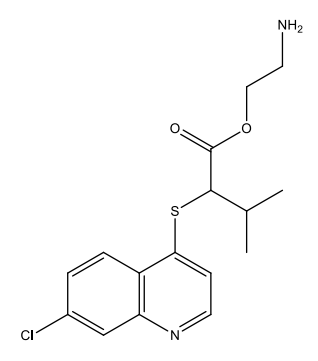
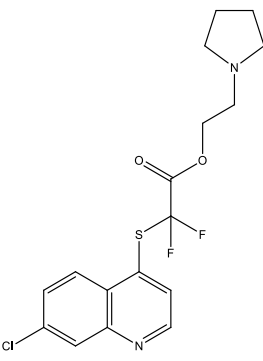
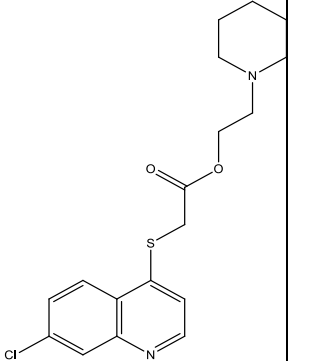
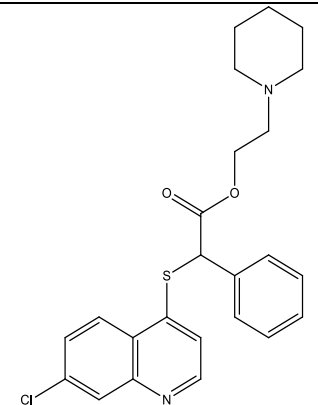
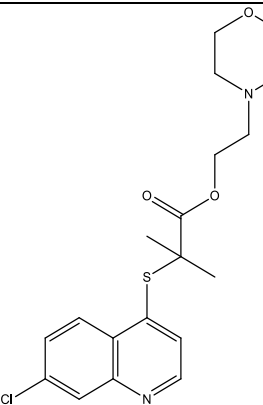
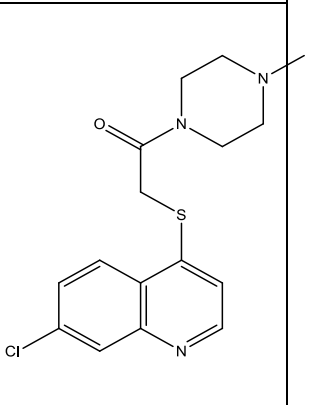
№	Структура	№	Структура	№	Структура
BRAND 603		BRAND 605		BRAND 606	
BRAND 607		BRAND 610		BRAND 611	
BRAND 612		BRAND 613		BRAND 614	
BRAND 615		BRAND 620		BRAND 623	
BRAND 638		BRAND 640		BRAND 645	
BRAND 647		BRAND 650		BRAND 651	

№	Структура	№	Структура	№	Структура
BRAND 662		BRAND 664		BRAND 666	
BRAND 668		BRAND 670		BRAND 671	
BRAND 674		BRAND 675		BRAND 678	
BRAND 679		BRAND 681		BRAND 682	
BRAND 683		BRAND 684		BRAND 685	

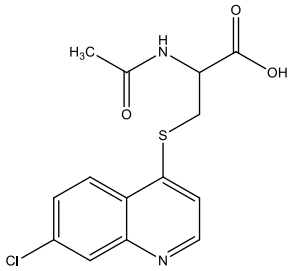
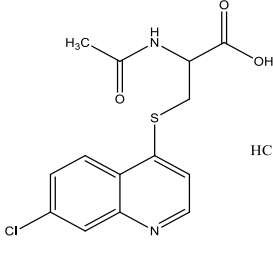
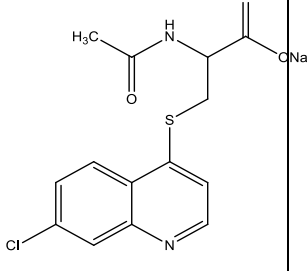
№	Структура	№	Структура	№	Структура
BRAND 686		BRAND 687		BRAND 688	
BRAND 696		BRAND 697		BRAND 698	
BRAND 712		BRAND 713		BRAND 714	
BRAND 715		BRAND 716		BRAND 717	
BRAND 723		BRAND 724		BRAND 725	

№	Структура	№	Структура	№	Структура
BRAND 726		BRAND 727		BRAND 728	
BRAND 731		BRAND 732		BRAND 733	
BRAND 735		BRAND 736		BRAND 749	
BRAND 750		BRAND 751		BRAND 755	
BRAND 765		BRAND 766		BRAND 767	

№	Структура	№	Структура	№	Структура
BRAND 768		BRAND 769		BRAND 773	
BRAND 774		BRAND 775		BRAND 776	
BRAND 777		BRAND 778		BRAND 781	
BRAND 782		BRAND 784		BRAND 786	
BRAND 818		BRAND 819		BRAND 821	

№	Структура	№	Структура	№	Структура
BRAND 828		BRAND 850		BRAND 852	
BRAND 886		BRAND 887		BRAND 888	
BRAND 892		BRAND 901		BRAND 914	
BRAND 915		BRAND 950		BRAND 951	
BRAND 954		BRAND 956		BRAND 989	

№	Структура	№	Структура	№	Структура
BRAND 990		BRAND 991		BRAND 996	
BRANS 2		BRANS 4		BRANS 5	
BRANS 6		BRANS 7		BRANS 8	
10 BRANE 008		BRANS 11		BRANS 13	
BRANS 14		16 BRANE 009		BRANS 18	
BRANS 19		23 BRANE 010		BRANS 25	

№	Структура	№	Структура	№	Структура
27 BRANE 013		BRANS 28		BRANS 29	

ДОДАТОК Б

Оцінка токсичності похідних хіноліну на сперматозоїди чоловіків

Таблиця Б.1 – Рухливість прогресивна сперматозоїдів при введенні похідних
7-R-4-тіохіноліну in vitro
(n=5)

Сполука	Рухливість прогресивна (А+В), %	Похибка
Інтакт	38	±3,03
АК	49	±3,54
АЦЦ	52	±4,18
1	57	±2,74
2	29	±3,39
5	38	±2,92
8	51	±2,74
9	44	±2,74
12	51	±2,92
15	52	±2,92
16	45	±3,39
17	49	±2,07
18	32	±2,70
20	1	±0,71
21	1	±0,84
22	48	±3,70
25	37	±2,70

Результати достовірні по відношенню до контролю ($p < 0,005$).

ДОДАТОК В

Дослідження антирадикальної активності

S-заміщених 7-хлорохінолін-4-тіола *in vitro*

Таблиця В.1 – Антирадикальна активність 4-тіопохідних хіноліну 25 мкм

Сполука	АРА %	Похибка
ТТ	36,19	±0,03
АЦЦ	92,08	±0,002
1	23,25	±0,05
2	23,6	±0,006
6	49,66	±0,1
9	38,66	±0,02
11	48,22	±0,05
15	41,02	±0,01
18	42,6	±0,04
20	43,48	±0,03
21	43,75	±0,05
25	61,75	±0,01
26	38,48	±0,004
28	29,5	±0,002

Результати достовірні по відношенню до контролю ($p < 0,005$).

ДОДАТОК Г

Оцінка токсичності похідних хіноліну на сперматозоїди чоловіків

Таблиця Г.1 – Середня швидкість рухомих сперматозоїдів (А+В) при введенні похідних 7-Р-4-тіохіноліну під час H₂O₂-індукованого оксидативного стресу *in vitro* (n=5)

Сполука	Середня швидкість рухомих сперматозоїдів (А+В)	Похибка
Інтакт	23	±1,58
АК	23	±2,30
АЦЦ	21	±1,92
Контроль	7	±1,58
1	6	±1,30
2	13	±1,67
5	7	±1,79
9	5	±1,67
12	8	±1,14
15	7	±1,64
16	25	±1,92
17	13	±1,00
18	5	±1,22
20	26	±3,11
21	21	±2,07
22	17	±1,22
25	19	±2,41

Результати достовірні по відношенню до контролю (p<0,005).

ДОДАТОК Д

Фагоцитарна активність в дослідях *in vitro*

Таблиця Д.1 – Вплив на фагоцитоз похідних (хінолін-4-ілтію)карбонових кислот (n=10)

Номер сполуки (концентрація сполук 10^{-6}M)	Фагоцитарний показник, %*	Фагоцитарне число*
Контроль	$86 \pm 0,82$	$6 \pm 0,82$
3	$93 \pm 2,01$	$6 \pm 0,52$
4	$84 \pm 0,92$	$6 \pm 0,52$
5	$90 \pm 0,82$	$7 \pm 0,53$
6	$88 \pm 1,55$	$6 \pm 0,53$
7	$85 \pm 1,49$	$6 \pm 0,87$
8	$91 \pm 3,86$	$7 \pm 0,92$
9	$86 \pm 1,83$	$5 \pm 0,42$
12	$90 \pm 0,99$	$6 \pm 0,47$
15	$90 \pm 1,03$	$7 \pm 0,71$
17	$91 \pm 2,58$	$7 \pm 0,53$
18	$89 \pm 5,10$	$7 \pm 1,55$
19	$88 \pm 0,82$	$6 \pm 1,00$
20	$89 \pm 1,15$	$7 \pm 0,52$
25	$87 \pm 3,23$	$7 \pm 0,96$
26	$89 \pm 2,27$	$7 \pm 0,84$

* Результати достовірні по відношенню до контролю ($p < 0,005$).

«ЗАТВЕРДЖУЮ»

Заступник директора з наукової роботи
ІСГС НААН, доктор с.-г. наук
Іщенко В. А.
«09» жовтня 2023 р.



Акт впровадження

- 1. Найменування для впровадження:** запропоновано сполуки: (2-(хінолін-4-іл)тіо)етанова та (2-(7-хлорохінолін-4-іл)тіо)етанова кислоти з комплексною біологічною дією, що придатні для застосування в якості препаратів з рістстимулюючою дією для с.-г. культур.
- 2. Ким запропоновано:** Запорізьким національним університетом, кафедрою хімії.
- 3. Автори:** Козир А. М., Бражко О. А.
- 4. Джерело інформації:** Козир А., Романенко Я (2022). Цитотоксична активність 7-R-4-заміщених хіноліну. *Вісник Вінницького національного медичного університету*, 26(3), 359-364. [https://doi.org/10.31393/reports-ynmedical-2022-26\(3\)-02](https://doi.org/10.31393/reports-ynmedical-2022-26(3)-02)
- 5. Впроваджено:** нові сполуки: (2-(хінолін-4-іл)тіо)етанова та (2-(7-хлорохінолін-4-іл)тіо)етанова кислоти з рістстимулюючою активністю.
- 6. Ким і коли впроваджено:** Заступник директора з наукової роботи ІСГС НААН, доктор сільськогосподарських наук Іщенко В. А. для використання при реалізації науково-дослідних проектів з 09 жовтня 2023 р.
- 7. Ефективність впровадження:** запропоновані сполуки перевершують за ефективністю відомі рістстимулятори (Гіберелін і Епін) більше ніж на 50% та проявляють високу активність за більш низьких концентрацій.
- 8. Зауваження та пропозиції:** продовжити роботу по застосуванню даних сполук, як рістстимуляторів овочевих та сільськогосподарських культур.

Відповідальний
за впровадження

Аспірант біологічного факультету
Запорізького національного
університету
А.М.Козир

«ЗАТВЕРДЖУЮ»

Завідувач лабораторії
ТОВ «Діагностичного центру
«Медлайф-Біо»

І. Добродуб

66

2023 р.

Акт впровадження

1. **Найменування для впровадження:** запропоновано нові сполуки для захисту сперматозоїдів від оксидативного стресу, що придатні для застосування в якості препаратів для підвищення якості репродуктивного здоров'я чоловіків і при терапії порушень запліднюючої здатності еякуляту при процедурі екстракорпорального запліднення.
2. **Ким запропоновано:** Запорізьким національним університетом, кафедрою хімії
3. **Автори:** Козир А.М., Бражко О.А.
4. **Джерело інформації:** Козир А. М., Добродуб І. В., Завгородній М. П., Корнет М. М., Бражко О.А. (2023). Оцінки захисту сперматозоїдів чоловіків біологічно активними сполуками на основі S-заміщених 7-хлорохінолін-4-тіола. *II International Scientific and Theoretical Conference «Scientific method: reality and future trends of researching»*, (August 25, 2023; Zagreb, Croatia) 118-119.
5. **Впроваджено:** для проведення захисту сперматозоїдів на етапі, який характеризується гострою фазою оксидативного стресу.
6. **Ким і коли впроваджено:** в науково-дослідну роботу діагностичного центру ТОВ ДЦ «МЕДЛАЙФ-БІО» м. Запоріжжя (ліцензія МОЗ України на медичну практику серія АЕ №638237 від 21.03.2013р.).
7. **Ефективність впровадження:** простота отримання, інформативність та невеликі концентрації (10^{-6}) обумовлюють економічність використання при різних станах, які викликають оксидативний стрес.
8. **Зауваження та пропозиції:** продовжити роботу по застосуванню даних сполук для вирішення інших медико-біологічних завдань.

Відповідальна за впровадження



завідувач лабораторії
к.б.н., Добродуб І. В.



МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ І НАУКИ УКРАЇНИ

ЦЕНТРАЛЬНОУКРАЇНСЬКИЙ ДЕРЖАВНИЙ УНІВЕРСИТЕТ
ІМЕНІ ВОЛОДИМИРА ВИННИЧЕНКА

вул. Шевченка, 1, м. Кропивницький, 25006, тел. (0522) 32-08-89, факс (0522) 24-85-44
E-mail: mails@cuspu.edu.ua, код ЄДРПОУ 02125415

07 листопада 2023 № 92-н
На № _____ Від _____

Довідка

про впровадження результатів дисертаційного дослідження
Козир Анни Михайлівни «Біологічна активність s-заміщених 7-хлорохінолін-4-тіола»,
представленого на здобуття наукового ступеня доктора філософії
зі спеціальності 091 – «Біологія»

Довідка видана аспірантці кафедри хімії Запорізького національного університету Козир Анні Михайлівні в тому, що матеріали її дисертаційного дослідження впроваджені у навчально-виховний процес Центральноукраїнського державного університету імені Володимира Винниченка в умовах бакалаврату та магістратури. Його основні теоретичні положення і висновки впроваджені у процесі викладання фахових дисциплін «Біохімія», «Фізіологія людини і тварин», «Імунологія», «Цитологія, гістологія з основами ембріології», «Cytological bases of human ontogenesis» шляхом наповнення їх змісту елементами біохімічного, цитологічного та фізіологічного характеру, а також оновлення елементів лабораторного практикуму. Джерелом у цьому контексті слугували матеріали Козир А. М., Генчева В.І., Бражко О.А., Завгородній М.П. (2023). Дослідження антиоксидантної активності S-заміщених 7-хлорохінолін-4-тіола. 33th International scientific and practical conference "Modern scientific technologies and solutions of scientists to create the latest ideas" (August 22-25, 2023), London, Great Britain, 5-46., а також численні нароби, висвітлені в публікаціях автора, біохімічні і гістологічні методики, використані і рекомендовані автором в процесі виконання практичної частини дисертаційного дослідження. Теоретичні положення та методики, апробовані автором, впроваджено в гурткову роботу та при організації науково-дослідної роботи зі студентами.

Результати впровадження засвідчили підвищення рівня якості біологічних знань бакалаврів та магістрантів, сформованості на цій основі певного рівня їх біологічної компетентності, розширення у біохімічному та фізіологічному напрямі теоретичної та джерельної бази викладання навчальних курсів, що підтверджено результатами різних видів контролю. Це свідчить про практичне значення дисертаційного дослідження А.М. Козир, а отже – доцільності використання основних його теоретичних положень і висновків, зокрема, в частині формування біологічної компетентності майбутніх вчителів, викладачів та працівників біологічних лабораторій.

У доцільності використання матеріалів дисертаційного дослідження А.М. Козир свідчать також позитивні відгуки викладачів і студентів ЗВО.

Результати впровадження обговорено і схвалено на засіданні кафедри природничих наук та методики їхнього навчання Центральноукраїнського державного університету імені Володимира Винниченка (протокол № 4 від 4 листопада 2023 р.).

Проректор з наукової роботи

Лілія КЛОЧЕК



СПИСОК ПУБЛІКАЦІЙ ЗДОБУВАЧА

1. **Богдан, А. М.** (2019). Різновиди біологічної активності 7-хлоропохідних хіноліну. *Молода наука-2019*. XII університетська науково-практична конференція студентів, аспірантів і молодих вчених, (15-17 квітня 2019 року. м. Запоріжжя, Україна), 21-22.
2. **Богдан, А. М.** (2019). 7-хлорпохідні хіноліну та їх біологічна активність. *Сучасні проблеми хімії*, XX міжнародна конференція студентів та аспірантів (15–17 травня 2019. м. Київ, Україна), 97.
3. **Богдан, А. М.** (2019). Біологічна активність 4-заміщених 7-хлорохінолінів. *Topical issues of the development of modern science*, (16-18 жовтня 2019 року. м. Софія, Болгарія), 283-289.
4. **Богдан, А. М.,** Романенко, Я. І., Бражко, О. А. (2020). Актуальні дослідження біологічної активності похідних хіноліну хемометричними методами. *Сучасні проблеми біології, екології та хімії* (присвячена 90-річчю заснування ЗНУ, 16-17 жовтня 2020 р. Запоріжжя: ЗНУ, 2020), 156-157.
5. Романенко, Я. І., **Богдан, А. М.,** & Бражко, О. А. (2021, February). Молекулярний докінг в аналізі механізмів біологічної дії похідних хіноліну. *Conference Proceedings of the 1st International Conference on Emerging Trends in Academic Research*, 197.
6. Романенко, Я. І., **Богдан, А. М.,** Бражко, О.А. (2021). Антиоксидантні властивості 4-тіо та 4-гідразинопхідних хіноліну. *Наука, освіта, суспільство в умовах глобалізації*. (6 липня 2021 р., м. Полтава), 63.
7. Бражко, О., Корнет, М., **Богдан, А.,** Романенко, Я., Завгородній, М., Добродуб, І., Амінова, А. (2021). Дослідження токсичності 4-заміщених хіноліну. *Записки Української науково-дослідницької асоціації: тези доповідей Всеукраїнської конференції наукових дослідників* (Львів, 19-25 вересня 2021 року), 188.
8. **Kozyr, A.,** Romanenko, Y. (2022). 7-R-4-substituted quinoline as growth activators. *Молода наука-2022*. XV університетської науково-практичної

конференції студентів, аспірантів, докторантів і молодих вчених (8-22 квітня 2022 року. Запорізький національний університет), 237.

9. Romanenko, Y., **Bohdan, A.**, Brazhko, O. (2022). 4-thio- & 4-hydrazinoquinoline derivatives: toxicity, activity. *Proceedings of the 2nd International Scientific and Practical Conference «Modern Scientific Trends and Standards» Scientific Collection «InterConf», 98 (February 16- 18, 2022). Santa Rosa, Argentina: Megafyn;*

10. Романенко, Я., **Козир, А.**, Година, Д., Ковалішин, В., Метелиця, Л., Бражко, О. (2023). 2(4)-гідразинохіноліни як потенційні антибактеріальні препарати. *Collection of Scientific Papers «ΛΟΓΟΣ»*, (March 31, 2023; Zurich, Switzerland), 65–66.

11. Romanenko, Ya.I., **Kozyr, A.M.**, Brazhko, O.A., Mykhalska, T.V., Hromova, T.V. (2023). Quinoline 2(4)-hydrazine derivatives as inhibitors of sperm oxidative stress. *Sectoral research XXI: characteristics and features: collection of scientific papers «SCIENTIA» with Proceedings of the V International Scientific and Theoretical Conference*, (February 3, 2023. Chicago), 101-102.

12. **Козир, А.**, Романенко, Я., & Бражко, О. (2023). Похідні хіноліну як регулятори імунної системи. *Collection of scientific papers «ΛΟΓΟΣ»*, (August 18, 2023; Cambridge, UK), 110-111.

13. **Козир, А. М.**, Генчева, В.І., Бражко, О.А., Завгородній, М.П. (2023). Дослідження антиоксидантної активності S-заміщених 7-хлорохінолін-4-тіола. *33th International scientific and practical conference “Modern scientific technologies and solutions of scientists to create the latest ideas”* (August 22-25, 2023), London, Great Britain, 5-46.

14. **Козир, А. М.**, Добродуб, І. В., Завгородній, М. П., Корнет, М. М., Бражко О.А. (2023). Оцінки захисту сперматозоїдів чоловіків біологічно активними сполуками на основі S-заміщених 7-хлорохінолін-4-тіола. *II International Scientific and Theoretical Conference «Scientific method: reality and future trends of researching»*, (August 25, 2023; Zagreb, Croatia) 118-119.

15. **Bohdan, A.**, Romanenko, Y., Zavhorodnii, M., Kornet, M., Shupeniuk, V., Nepolraj, A., Klimova, O., Brazhko, O. (2024). Synthesis and biological activity of 4-thioquinoline derivatives. *Сучасні проблеми біології, екології та хімії* (Збірник матеріалів VII Міжнародної науково-практичної конференції. Запоріжжя, Поліграфічний центр СоруArt), 318.

Публікації.

1. Бражко, О. А., Завгородній, М. П., Карпун, Є. О., Бражко, О. О., Романенко, Я. І., & **Богдан, А. М** (2019). Хеметричні методи дослідження біологічної активності похідних хіноліну. *ScienceRise*, (1), 36-42.

2. **Богдан, А. М.**, Бражко, С. О., Лабенська, І. Б., & Бражко, О. А. (2019). Гостра токсичність та гіпоглікемічна активність 7-хлоро-4-тіозаміщених хіноліну. *Вісник Запорізького національного університету. Біологічні науки*, (1), 23-30.

3. **Богдан, А. М.**, Сільванович, О. О., Завгородній, М. П., Корнет, М. М., & Бражко, О. А. (2020). Біологічна активність 7-хлорозаміщених хіноліну (огляд літератури). *Природничий альманах (біологічні науки)*, (27), 16-28.

4. **Козир, А.**, Романенко, Я. (2022). Цитотоксична активність 7-R-4-заміщених хіноліну. *Вісник Вінницького національного медичного університету*, 26(3), 359-364.

5. Романенко, Я., **Козир, А.** (2022). Токсичність та антиоксидантна активність похідних 4-гідразинохіноліну. *Вісник Вінницького національного медичного університету*, 26(4), 528-533.

6. **Bohdan, A.**, Romanenko, Y., Zavhorodnii, M., Kornet, M., Shupeniuk, V., Nepolraj, A., Klimova, O., Brazhko, O. (2023). Design, synthesis and biological activity of the 4-thioquinoline derivatives. *Chemistry & Chemical Technology*, 17(4), 774–785.