

UDC 547.79

Olena Bondar, Kateryna Vasilenko, Oleksandr Makei, Iryna Kurmakova

QUANTUM-CHEMICAL CHARACTERIZATION OF THE NEW
[1,2,4]TRIAZOLO[1,5-A]PYRIMIDINE DERIVATIVES
WITH BIOLOGICAL ACTIVITYКВАНТОВО-ХІМІЧНА ХАРАКТЕРИСТИКА НОВИХ БІОЛОГІЧНО АКТИВНИХ ПОХІДНИХ
[1,2,4]ТРИАЗОЛО[1,5-А]ПІРИМІДИНУ

DOI: 10.5281/zenodo.7110962

This is an Open Access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution License, which permits unrestricted use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

© Bondar O., Vasilenko K., Makei O., Kurmakova I., 2022

ABSTRACT

Purpose. To determine the quantum chemical characteristics of new derivatives of [1,2,4]triazolo[1,5-a]-pyrimidine, which differ by substituents in the 3 position of the triazole cycle, and to establish the existing correlations “pharmacological activity – energy index” or “pharmacological activity - quantum chemical characteristics”.

Methodology. The work used several computer programs, in particular, to calculate the energy performance of molecules - Hyperchem 7.0 (Hypercube, Inc.), to predict pharmacological activity - PASS-online, to assess the similarity of substances to registered pharmacological drugs - OSIRIS Property Explorer, for regression analysis - Microsoft Excel.

Scientific novelty. The derivatives of [1,2,4]triazolo[1,5-a]pyrimidine studied in the work have not been previously studied, and the analysis to establish the correlation “pharmacological activity – energy index” was not performed. This is important for the further search for effective pharmacological drugs and the accumulation of theoretical data for the development of chemoinformatics.

Conclusions. In silico studies of new derivatives of [1,2,4]triazolo[1,5-a]pyrimidine, as potentially pharmacologically active substances, was performed, which allowed establishing a high correlation between the probability of such pharmacological activity as Phosphodiesterase 10A inhibitor and some quantum chemical and energy characteristics of molecules.

For [1,2,4]triazolo[1,5-a]pyrimidine derivatives, a high correlation ($R^2 > 0.90$) of the probability of phosphodiesterase 10 inhibition (Phosphodiesterase 10A inhibitor) from such characteristics of the molecule as the total energy of the molecule was established. , the energy of atomization, the energy of isolated atoms, electronic energy of a chemical particle, energy of electrostatic interaction of atomic bodies, the energy of higher occupied and energy of lower unoccupied molecular orbitals.

Key words: [1,2,4]triazolo[1,5-a]pyrimidine derivatives, quantum-chemical descriptors, pharmacological activities, correlation.

АНОТАЦІЯ

Мета роботи. Визначити квантово-хімічні характеристики нових похідних [1,2,4]триазоло[1,5-а]піримідину, які розрізняються замісниками у 3 положенні триазольного циклу, та встановити наявні кореляції «фармакологічна активність – енергетичний показник» або «фармакологічна активність – квантово-хімічна характеристика».

Методологія. При виконанні роботи використано низьку комп'ютерних програм, зокрема для обчислення енергетичних характеристик молекул – Chem3D 9.0 (Cambridge Soft), для здійснення прогнозування фармакологічної активності – PASS-online, для оцінки подібності речовин до зареєстрованих фармакологічних препаратів – OSIRIS Property Explorer.

Наукова новизна. Похідні [1,2,4]триазоло[1,5-а]піримідину вивчені в роботі, раніше не досліджувалися, і аналіз на встановлення кореляції «фармакологічна активність – енергетичний показник» не проводився. При цьому це важливо для подальшого пошуку ефективних фармакологічних препаратів та накопичення теоретичних даних для розвитку хемоінформатики.

Висновки. В роботі проведено комп'ютерне дослідження нових похідних [1,2,4]триазоло[1,5-а]піримідину, які є потенційно фармакологічно активними речовинами, що дозволило встановити високу кореляцію між інгібітором фосфодіестерази 10А та рядом квантово-хімічних та енергетичних характеристик молекул.

Для похідних [1,2,4]триазоло[1,5-а]піримідину встановлена висока кореляція ($R^2 > 0,90$) ймовірності інгібування фосфодіестерази 10 А від таких характеристик молекули як повна енергія молекули, енергія атомізації, енергія ізольованих атомів, електронна енергія хімічної частинки, енергія електростатичної взаємодії атомних остовів, енергія вищої зайнятої та енергія нижньої вакантної молекулярних орбіталей. Це дозволить здійснювати обґрунтований пошук та цілестремований синтез ефективних інгібіторів фосфодіестерази 10А серед зазначених похідних.

Ключові слова: похідні [1,2,4]триазоло[1,5-а]піримідину, квантово-хімічні дескриптори, фармакологічна активність, кореляція.

Постановка проблеми

Актуальність роботи. Похідні триазолопіримідину є перспективним класом сполук для виявлення нових біологічно активних речовин, оскільки серед речовин з конденсованим триазолопіримідиновим циклом відомі сполуки з антибактеріальною [2], противірусною [9], протипухлинною [11, 12] активністю. Авторами синтезовані нові похідні [1,2,4]триазоло[1,5-а]-піримідину, які розрізняються замісниками у 3 положенні триазольного циклу. Для здійснення подальшого обґрунтованого пошуку та цілестремованого синтезу ефективних препаратів даного ряду, необхідно виявити кореляційні залежності «активність – енергетичний показник» або «активність квантово-хімічна характеристика», що зумовило актуальність даної роботи.

Аналіз останніх досліджень та публікацій. Дослідження взаємозв'язку між структурою речовини та її біологічною, зокрема фармакологічною, активністю є одним з сучасних методологічних підходів створення лікарських препаратів, що використовується вченими всього світу [5]. Кількісне співвідношення між значеннями молекулярних параметрів структури лікарських засобів та показниками їх фармакологічної

активності дає можливість визначити статистична обробка результатів з використанням комп'ютерних розрахунків. Отримані співвідношення, зокрема математичне рівняння регресії та коефіцієнт кореляції, застосовуються для скринінгу нових речовин з потенційною фармакологічною активністю. У роботі [13] охарактеризовано загальні підходи до дослідження кількісної залежності між просторовою будовою молекули лікарської речовини та її фармакологічною активністю. Авторами [7] вивчалась кореляція між електронними параметрами та фармакологічною активністю сульфаніламідних препаратів. Для нових біологічно активних сполук ряду 5-циклопропіл-1,3-оксазолу знайдена кореляція між ймовірністю антагоніста нікотинного альфа-6-бета-3-бета-4-альфа-5-рецептора та електронною енергією хімічних частинок речовини та енергією електростатичної взаємодії атомних остовів [1]. Для похідних 5-гідроксиметил-2-іміно-8-метил-2Н-пірано[2,3-с]піридин-3-(N-арил)карбоксамідів методом дискримінантних функцій одержано нерівність, виконання якої дозволяє з високою точністю прогнозувати активність нових похідних 2Н-пірано[2,3-с]піридинів [14].

Метою нашої роботи було визначити квантово-хімічні характеристики нових похідних [1,2,4]триазоло[1,5-а]піримідину, які розрізняються замісниками у 3 положенні триазольного циклу, та встановити наявні кореляції «фармакологічна активність – енергетичний показник» або «фармакологічна активність – квантово-хімічна характеристика».

Методологія. Дослідження проводилося з використанням ряду комп'ютерних програм, зокрема для побудови просторових моделей молекул - Chem3D 9.0 (Cambrige Soft), обчислення енергетичних характеристик молекул – HyperChem 7.0 (Hypercube, Inc.), для здійснення прогнозування фармакологічної активності – PASS-online, для оцінки подібності речовин до зареєстрованих фармакологічних препаратів – OSIRIS Property Explorer. Відповідність сполук правилу Ліпінського проаналізовано з використанням програми DruLiTo.

Розрахунки енергетичних характеристик з використанням комп'ютерної програми HyperChem 7.0 (Hypercube, Inc.) здійснено за методом РМЗ. Цей метод використовується для органічних молекул, до складу яких входять елементи головних підгруп 1 і 2 груп періодичної системи. Для молекул, що містять Нітроген та Оксиген, він дозволяє отримувати більш коректні результати у порівнянні з іншими методами. Параметри для методу РМЗ отримані зі значного числа експериментів і результатів розрахунків. При розрахунках в якості алгоритму оптимізації молекулярної структури використовували метод сполучених градієнтів Флетчера-Рівса першого порядку (Fletcher-Reeves), який відноситься до двох крокових градієнтних методів [4, 10].

Розраховували наступні квантово-хімічні характеристики молекул:

E_m – повна енергія (складається з кінетичної енергії електронів, потенційної енергії взаємодії

електронів та ядер, потенційної енергії взаємодії електронів та потенційної енергії взаємодії атомних ядер) в наближенні Борна-Оппенгеймера, яка є однією з характеристик стабільності частинки;

E_m – сумарна енергія двохатомних взаємодій – енергія атомізації;

E_A – сума енергій ізольованих атомів;

E_{el} – електронна енергія хімічних частинок речовини;

E_{ZZ} – енергія електростатичної взаємодії атомних остовів хімічної частинки;

ΔH_f – ентальпія утворення;

D – дипольний момент;

E_{LUMO} – енергія нижчої вакантної молекулярної орбіталі;

E_{HOMO} – енергія вищої зайнятої молекулярної орбіталі.

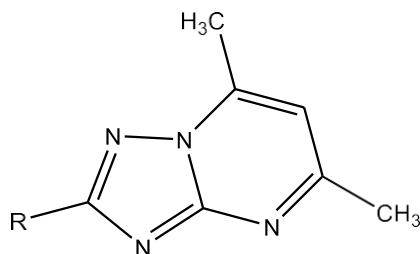
Оцінку нуклеофільних та електрофільних властивостей молекул похідних [1,2,4]триазоло[1,5-а]піримідину здійснювали за енергетичними характеристиками: енергія нижньої вакантної молекулярної орбіталі (E_{LUMO}) та енергія вищої зайнятої молекулярної орбіталі (E_{HOMO}) [3].

В основі алгоритму програми OSIRIS Property Explorer [8] для оцінки подібності речовин до зареєстрованих фармакологічних препаратів покладено фрагментарний підхід в якому визначається частота фрагментів молекулярного зустрічаємості.

Наукова новизна полягає в тому, що похідні [1,2,4]триазоло[1,5-а]піримідину вивчені в роботі, раніше не досліджувалися, і аналіз на встановлення кореляції «фармакологічна активність – енергетичний показник» не проводився. При цьому це важливо для подальшого пошуку ефективних фармакологічних препаратів та накопичення теоретичних даних для розвитку хемоінформатики.

Результати дослідження

Досліджені похідні [1,2,4]триазоло[1,5-*a*]піримідину [11] відповідають загальній формулі (фрагмент R наведено у табл. 1):



Таблиця 1

Умовне позначення похідних [1,2,4]триазоло[1,5-*a*]піримідину з відповідним фрагментом R

Умовне позначення	1	2	3	4	5
R	-CH ₃	-C ₂ H ₅	-C ₃ H ₇	-C ₆ H ₅	-CH ₂ C ₆ H ₅
M, г/моль	162	176	190	224	238

Сполуки 1–4 є біодоступними і відповідають правилам Ліпінського [6] та Вебера, а їх просторові моделі представлені на рис. 1.

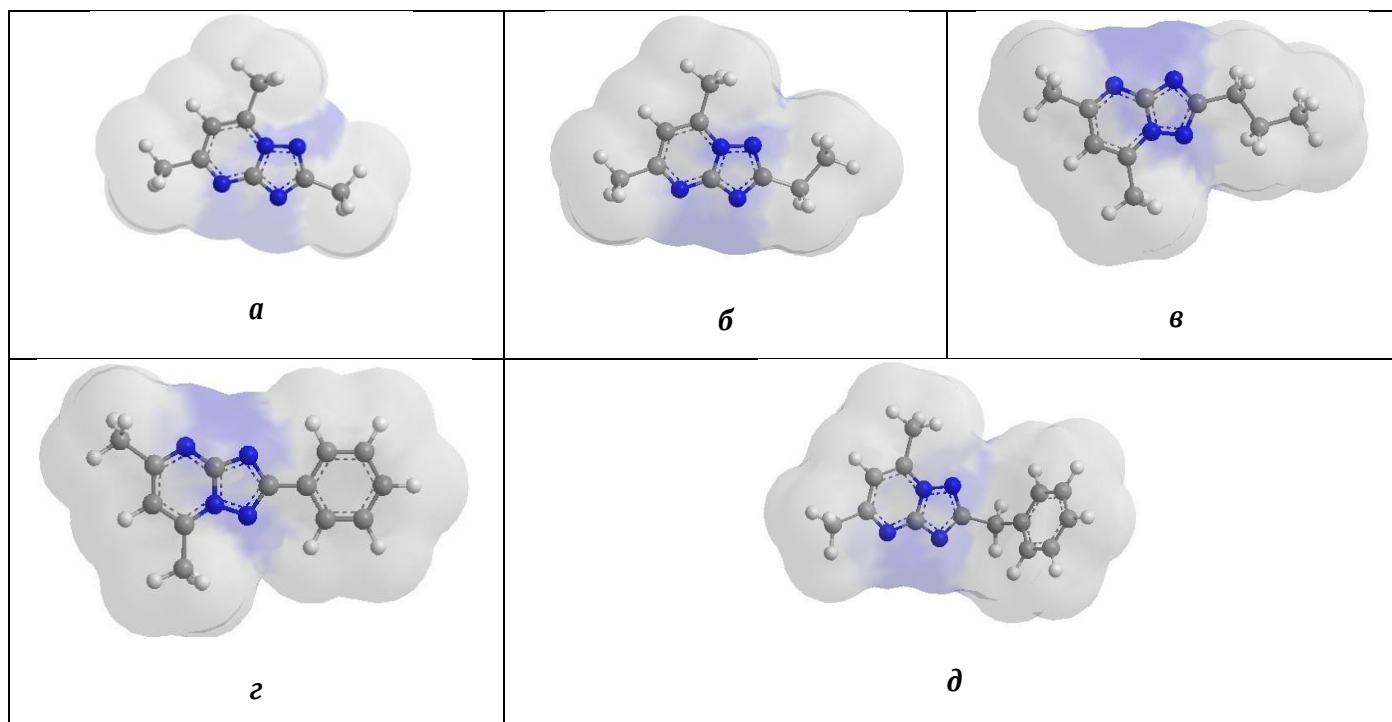


Рис. 1. Просторові моделі похідні [1,2,4]триазоло[1,5-*a*]піримідину: а) сполука 1; б) сполука 2; в) сполука 3; г) сполука 4; д) сполука 5

Розраховані нами дескриптори похідних [1,2,4]триазоло[1,5-а]піримідину, які використані для регресійного аналізу, наведені у табл. 2. Значення ймовірностей фармакологічних активностей визначені за програмою PASS-online, що дозволяє передбачати за структурною формулою сполуки більш ніж 700 ефектів і механізмів дії з вірогідністю біля 85 % і базується на аналізі залежності «структура – активність», представлені в [11]. Кореляційний аналіз в координатах «ймовірність фармакологічної активності – енергетичний показник або квантово-хімічна характеристика» для активностей Са-активованого активатора калієвих каналів малої провідності, лікування нейродегенеративних захворювань, інгібітора фосфодіестерази циклічного АМФ, лікування хронічної обструктивної хвороби легень, інгібітора фосфодіестерази 10А, інгібітора дигідрооротази показав, що кореляція спостерігається для ймовірності інгібування фосфодіестерази 10 (рис. 2).

Зокрема визначені високі коефіцієнти кореляції (0,93-0,94) інгібітора фосфодіестерази 10А від таких характеристик молекули як повна енергія молекули, енергія атомізації, енергія ізольованих атомів, електронна енергія

хімічної частинки та енергія електростатичної взаємодії атомних остовів. Звертає на увагу, що активність похідних [1,2,4]триазоло[1,5-а]піримідину зростає зі зниженням (за абсолютним значенням) повної енергії (рис. 2-а), енергії атомізації (рис. 2, б), суми енергій ізольованих атомів (рис. 2, в) та електронної енергії хімічних частинок речовини (рис. 2, г), які мають негативне значення та зі зменшенням енергії електростатичної взаємодії атомних остовів хімічної частинки, яка має позитивне значення (рис. 2, д). Також для цієї фармакологічної активності спостерігається висока ($R^2 = 0,89$) кореляція зі значеннями енергій вищої зайнятої та нижньої вакантної молекулярних орбіталей. Кореляційні рівняння мають вигляд:

$$P_a = -33,725E_{\text{НОМО}} - 262,59$$

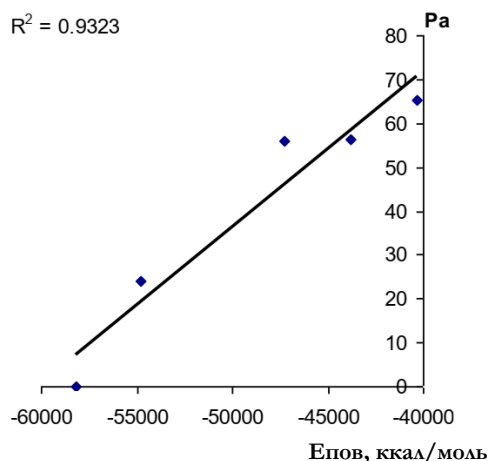
$$P_a = -82,617E_{\text{ЛУМО}} - 23,68$$

За результатами прогнозування з використанням ресурсу [8], обчислено показник лікарської подібності (табл. 3). Його значення вказує, що молекули досліджених похідних містять послідовності атомів, які часто зустрічаються в молекулах фармацевтичних препаратів, і є потенційними ліками.

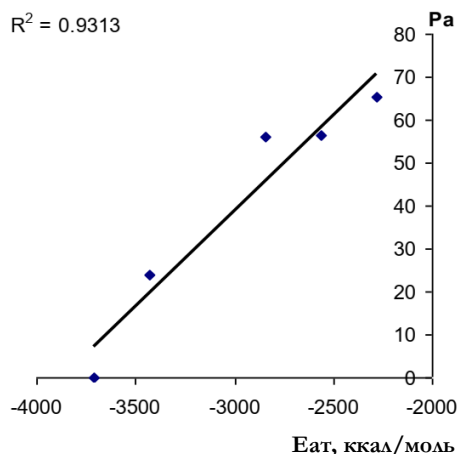
Таблиця 2

Значення квантово-хімічних параметрів молекул похідних [1,2,4]триазоло[1,5-а]піримідину

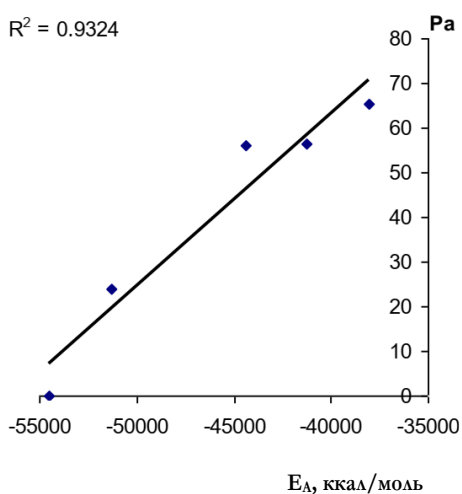
Дескриптор	1	2	3	4	5
$E_{\text{нов}}$, ккал/моль	-40354,55	-43801,68	-47250,52	-54764,12	-58216,70
$E_{\text{ат}}$, ккал/моль	-2280,24	-2559,34	-2840,15	-3426,71	-3711,26
E_A , ккал/моль	-38074,31	-41242,34	-44410,37	-51337,41	-54505,43
$E_{\text{ел}}$, ккал/моль	-230826,99	-263495,82	-295324,15	-375337,74	-411853,99
E_{ZZ} , ккал/моль	190472,44	219694,15	248073,63	320573,62	353637,30
ΔH_f , ккал/моль	59,90	55,89	50,18	86,28	76,82
D	4,33	4,32	4,37	2,23	2,22
$E_{\text{НОМО}}$, еВ	-9,55	-9,53	-9,55	-8,15	-8,13
$E_{\text{ЛУМО}}$, еВ	-1,00	-1,02	-1,00	-0,44	-0,42



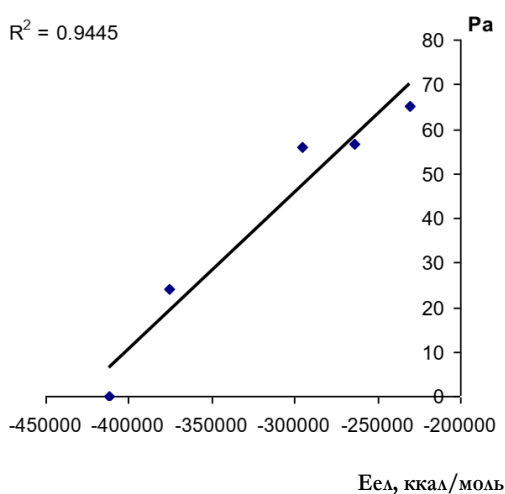
a



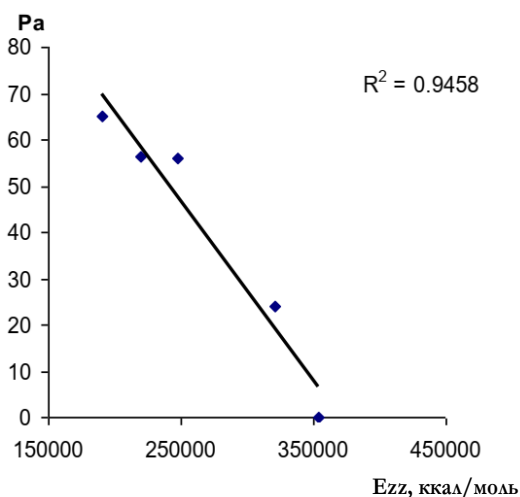
б



в



г



д

Рис. 2. Графіки залежності ймовірності прояву похідними [1,2,4]триазоло[1,5-*a*]піримідину фармакологічної активності інгібітора фосфодіестерази 10А (P_a) від квантово-хімічних дескрипторів: а) повна енергія; б) енергії атомізації; в) сума енергій ізолюваних атомів; г) електронна енергія хімічних частинок речовини; д) енергія електростатичної взаємодії атомних остовів хімічної частинки

Таблиця 3

Значення показника подібності похідних [1,2,4]триазоло[1,5-а]піримідину до існуючих фармакологічних препаратів

Показник	1	2	3	4	5
Лікарська подібність	3,56	3,87	1,56	4,04	4,07

Висновки

Комп'ютерне моделювання, квантово-хімічні розрахунки та кореляційний аналіз проведені для нових похідних [1,2,4]триазоло[1,5-а]піримідину дозволили встановити високу кореляцію між ймовірністю такої фармакологічної активності як

інгібітора фосфодіестерази 10А та рядом квантово-хімічних та енергетичних характеристик молекул, що дозволить здійснювати цілеспрямований пошук нових фармацевтичних препаратів у зазначеному ряді.

References

1. Bondar, O. S., Makei, O. P., and Yasna, N. S. (2021). Kvantovo-khimichna kharakterystyka novykh biolohichno aktyvnykh spoluk riadu 5-tsyklopropil-1,3-oksazolu [Quantum-chemical Characteristics of new biologically active in a series of 5-cyclopropyl-1,3-oxazole]. *World science: problems, prospects and innovations. Abstracts of the 5th International scientific and practical conference (27–29 January 2021, Toronto, Canada)*. Toronto, Canada: Perfect Publishing. Pp. 304–309.

Бондар О.С., Макей О.П., Ясна Н.С. Квантово-хімічна характеристика нових біологічно активних сполук ряду 5-циклопропіл-1,3-оксазолу *World science: problems, prospects and innovations. Abstracts of the 5th International scientific and practical conference (27-29 January 2021)*. Toronto: Perfect Publishing, 2021. С. 304–309.

2. Chitra, S., Devanathan, D, and Pandiarajan, K. (2010). Synthesis and in vitro microbiological evaluation of novel 4-aryl-5-isopropoxycarbonyl-6-methyl-3,4-dihydropyrimidinones. *European Journal of Medicinal Chemistry*, 45(1), 367–371. DOI: 10.1016/j.ejmech.2009.09.018.

3. Gece, G. (2007) The use of semiempirical calculations in corrosion inhibitor studies. *Korozyon*, 15(1–2), 12–21.

4. Kobzev, G. I. (2004) *Primenenie nejempiricheskikh i polujempiricheskikh metodov v kvantovo-himicheskikh raschetah* [Application of ab initio and semiempirical methods in quantum chemical calculations]. Orenburg, Russian Federation: GOU OGU.

Кобзев Г. И. *Применение неэмпирических и полужемпирических методов в квантово-химических расчетах*. Учебное пособие. Оренбург : ГОУ ОГУ, 2004. 150 с.

5. Kryshchyshyn, A. P., Kaminskyi, D. V., and Lesyk, R. B. (2015). Stvorennia innovatsiinykh likarskykh zasobiv (pidkhody ta metodolohiia Drugdesign) – odne z kliuchovykh pytan suchasnoi farmatsevychnoi osvity [Development of innovative drugs (approaches and methodology of Drugdesign) is one of the key issues of modern pharmaceutical education] *Zhurnal orbanichnoi ta farmatsevychnoi khimii – Journal of Organic and Pharmaceutical Chemistry*, 13, 1 (49), 49–58.

Крищишин А. П., Камінський Д. В., Лесик Р. Б. Створення інноваційних лікарських засобів (підходи та методологія Drugdesign) – одне з ключових питань сучасної фармацевтичної освіти. *Журнал органічної та фармацевтичної хімії*. 2015. Т. 13. Вип. 1 (49). С. 49–58.

6. Lipinski, C. A., Lombardo, F., Dominy, B. W., фтв Feeney, P. J. (1997). Experimental and computational approaches to estimate solubility and permeability in drug discovery and development settings. *Advanced Drug Delivery Reviews*, 23 (1–3), 3–26.

7. Magomedova, Je. F., Pinjaskin, V. V., and Shabanov, O. M. (2004) Korreliatsija mezhdu elektronnymi parametrami i farmakologicheskoy aktivnostju sulfanilamidnyh preparatov [Correlation between electronic parameters and pharmacological activity of sulfa drugs]. *Vestnik DGU. Estestvennye nauki – Bulletin of the DGU. Natural Sciences*, 1, 27–31.

Магомедова Э.Ф., Пиняскин В.В., Шабанов О.М. Корреляция между електронными параметрами и фармакологической активностью сульфаниламидных препаратов. *Вестник ДГУ Естественные науки*. 2004. Вып. 1. С. 27–31.

8. Organic Chemistry Portal (n.d.). Retrieved from <http://www.organic-chemistry.org/prog/peo/> (2021, June 1).

9. Qizhong, X., Xuanfu, L., Junhu, L., Liang, B., and Xiaoping, B. (2012). Synthesis and bioactivities of novel 1,2,4-triazolo[1,5-a]pyrimidine derivatives containing 1,2,4-triazole-5-thione Schiff base unit. *Chinese Journal of Organic Chemistry*, 32, 1255–1260.

10. Turovska, O. M., and Turovskyi, M. A. (2007). *Praktykum z kvantovoi khimii [Workshop on quantum chemistry]*. Donetsk, Ukraine: DonNU.

Туровська О. М. Туровський М. А. Практикум з квантової хімії. Навчально-методичний посібник Донецьк : ДонНУ, 2007. 131 с.

11. Vasylenko, K. Yu, Makei, O. P., Fedorchenko, O. S., and Yanchenko, V. O. (2020). Poxidni [1,2,4]try`azolo [1,5-A] piryimidynu ta yix jmovirna biologichna aktyvnist [Derivatives of [1,2,4] triazolo [1,5-A] pyrimidine and their probable biological activity]. *Fundamentalni ta prykladni doslidzhennya v suchasnij khimiyi ta farmaciyi: zbirnyk statej VII Mizhnarodnoyi naukovo-praktychnoyi konferenciyi molodyx vchenyx (21 kvitnya 2020, m Nizhyn) – Fundamental And Applied Research In Modern Chemistry And Pharmacy: collection of articles of the 7th International Correspondence Cientific-Practical Conference of Young Scientists (April 21, 2020, Nizhyn)*, 20–22.

Василенко К. Ю, Макей О. П., Федорченко О. С., Янченко В. О. Похідні [1,2,4]триазоло [1,5-А] піримідину та їх ймовірна біологічна активність Фундаментальні та прикладні дослідження в сучасній хімії та фармації: Збірник статей VII Міжнародної науково-практичної конференції молодих вчених (Ніжин 21 квітня 2020). С. 20–22.

12. Zhang, N., Ayril-Kaloustian, S., Nguyen, T., Afragola, J., Hernandez, R., Lucas, J., Gibbons, J., and Beyer, C. (2007) Synthesis and SAR of [1,2,4]triazolo[1,5-a]pyrimidines, a class of anticancer agents with a unique mechanism of tubulin inhibition. *Journal of Medicinal Chemistry*, 50, 319–327.

13. Zahorodnyi, M. I. (2020). Doslidzhennia kilkisnoi zalezhnosti mizh prostorovoiu strukturoiu molekuly likarskoho zasobu ta farmakolohichnoiu aktyvnisti [Pre-treatment of large deposits with a spacious structure of the molecule of the drug and pharmacological activity]. *Farmatsevtichnyi zhurnal – Pharmaceutical Journal*, 6, 92–96.

Загородний М. І. Дослідження кількісної залежності між просторовою структурою молекули лікарського засобу та фармакологічною активністю. *Фармацевтичний журнал*. 2020. №6. С 92–96.

14. Zhuravel, I. O., Maloshtan, L. M., Markova, V. M., Kovalenko, S. M., and Ivanov, V. V. (2004). Tsytotoksychna diia 5-hidroksymetyl-2-imino-8-metyl-2n-pirano[23-s]pirydyn-3(n-aryl)karboksamidiv [Cytotoxic action of 5-hydroxymethyl-2-imino-8-methyl-2n-pyrano [23-c] pyridin-3 (n-aryl) carboxamide] *Medychna khimiiia – Medical chemistry*, 6 (4), 59–61.

Журавель І. О., Малоштан Л. М., Маркова В. М., Коваленко С. М., Іванов В. В. Цитотоксична дія 5-гідроксиметил-2-іміно-8-метил-2н-пірано[23-с]піридин-3(н-арил)карбоксамідів. *Медицина хімія*. 2004. 6(4). С. 59–61.

Received: 12.06.2021. Accepted: 01.12.2021. Published: 07.01.2022.

Cite this article in APA Style as:

Bondar, O., Vasilenko, K., Makei, O., and Kurmakova, I. (2022). Kvantovo-khimichna kharakterystyka novykh biolohichno aktyvnykh pokhidnykh [1,2,4]tryazolo[1,5-a]piramidynu [Quantum-chemical characterization of the new [1,2,4]triazolo[1,5-a]pyrimidine derivatives with biological activity]. *BHT: Biota. Human. Technology*, 1(1), 98–106. (in Ukrainian)

Information about the authors:

Bondar O. [*in Ukrainian*: **Бондар О.**] ¹, Ph.D. in Tech. Sc., Assoc. Prof., email: bondar4elena@gmail.com
ORCID: 0000-0002-9612-0546 Scopus-Author ID: 54583088800 ResearcherID: AAH-6361-2019
Department of Physics and Astronomy, T.H. Shevchenko National University «Chernihiv Colehium»,
53 Hetmana Polubotka Street, Chernihiv, 14013, Ukraine

Vasilenko K. [*in Ukrainian*: **Василенко К.**] ², Master's Degree Candidate, email: homka090898@gmail.com
Department of Chemistry, Technology and Pharmacy, T.H. Shevchenko National University «Chernihiv Colehium»,
53 Hetmana Polubotka Street, Chernihiv, 14013, Ukraine

Makei O. [*in Ukrainian*: **Макей О.**] ³, teacher, email: alexmckey2017@gmail.com
Department of Chemistry, Technology and Pharmacy, T.H. Shevchenko National University «Chernihiv Colehium»,
53 Hetmana Polubotka Street, Chernihiv, 14013, Ukraine

Kurmakova I. [*in Ukrainian*: **Курмакова І.**] ⁴, Sc.D in Tech. Sc., Prof., email: i.kurmakova@gmail.com
ORCID: 0000-0002-8916-6546 Scopus-Author ID: 6603630402 ResearcherID: H-2041-2019
Department of Chemistry, Technology and Pharmacy, T.H. Shevchenko National University «Chernihiv Colehium»,
53 Hetmana Polubotka Street, Chernihiv, 14013, Ukraine

¹ Study design, statistical analysis, manuscript preparation

² Data collection, statistical analysis

³ Data collection

⁴ Statistical analysis, manuscript preparation