

МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я

НАЦІОНАЛЬНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ ІМЕНІ

О.О.БОГОМОЛЬЦЯ

ФАРМАЦЕВТИЧНИЙ ФАКУЛЬТЕТ

ХІМІЇ ЛІКІВ ТА ЛІКАРСЬКОЇ ТОКСИКОЛОГІЇ

(назва кафедри)

ВИПУСКНА КВАЛІФІКАЦІЙНА РОБОТА

на тему «Прогностичні підходи у дослідженні фізико-хімічних і біологічних властивостей біологічно активної сполуки – похідного бурштинової кислоти за допомогою Swiss TargetPredictio»

Виконав: здобувач вищої освіти 3 курсу, групи Б1А
напряму підготовки (спеціальності)

226 «Фармація, промислова фармація»

(шифр і назва напряму підготовки, спеціальності)

Фармацевтичний факультет, заочна форма навчання

Освітньо-кваліфікаційний рівень «магістр»

«Фармація»

(назва освітньої програми)

Абаронова Іванна Андріївна

(прізвище та ініціали)

Керівник: проф., д.м.н. Ніженковська І.В.

(науковий ступінь, вчене звання, прізвище та ініціали)

Рецензент: проф., д.фарм.н. Вельчинська О.В.

(науковий ступінь, вчене звання, прізвище та ініціали)

Київ – 2024-2025 р.р.

ЗМІСТ

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ.....	3
ВСТУП.....	5
ОСНОВНА ЧАСТИНА.....	10
РОЗДІЛ 1. ОСОБЛИВОСТІ ХІМІЧНОЇ БУДОВИ ТА ВЛАСТИВОСТІ БУРШТИНОВОЇ КИСЛОТА ТА ЇЇ ПОХІДНИХ.....	10
1.1. Особливості хімічної будови	10
1.2. Хімічні модифікації.....	14
РОЗДІЛ 2. ОСОБЛИВОСТІ СИНТЕЗУ ТА ФАРМАЦЕВТИЧНОГО АНАЛІЗУ КОМПОЗИЦІЙ БУРШТИНОВОЇ КИСЛОТИ.....	16
2.1. Синтез, фармакопейні вимоги до аналізу якості	16
РОЗДІЛ 3. ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНА ЧАСТИНА.....	20
ВИСНОВКИ.....	35
СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ.....	36
SUMMARY.....	40
ДОДАТОК 1.....	41

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ

- БАР – біологічно активні речовини
- ВЕРХ – високоефективна рідинна хроматографія
- г – грам
- ГРХ – газо-рідинна хроматографія
- ДМСО – диметилсульфоксид
- ДМФА – диметилформамід
- ІЧ спектр – інфрачервоний спектр
- ЛЗ – лікарські засоби
- мкл – мікролітр
- мкм – мікромметр
- мл – мілілітр
- ММ – молекулярна маса
- нм – наномметр
- РХ – рідинна хроматографія
- см⁻¹ – обернений сантиметр
- Спектр ПМР – спектр протонно-магнітного резонансу
- ТМС – тетраметилсілан
- ТГФ – тетрагідрофуран
- Т. кип. – температура кипіння

T. пл. – температура плавлення

ТСХ – тонкослойная хроматография

УФ спектр – ультрафіолетовий спектр поглинання

ЯМР ^1H – спектр ядерно-магнітного резонансу протонний

АА – адипінова кислота

Alk – алкіл-радикал

Ar – арил-радикал

$^{\circ}\text{C}$ – градуси Цельсія

Hal – галоген

Heterocycl– гетероциклічний фрагмент

ІРА – ізофталева кислота

J, Гц – значення константи спіні-спінової взаємодії, герци

Ph – феніл

Pu – піридин

SA – бурштинова кислота

ВСТУП

Актуальність теми. Бурштинова кислота (за номенклатурою ІЮПАК - бутандіова кислота) — це дикарбонова кислота з хімічною формулою $(\text{CH}_2)_2(\text{CO}_2\text{H})_2$. У живих організмах бурштинова кислота містить у формах аніону, сукцинату. Виконує роль метаболічного проміжного продукту, перетворюючись на фумарат під впливом ферменту сукцинатдегідрогенази, у ланцюзі транспортування електронів, бере участь у створенні АТФ, відображає метаболічний стан клітини [1-3].

Сукцинат утворюється в мітохондріях через цикл трикарбонових кислот. Сукцинат може елімінувати з мітохондріального матриксу та функціонувати в цитоплазмі та позаклітинному просторі, змінюючи моделі експресії генів. Він модулює епігенетичний ландшафт та демонструє гормоноподібну передачу сигналів. Сукцинат пов'язує клітинний метаболізм – утворення АТФ з регуляцією клітинної функції.

Бурштинова кислота використовується у якості дієтичних добавок, харчових добавок, як прекурсор для виробництва розчинників і полімерів. Бурштинову кислоту синтезували за ідеальних параметрів методом, який є можливою альтернативою традиційним енергоємним методам її синтезу. Використовували порожні фруктові грона (EFB) олійної пальми - звичайний сільськогосподарський побічний продукт для синтезу бурштинової кислоти шляхом використання *Actinobacillus succinogenes* у процесі одночасного оцукрювання та ферментації. EFB є одним із легкодоступних і економічно ефективних субстратів для синтезу бурштинової кислоти.

Створено унікальну концепцію біопереробки для синтезу бурштинової кислоти з гідролізу відходів овочів і фруктів, з використанням сирих ферментних екстрактів *Rhizopus oryzae*. Проведена ферментація гідролізату за допомогою *Actinobacillus succinogenes* (рис.1) [4-6].

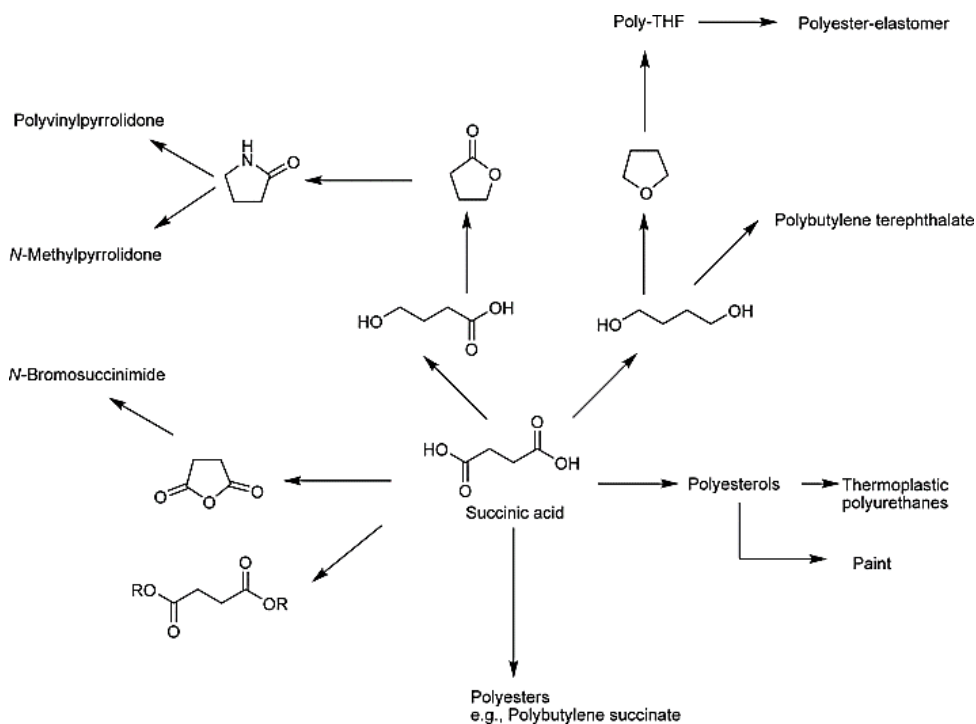


Рисунок 1. Синтез бурштинової кислоти.

Бурштинова кислота використовується у виробництві поліуретанів, фарб та покриттів, клеїв, герметиків, безфталатних пластифікаторів, барвників і пігментів. Вона виступає важливим реагентом у органічному синтезі. Є важливим хімічним реагентом у косметичній та фармацевтичній промисловості – виробництво косметики, засобів особистої гігієни, фармацевтичних препаратів.

Бурштинова кислота включена до категорії найбільш високоякісних хімічних речовин з біомаси завдяки її потенціалу бути важливим будівельним блоком для отримання хімікатів. Бурштинову кислоту, отриману в процесі бродіння, використовують як заміну малеїнового ангідриду та прекурсор для синтезу 1,4-бутандіолу (BDO), тетрагідрофурану (THF) і γ -бутиролактону (GBL).

Серед різноманіття гетероциклів сукцинімід – похідне бурштинової кислоти. Сукцинімід є відомим скаффолдом для створення ліків з різноманітним терапевтичним застосуванням. Похідні сукцинімід мають різні фармакологічні властивості: протисудомні, протизапальні, протипухлинні

агенти, інгібітори ферментів та антимікробні агенти, ліганди рецепторів 5-HT. Багато прогнозовано похідних сукциніміду для створення потенційних ЛЗ за допомогою аналізу SAR (структурно-активний зв'язок) та інших програм комп'ютерного прогнозування.

Сукциніміди – це гетероциклічні сполуки з ядром піролідин-2,5-діону (фенсуксимід (PTS), метсуксимід (MTS), етосуксимід (ETS)).

Серед похідних сукциніміду такі лікарські засоби, як тековірімат для лікування віспи, луразидон - атипичний антипсихотичний засіб для лікування шизофренії, пероспірон - антипсихотичний засіб другого покоління з сімейства азапіронів. Тивантиніб знаходиться на клінічних дослідженнях з метою вивчення можливості його використання для лікування пухлин шляхом пригнічення активності c-Met.

Серед лікарських засобів – похідних бурштинової кислоти досліджено Суфан – новий неглікозидний кардіотонік з кардіопротекторними властивостями. Суфан вивчали при сублінгвальному та внутрішньовенному введенні на кардіогемодинаміку інтактних кролів та кролів з гемічною гіпоксією. Встановлено, що препарат викликає помірну активацію скорочувальної активності міокарду. В умовах гемічної гіпоксії суфан покращує показники гемодинаміки. Він не порушує ритму серцевих скорочень та вибірково поліпшує розслаблення міокардіальних волокон. Отримані дані доводять перспективність сублінгвального застосування суфану. Його можна використовувати для корекції кардіогемодинамічних порушень при гіпоксичних станах.

Проблема молекулярного дизайну синтезу сполук спрямована на досягнення необхідних цільових властивостей. Під час прогнозування використовують кластери властивостей для молекулярного дизайну молекул сполук. Візуальне молекулярне проектування з кластеризацією застосовується при проектуванні, яке ґрунтується на трьох властивостях. Також, використовується метод алгебраїчного молекулярного проектування з

кластерами властивостей.

Ефективні біологічно активних речовини (БАР) ґрунтується на їх характеристиках – цілеспрямованих біологічних властивостях та мінімумі побічних ефектів. Враховуються вимоги до біофармацевтичних та фармакокінетичних характеристик майбутніх потенційних лікарських засобів.

Важливим є раціональний дизайн ліків (*drug design*), в основі якого лежить цілеспрямований пошук ефективних сполук з дослідженням в умовах *in silico*.

За допомогою програми Swiss TargetPredictio (SIB Swiss Institute of Bioinformatics) створюють дизайн молекули та досліджують всі характеристики досліджуваної сполуки. Також, можливе прогнозування на основі лігандів.

Актуальність роботи полягає у дослідженні неописаних раніше фармакологічних та токсичних властивостей лікарського засобу Суфану – нового неглікозидного кардіотоніка з кардіопротекторними властивостями за допомогою програми Swiss TargetPredictio (SIB Swiss Institute of Bioinformatics). Аналіз відкриває можливості для подальшого вивчення властивостей Суфану як перспективного та сучасного лікарського засобу.

Мета і завдання дослідження. Комп'ютерне прогнозування фармакологічних властивостей та нецільових ефектів лікарського засобу Суфану – нового неглікозидного кардіотоніка з кардіопротекторними властивостями на підставі аналізу його хімічної структури *in silico* за допомогою програми Swiss TargetPredictio (SIB Swiss Institute of Bioinformatics).

Завдання дослідження:

- проаналізувати особливості хімічної структури лікарського засобу Суфану;
- провести комп'ютерне прогнозування фізичних, фізико-хімічних та біологічних властивостей та нецільових ефектів за допомогою програми Swiss TargetPredictio (SIB Swiss Institute of Bioinformatics) лікарського

засобу Суфану;

- зробити порівняльний аналіз отриманих даних та інтерпретувати результати щодо потенційних властивостей нових анельованих похідних сукциніміду та їх структурно споріднених сполук.

Методи дослідження. Комп'ютерний аналіз за програмою Swiss Target Predictio (SIB Swiss Institute of Bioinformatics), Swiss-ADME, Protox-II.

Новизна та значення одержаних результатів. Новизна експериментального дослідження полягає в імплементації отриманих результатів прогнозування та аналізу властивостей лікарського засобу Суфану з метою розширення напрямків його використання в медичній та фармацевтичній практиках.

Апробація результатів дослідження. Результат досліджень апробовано на міжнародній науково-практичній конференції

Публікації: За матеріалами дослідження подані до публікації тези доповіді на V Науково-практичної конференції з міжнародною участю «PLANTA+. НАУКА, ПРАКТИКА ТА ОСВІТА» в онлайн форматі 28-29 січня 2025 р., м. Київ, Україна.

Структура роботи: загальну кількість сторінок – 41, кількість розділів–3, кількість додатків–1, кількість використаних джерел – 31.

ОСНОВНА ЧАСТИНА

РОЗДІЛ 1. СИНТЕЗ ТА ВЛАСТИВОСТІ БУРШТИНОВОЇ КИСЛОТА ТА ЇЇ ПОХІДНИХ

1.1.Методи синтезу

Синтез янтарної кислоти та її похідних. Сукцинатне бродиння має потенціал для досягнення обсягів виробництва лимонної кислоти. Виробництво біобурштинової кислоти може створити значні нові ринки для вуглеводів. Економічні оцінки свідчать про конкурентоспроможність бурштинової кислоти на біологічній основі. Бурштинову кислоту отримують гідруванням малеїнового ангідриду з гідратацією отриманого проміжного бурштинового ангідриду для синтезу бурштинової кислоти. Виробництво ферментативної бурштинової кислоти перевищило нафтохімічне виробництво. Успіх виробництва бурштинової кислоти на біологічній основі залежить від її потенціалу як альтернативи малеїновому ангідриду, проміжного продукту для синтезу 1,4-бутандіолу та полібутиленсукцинату (рис.1.1.1).

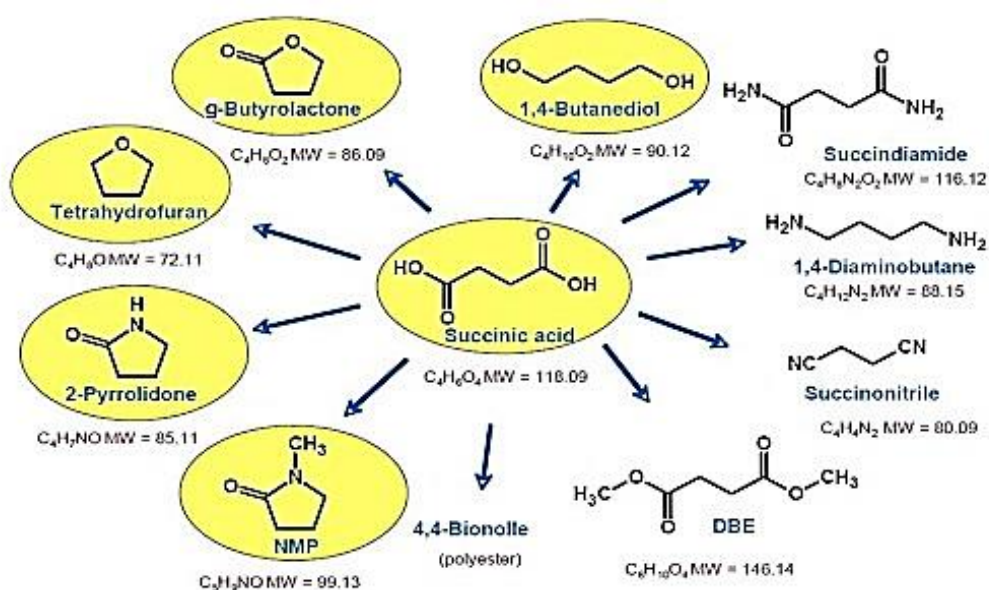


Рисунок 1.1.1. Модифікації бурштинової кислоти.

У разі слібкої конверсії цукру з ефективністю 70% для лігноцелюлозної біомаси другого покоління тенденція змінюється. Основними проблемами виробництва бурштинової кислоти на біологічній основі є ефективність використання матеріалу та коефіцієнт E (маса відходів/маса продукту). Ефективність матеріалу та коефіцієнт E для нафтохімічних процесів виробництва бурштинової кислоти із малеїнового ангідриду становлять 76% та 0,3. Ці два чинники покращують шляхом відновлення води та валоризації побічного продукту сульфату амонію (процес Murgiant), спільного виробництва етанолу (процес Reverdia) [7-10].

Хімічний синтез бурштинової кислоти. Бурштинову кислоту отримують переважно гідруванням малеїнової кислоти або малеїнового ангідриду. Малеїновий ангідрид одержують шляхом каталітичного окислення вуглеводнів. Нафтохімічне виробництво бурштинової кислоти досягається каталітичним гідруванням малеїнового ангідриду з наступною гідратацією. Отриманий розчин концентрують для забезпечення кристалізації янтарної кислоти. Продукт виділяють центрифугуванням і сушінням.

Для синтезу 1,4-BDO бурштинова кислота виробляється як проміжний продукт *in situ*. Альтернативні хімічні шляхи отримання бурштинової кислоти – це парафінове окислення, електролітичне відновлення малеїнового ангідриду в кислому середовищі, каталітичне приєднання ацетилену та акрилової кислоти.

Біологічні шляхи отримання бурштинової кислоти. Сучасні біологічні шляхи виробництва бурштинової кислоти використовують E. coli та штами дріжджів. Меляса, цукрові суміші та гліцерин були оцінені як джерела вуглецю. Дріжджові екстракти та побічні продукти переробки пшениці використовувалися як джерела азоту. Процес ізоляції та очищення є критично важливими для виробничих витрат.

Обмежена кількість процесів біосинтезу бурштинової кислоти досягає продуктивності понад 3 г/л/год. Враховуючи прогнозовані обсяги та вартість, безперервне інтегроване виробництво перевершить періодичний процес для біосинтезу бурштинової кислоти.

Ферментаційне виробництво бурштинової кислоти є не тільки вигідним, але також призводить до фіксації CO₂. Ферментаційні мікроорганізми, що продукують сукцинат, можна класифікувати на природні (бактерії, гриби) та сконструйовані (бактерії, дріжджі). Природні види бактерій демонструють високу толерантність до осмотичного тиску, викликаного високою концентрацією сукцинату. Для їх культивування потрібні дорогі поживні речовини. Штами грибів демонструють нижчу продуктивність, ніж бактеріальні аналоги.

Відомими мікроорганізмами, створеними для виробництва сукцинату, є *E. coli*, *Corynebacterium glutamicum* і *S. cerevisiae*. Стратегії штамової інженерії для продуктивності сукцинату включають інактивацію шляхів розгалуження, надмірну експресію генів. Біосинтез сукцинату може протікати в анаеробних і аеробних умовах. Анаеробне бродіння є кращим через низькі капіталовкладення.

Три шляхи утворення сукцинату – це шлях гліюксилату, окислювальна та відновна гілки циклу триарбонової кислоти. Гліюксилатний і окислювальний шляхи активні в аеробних умовах. Відновна гілка циклу TCA відбувається в анаеробних умовах.

Утворення за допомогою гліюксилату призводить до дисбаланса електронів. Активація гліюксилатного шляху в поєднанні з анаеробним бродінням покращує вихід сукцинату. Вихід сукцинату та утворення побічного продукту в анаеробній культурі залежить від наявності NADH. Під час окислювальної гілки циклу TCA має бути заблоковано перетворення

сукцинату на фумарат. Природа шляху бродіння та співвідношення CO₂/H₂ є критичними факторами у виробництві сукцинату.

Сукцинат є одним із ключових проміжних продуктів циклу TCA. Можна синтезувати бурштинову кислоту шляхом оцінки метаболічних шляхів, що ведуть до проміжних продуктів циклу TCA – лактат, ацетат та етанол.

Мікроорганізми для виробництва бурштинової кислоти на біооснові включають *Actinobacillus succinogenes*, *Anaerobiospirillum succiniciproducens*, *Mannheimia succiniciproducens*, *C. glutamicum*, *Bacteroides fragilis*, *E. coli* тощо. *A. Succiniciproducens* та *A. succinogenes* слідуєть карбоцикіназному шляху фосфоенолпіруват (PEP) для виробництва сукцинату. *A. succiniciproducens* є облигатним анаеробом. *A. succinogenes* є факультативним анаеробом, здатним перемикається між аеробним та анаеробним шляхами. *E. coli* утворює сукцинат різними шляхами. *A. Succinogenes* має високу толерантність до сукцинатних солей.

При низькому рівні CO₂ *A. succiniciproducens* виробляє молочну кислоту. *A. succinogenes* виробляє більше етанолу. Карбоксилювання пірувату є контрольним етапом біосинтезу бурштинової кислоти. Біосинтез бурштинової кислоти використовує глюкозу або гліцерин як джерело вуглецю.

Бурштинова кислота може утворюватися в анаеробних і аеробних умовах. Комбінована анаеробна та аеробна стратегія застосовується для біосинтезу бурштинової кислоти. Вуглекислий газ і карбонати створюють рівновагу між CO₂ і регулюються рН у ферментаційному бульйоні.

У системі біосинтезу водень є потенційним донором електронів для підвищення виходу сукцинату. Піруват був визначений як четвертий вузол, що регулює шляхи ферментації *A. succinogenes* до сукцинату. При високих концентраціях CO₂ і H₂ *A. succinogenes* виробляє більше сукцинату. Високі концентрації NaHCO₃ мінімізують тенденцію переміщення потоку від шляху

С4 до шляха С3. Більшість процесів бродіння здійснюються в реакторах періодичної дії. Високі титри та вихід сукцинату отримували в системах із періодичним або безперервним підживленням. Були зареєстровані титри сукцинату 133 г/л при використанні сконструйованого *C. glutamicum* у середовищі з глюкози, бікарбонату та формиату в анаеробних умовах. Рекомбінантна кишкова паличка AFP184 продемонструвала продуктивність 3 г/л/год при застосуванні двофазної ферментації. *E. coli* продукувала бурштинову кислоту з титрами до 99,2 г/л.

Продуктивність досягає 14,8 г/л/год при титрі 42 г/л при використанні комплексної системи мембрана-біореактор-електродіаліз. Система ферментації виробляє висококонцентрований безклітинний розчин сукцинату, який можна відновити випаровуванням води [11-15].

Запропонована реакційна схема для відновного амідуювання бурштинової кислоти етаноламіном. В реакційній суміші присутні вода та етаноламін (рис.1.1.2).

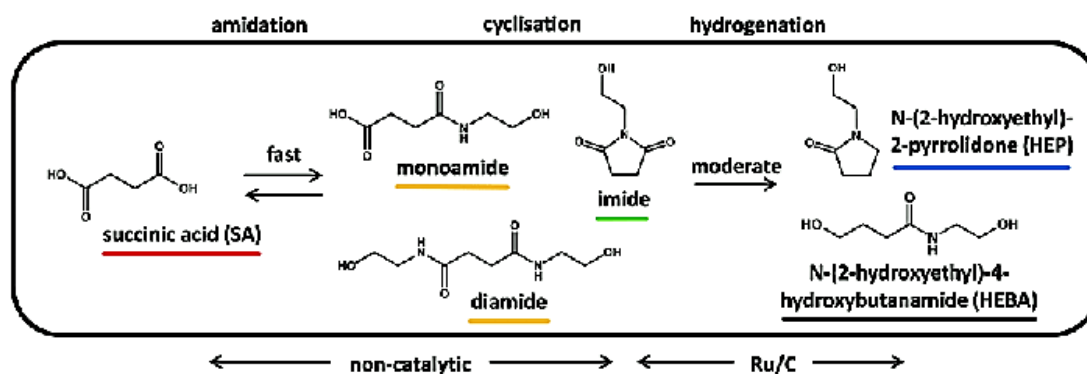


Рисунок 1.1.2. Амідуювання бурштинової кислоти етаноламіном.

1.2. Хімічні модифікації

Бурштинова кислота та ітаконова кислота були визначені Міністерством енергетики США як хімічні речовини з найвищою доданою вартістю. Обидва хімічні речовини є комерційно доступними. Бурштинова кислота є

природною хімічною речовиною, яка була ідентифікована в бичачому рубці. Ітаконову кислоту виготовляють біологічними методами. Бурштинова кислота та ітаконова кислота є двома хімічними речовинами з дуже подібними молекулярними структурами.

Бурштинова кислота є універсальною хімічною речовиною, яка використовується на ринках засобів особистої гігієни та харчових добавок у великому виробництві полієфіру, поліуретанів, пластифікаторів. В даний час янтарна кислота переважно виробляється з бутану шляхом каталітичного гідрування малеїнового ангідриду на основі нафти [15-21].

Бурштинова кислота є хімічною основою для отримання харчових інгредієнтів, як попередник активних фармацевтичних інгредієнтів і фармацевтичних добавок. Вона має потенціал у промисловому застосуванні для заміни малеїнового ангідриду; служить джерелом для виробництва 1,4-бутандіолу (BDO), тетрагідрофурану (THF), γ -бітиролактону (GBL).

1,4-Бутандіол може бути карбонільований для синтезу адипінової кислоти для виробництва нейлону та мастильних матеріалів, піни. BDO є сировиною для виробництва полібутилентерефталату (PBT). Сукцинати можуть бути використані як добавки до кормів для тварин, як джерело для синтезу білка. Діетилсукцинат можна використовувати для видалення фарби (рис. 1.2.1).

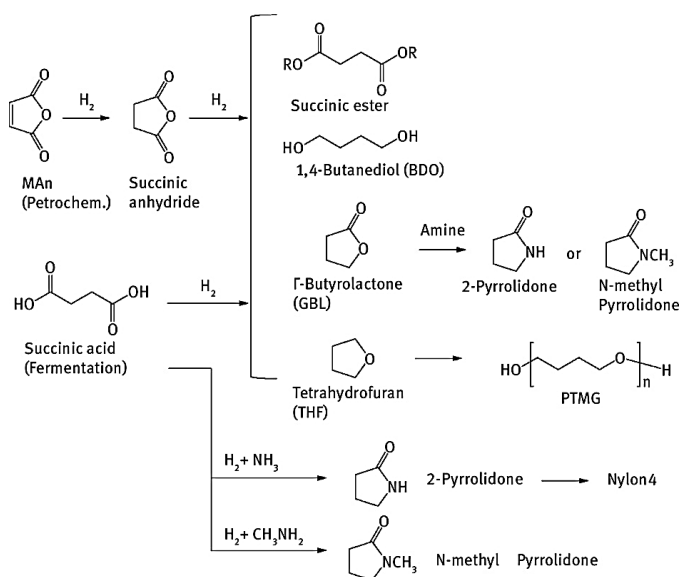


Рисунок 1.2.1. Бурштинова кислота як джерело для синтезу БАР.

Трометамін бурштинової кислоти – це сильний і перорально активний анксіолітик. Він є проміжним продуктом циклу трикарбонових кислот. Трометамін бурштинової кислоти використовується як прекурсор промислово важливих хімічних речовин у харчовій, хімічній та фармацевтичній промисловості (рис. 1.2.2).

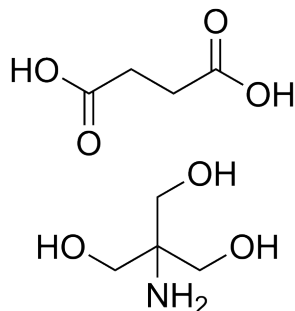


Рисунок 1.2.2. Трометамін бурштинової кислоти.

Бурштинова кислота на біоснові (SA) — це двовуглецева кислота, яку виробляють прямим бродінням глюкози за допомогою модифікованих дріжджів або бактерій. Раніше бурштинову кислоту отримували з нафтохімічних джерел: процес окислення/відновлення бензолу, часткового окислення бутану. Завдяки останнім досягненням у біотехнології бурштинова кислота на біологічному основі стала універсальним і екологічно чистим хімічним матеріалом.

РОЗДІЛ 2. ОСОБЛИВОСТІ СИНТЕЗУ ТА ФАРМАЦЕВТИЧНОГО АНАЛІЗУ КОМПОЗИЦІЙ БУРШТИНОВОЇ КИСЛОТИ

2.1. Синтез, фармакопейні вимоги до аналізу якості

Одним із продуктів циклізації бурштинової кислоти є гетероцикл сукцинімід. Сукцинімідний цикл є важливим скаффолдом у синтезі біологічно активних сполук та лікарських засобів.

Синтез сукциніміду із амонійної солі бурштинової кислоти (рис. 2.1.1).

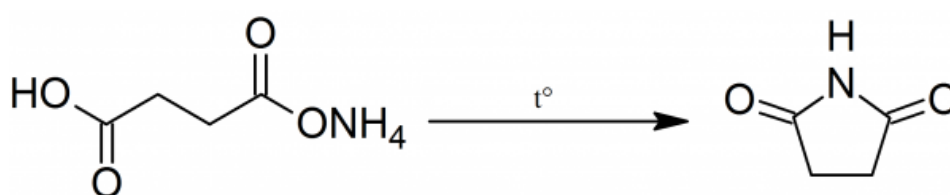


Рисунок 2.1.1. Синтез сукциніміду.

Хімічна структура великої кількості лікарських засобів ґрунтується на сукцинімідному скаффолді (рис. 2.1.2).

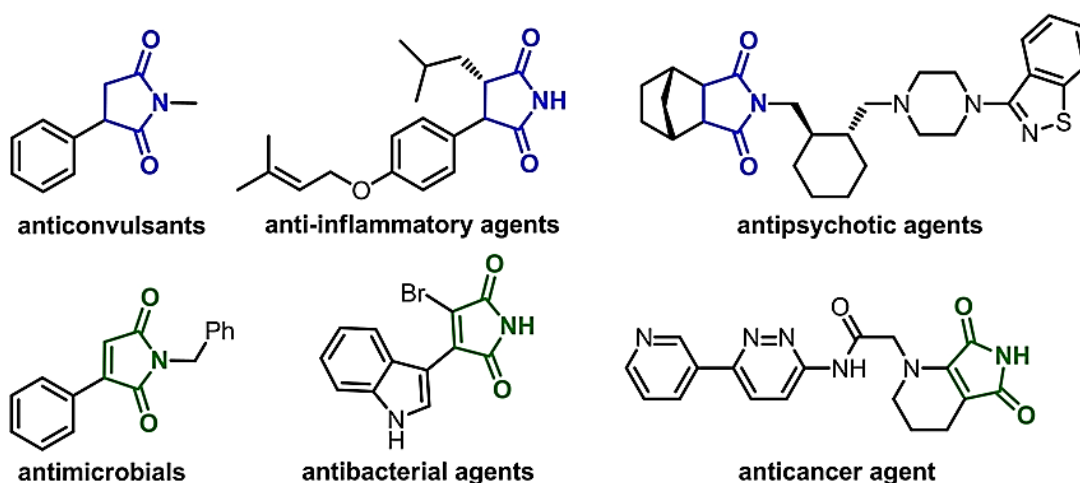


Рисунок 1.2.2. Скаффолд сукциніміду.

Селективні циклізації були проведені шляхом модифікації основи молекули сукциніміду. Катепсини К і S використовують для лікування остеопорозу і артриту. Інгібітор катепсину К містить сукцинімід.

Досліджено потенціал сукцинімідного каркаса як інгібітора речовини катепсину (рис. 2.1.3).

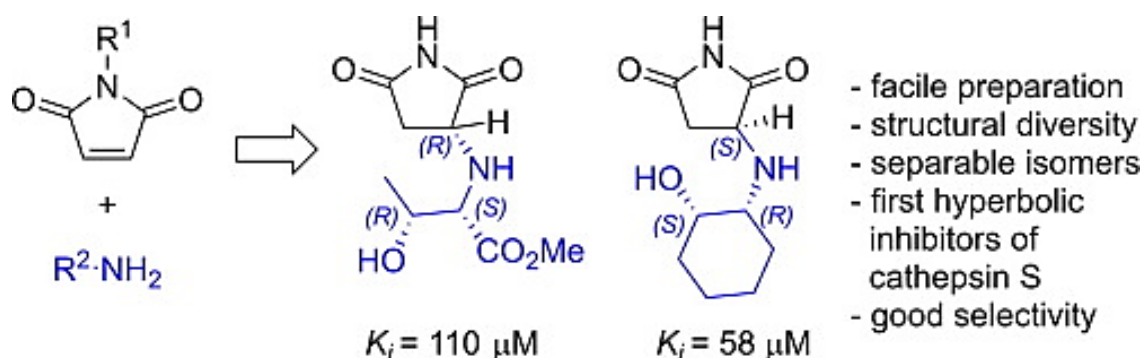


Рисунок 2.1.3. Модифікації сукцинімідного каркасу.

За допомогою програми аналізу SAR спрогнозовано та отримано багато похідних сукциніміду з прогнозованою активністю. Можна спостерігати загальну перспективу похідних сукциніміду (рис. 2.1.4) [22-31].

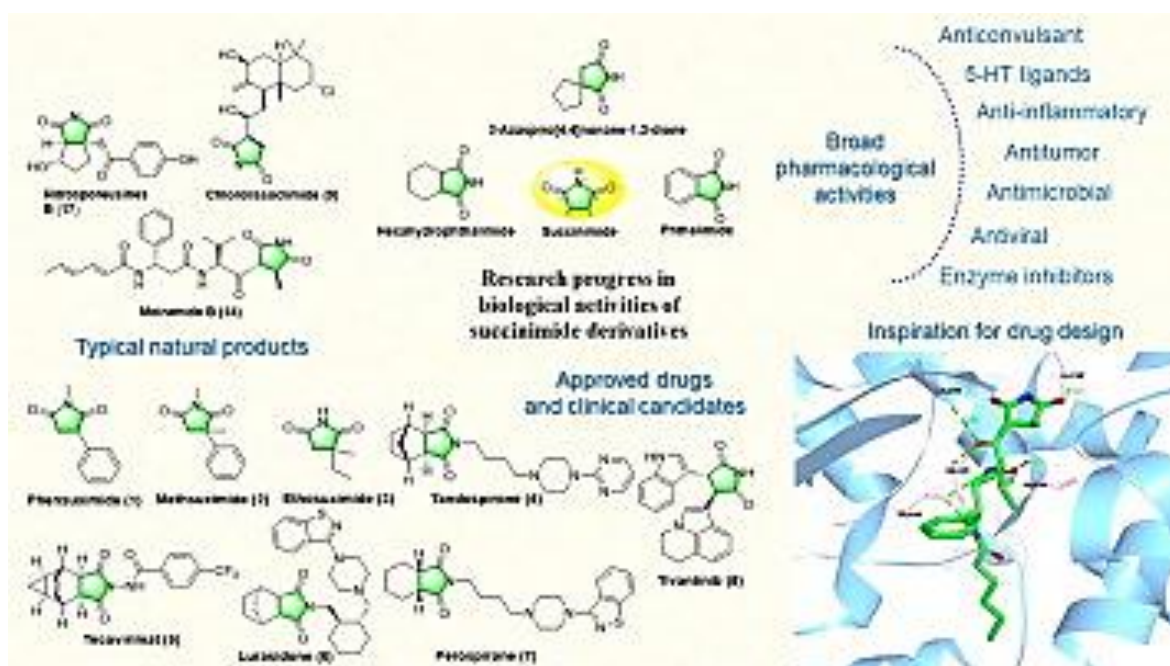


Рисунок 2.1.4. Перспектива похідних сукциніміду.

Каталітичним асиметричним синтезом хіральних сукцинімідів синтезовано похідні хіральних сукцинімідів (рис. 2.1.5).

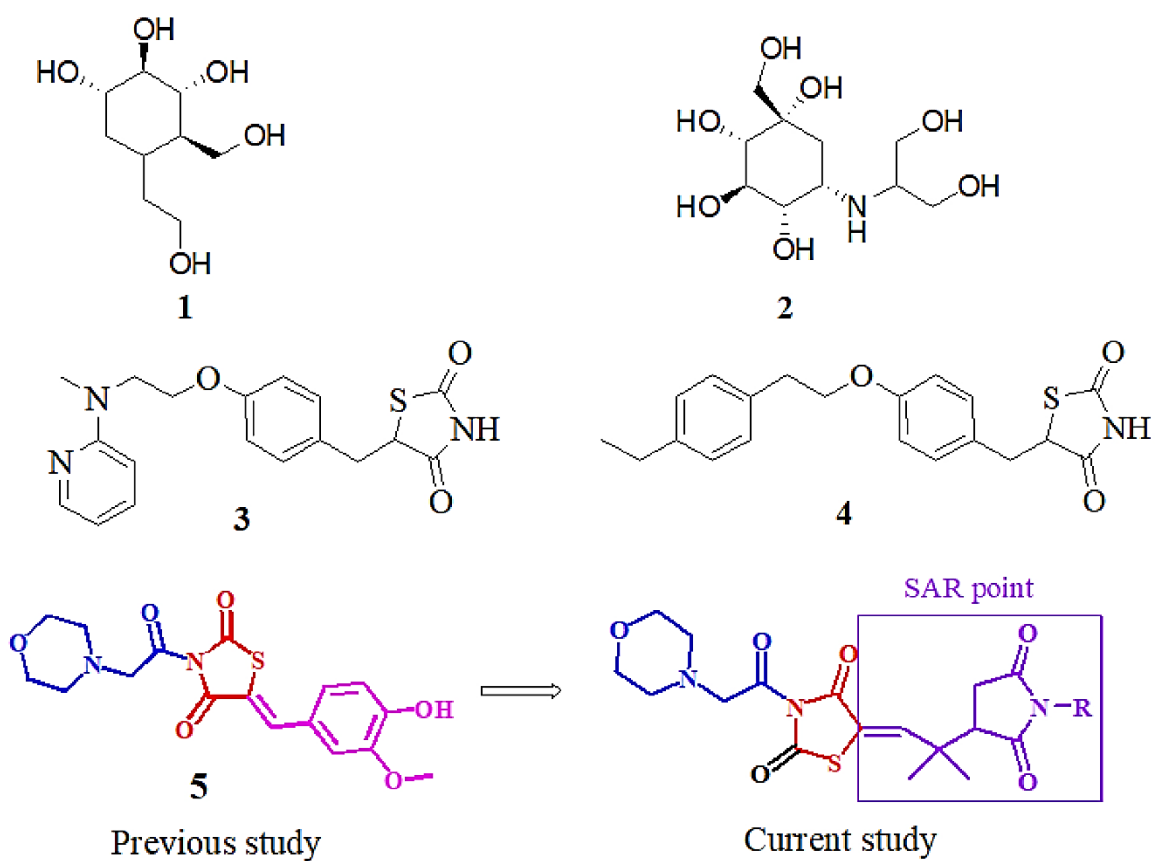


Рисунок 2.1.5. Похідні хіральних сукцинімідів.

РОЗДІЛ 3. ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНА ЧАСТИНА

Суфан є похідною амінокислоти L-триптофану, в молекулі якої присутній фрагмент бурштинової кислоти (рис. 3.1).

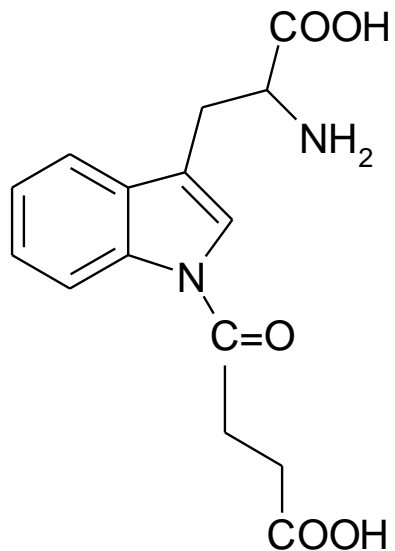


Рисунок 3.1. Хімічна структура Суфану.

На рисунках 3.2-3.6 представлено скелетну модель молекули суфану, нумерація атомів в молекулі суфану, кульострижнева та сферична моделі молекули суфану, розподіл електронної щільності на атомах молекули суфану.

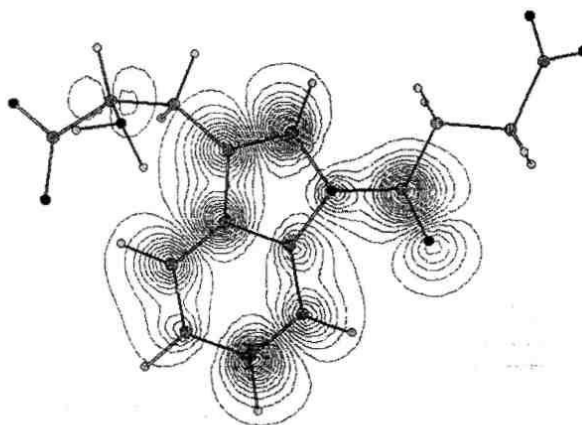


Рисунок 3.2. Скелетна модель молекули Суфану.

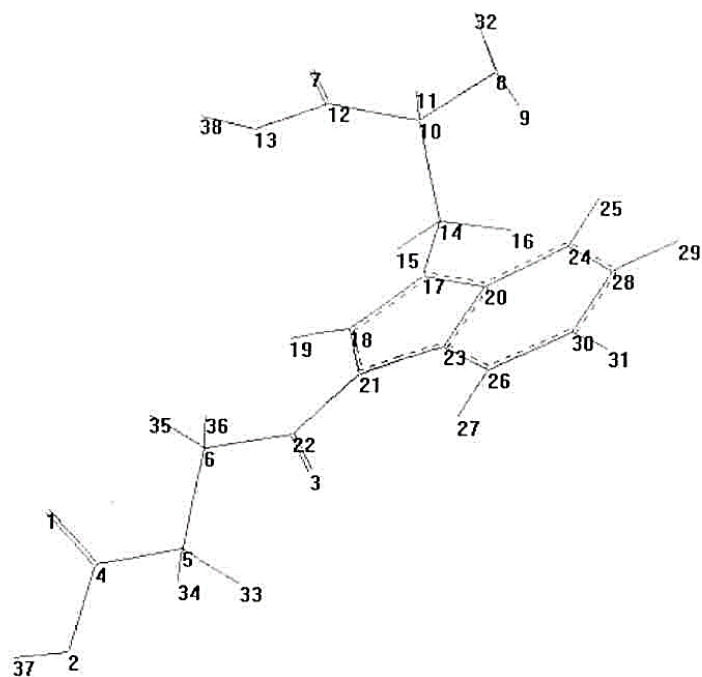


Рисунок 3.3. Нумерація атомів в молекулі Суфану.

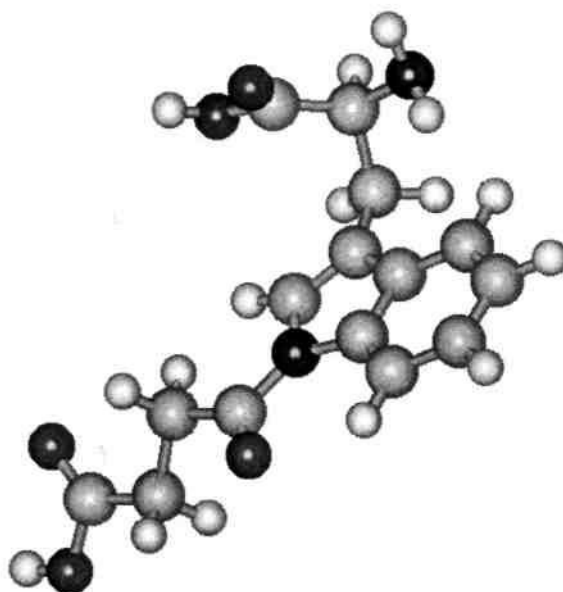


Рисунок 3.4. Кульобрижнева модель молекули Суфану.

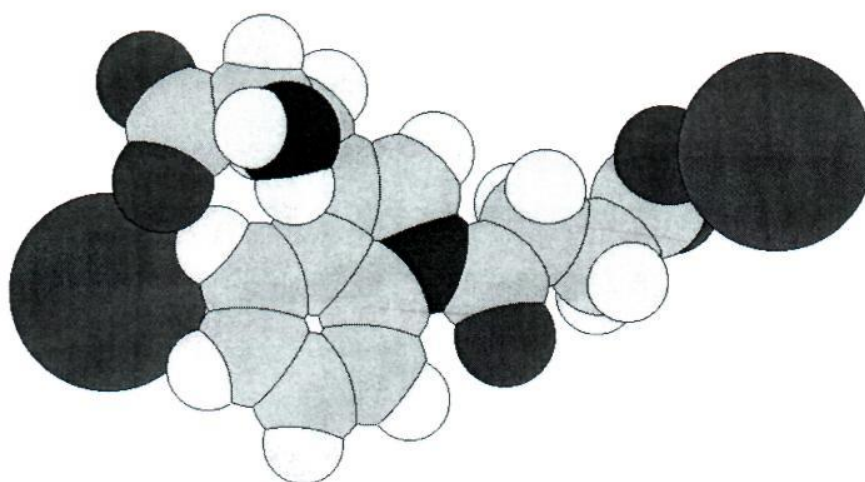


Рисунок 3.5. Сферична модель молекули Суфану.

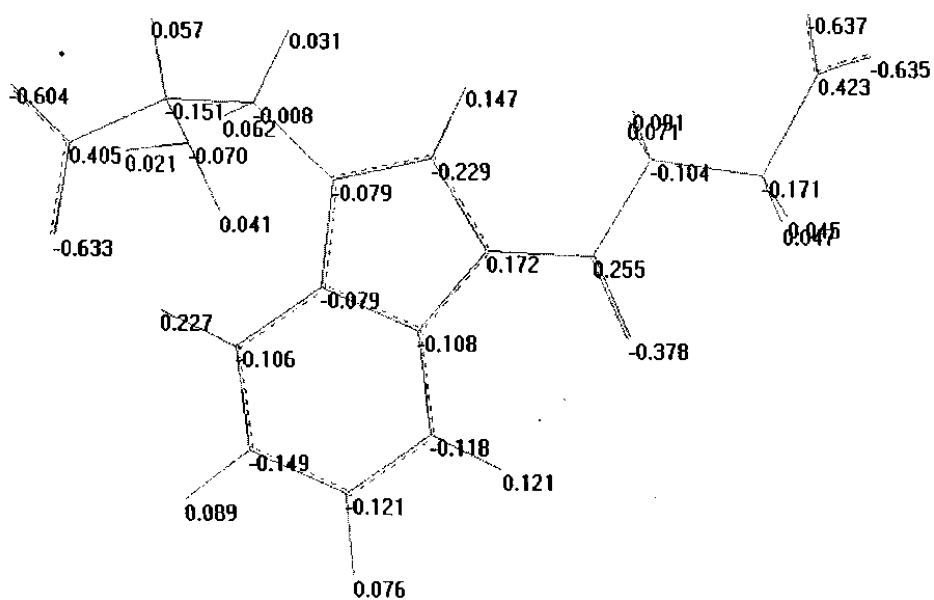


Рисунок 3.6. Розподіл електронної щільності на атомах молекули Суфану.

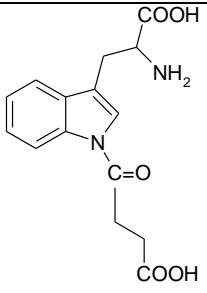
Отримані результати:

Метою роботи є аналіз взаємозв'язку «структура-активність» молекули Суфану із фармакофорними угрупованнями за допомогою програми комп'ютерного прогнозування Swiss TargetPredictio.

Основними завданнями роботи є прогнозуванням фізико-хімічних параметрів, фармакологічних властивостей, визначення біомішеней молекули Суфану за допомогою програми комп'ютерного прогнозування Swiss TargetPredictio з метою створення основних стратегічних і тактичних напрямків у подальшому дослідженні Суфану.

Результати комп'ютерного аналізу молекули Суфану представлено у таблиці 3.1, на рисунках 3.7-3.10.

Таблиця 3.1. Результати розрахунку фізико-хімічних параметрів та прогнозування біологічної активності Суфану.

	
Суфан	
Кількість поворотних зв'язків	7
Кількість Н-зв. акцепторів	6
Кількість Н-зв. донорів	3
Молярна рефракція	78.87
Ліпофільність $\text{Log } P_{o/w}$	-0.14
Фармакокінетика	ГІ (GI) абсорбція- висока

	Гемато-енцефалічний бар'єр (BBB) - відсутній
Оцінка біодоступності	0.56
Прогнозовані потенційні біологічні мішені	Ензими – 26,7%, Ліганд-залежні іонні канали – 26,7%, Протеїн-зв'язані рецептори родини AG – 20,0%, Протеаза – 20,0%, Електрохімічні переносники – 6,7%
Аналоги та їх біологічна активність	D-Триптофан, Бета-Гідрокситриптофан (клінічні дослідження), Окситриптан – лікування м'язових спазмів, Гологімод (дипептид, SCV-07) – лікування туберкульозу, бактеріальних інфекцій, Оглуфанід (дипептид) - імуномодулятор, лікування хронічного гепатиту, терапія пухлин.

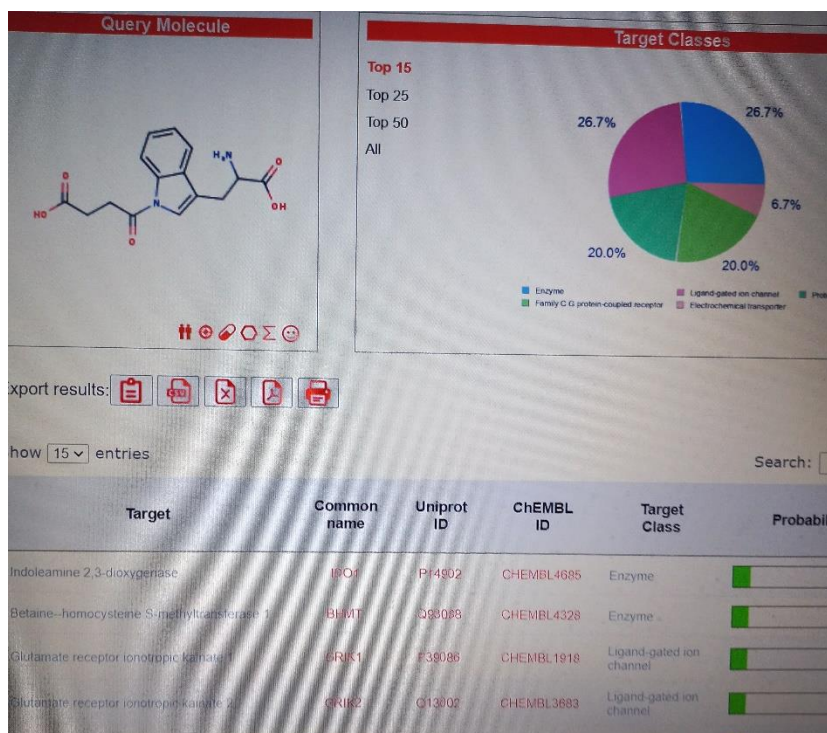


Рисунок 3.7. Біомішені впливу Суфану.

SwissTargetPrediction

Target	Common name	Uniprot ID	ChEMBL ID	Target Class	Probability*	Known actives (3D/2D)
Indoleamine 2,3-dioxygenase	IDO1	P14902	CHEMBL4685	Enzyme	0.119403562123	0 / 1
Betaine-homocysteine S-methyltransferase 1	BHMT	Q93088	CHEMBL4328	Enzyme	0.11150186548	14 / 0
Glutamate receptor ionotropic kainate 1	GRIK1	P39086	CHEMBL1918	Ligand-gated ion channel	0.11150186548	65 / 0
Glutamate receptor ionotropic kainate 2	GRIK2	Q13002	CHEMBL3683	Ligand-gated ion channel	0.11150186548	52 / 0
Aminopeptidase N	ANPEP	P15144	CHEMBL1907	Protease	0.11150186548	16 / 0
Glutamate receptor ionotropic kainate 3	GRIK3	Q13003	CHEMBL3684	Ligand-gated ion channel	0.11150186548	5 / 0
Angiotensin-converting enzyme	ACE	P12821	CHEMBL1808	Protease	0.11150186548	53 / 57
Metabotropic glutamate receptor 3	GRM3	Q14832	CHEMBL2888	Family C G protein-coupled receptor	0.11150186548	14 / 0
Metabotropic glutamate receptor 6	GRM6	O15303	CHEMBL4573	Family C G protein-coupled receptor	0.11150186548	7 / 0
Metabotropic glutamate receptor 2	GRM2	Q14416	CHEMBL5137	Family C G protein-coupled receptor	0.11150186548	76 / 0
Gamma-glutamylcysteine synthetase	GCLC	P48506	CHEMBL4055	Enzyme	0.11150186548	2 / 0
Excitatory amino acid transporter 3	SLC1A1	P43005	CHEMBL2721	Electrochemical transporter	0.11150186548	14 / 0
Glutamate receptor ionotropic, AMPA 2	GRIA2	P42262	CHEMBL4016	Ligand-gated ion channel	0.11150186548	12 / 0
Cytosolic phospholipase A2	PLA2G4A	P47712	CHEMBL3816	Enzyme	0.11150186548	0 / 38
Nepriylsin (by homology)	MME	P08473	CHEMBL1944	Protease	0.11150186548	9 / 17
Glutathione S-transferase kappa 1	GSTK1	Q9Y2Q3	CHEMBL4491	Enzyme	0.11150186548	1 / 0
Excitatory amino acid transporter 2	SLC1A2	P43004	CHEMBL4973	Electrochemical transporter	0.11150186548	9 / 0
Peroxisome proliferator-activated receptor gamma	PPARG	P37231	CHEMBL235	Nuclear receptor	0.11150186548	1 / 17
Aminopeptidase A	ENPEP	Q07075	CHEMBL3439	Protease	0.11150186548	33 / 0
Leucine aminopeptidase	LAP3	P28838	CHEMBL3965	Protease	0.11150186548	11 / 0
Endoplasmic reticulum aminopeptidase 2	ERAP2	Q6P179	CHEMBL5043	Protease	0.11150186548	7 / 9
Matrix metalloproteinase 3	MMP3	P08254	CHEMBL283	Protease	0.11150186548	0 / 26
Matrix metalloproteinase 1	MMP1	P03956	CHEMBL332	Protease	0.11150186548	0 / 57
Matrix metalloproteinase 2	MMP2	P08253	CHEMBL333	Protease	0.11150186548	0 / 81
Matrix metalloproteinase 7	MMP7	P09237	CHEMBL4073	Protease	0.11150186548	0 / 18

Рисунок 3.8. Статистичний звіт щодо біомішеної впливу Суфану.

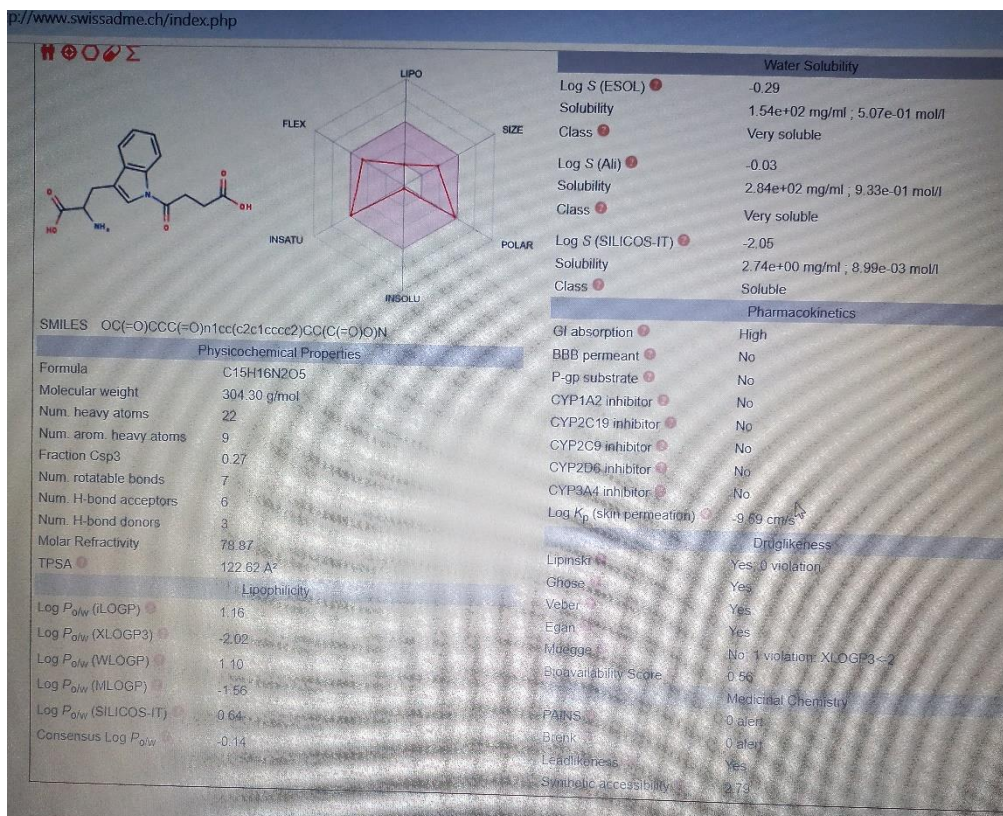


Рисунок 3.9. Фізико-хімічні характеристики молекули Суфану.

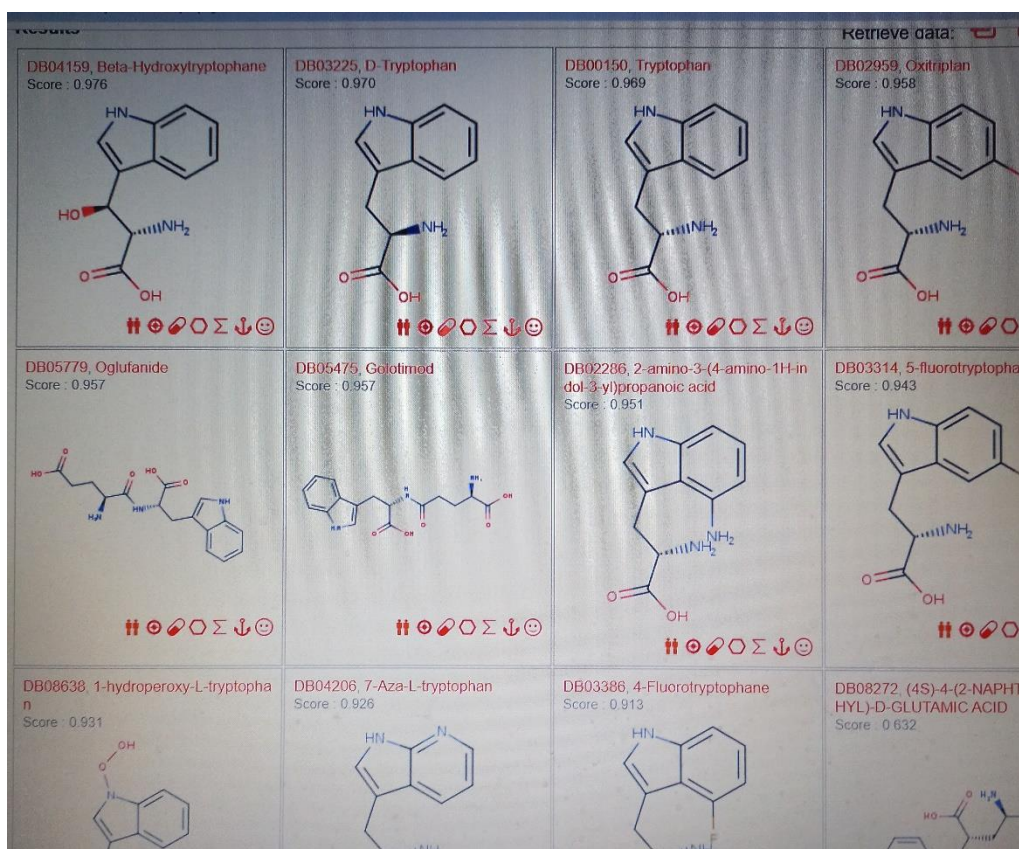


Рисунок 3.10. Хімічні аналоги Суфану.

Таким чином, спрогнозовано фізичні параметри, хімічні властивості та їх біологічна дія молекули Суфану, а саме:

- кількість поворотних зв'язків у молекулі 7, що свідчить про просторову ізомерію молекули Суфану;
- молекула містить 3 Н-зв'язаних донорів та 6 Н-зв'язаних акцепторів;
- значення молярної рефракції 78.87 см³/мол. Для порівняння значення молярної рефракції води дорівнює 3.72 см³/мол;
- важливими фармакокінетичними факторами є ліпофільність сполук, їх абсорція: спорідненість Суфану до ліпідів негативна – ліпофільність -0,14, що не дозволяє її проникненню крізь біологічні мембрани та накопиченню в жировій тканині. Всмоктування хімічної речовини залежить від фізіології ШКТ, її фізико-хімічних властивостей (розчинність (log P), розмір частинок, хімічна форма, рка). Гастроінтесцинальна абсорбція Суфану висока, молекули Суфану не здатні дифундувати крізь мембрани ГЕБ;
- біодоступність Суфану дорівнює 0.56.

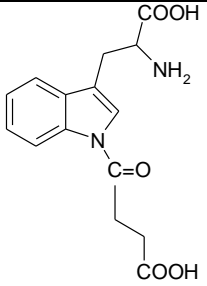
26,7% – це прогнозовані біомішені впливу Суфану ензими або травні ферменти, які прискорюють всі хімічні процеси у організмі (амілаза, мальтаза, ліпаза, протеаза тощо).

Суфан може бути активними по відношенню до ліганд-залежних іонних каналів – 26,7%, протеїн-зв'язаних рецепторів родини AG – 20,0%, протеази – 20,0%, електрохімічних переносників – 6,7%.

Досліджено за принципом гомології (D-Tryptophane, Beta-Hydroxytryptophane, Oxitriptan, Golotimod, Oglifanid) прогнозовані додаткові фармакологічні властивості Суфану. Суфан може розглядатися як потенційний лікарський засіб для лікування туберкульозу, хронічного гепатиту, онкологічних захворювань, як імуномодулятор.


Комп'ютерне прогнозування токсичності Суфану за допомогою програм Protox-II, Swiss-Prot. Результати дослідження представлено в таблиці 3.2.

Таблиця 3.2. Результати комп'ютерного прогнозування токсичності Суфану Protox-II, Swiss-Prot.

	
<p>Суфан</p> <p>Шлях введення – <i>per os</i></p>	
Прогнозована токсичність, LD50	225 mg/kg
Клас токсичності	3
Середня подібність	62,31%
Точність прогнозу	68,07%
Біомішені	<p>HRH1_HUMAN (Histamine H1 receptor)</p> <p>ESR2_HUMAN (ESTROGEN receptor beta)</p> <p>AA2AR-HUMAN (Adenosine receptor A2a)</p> <p>та інші (див. скрин)</p>

На рисунках 3.11-3.18 представлено результати прогнозування токсичності Суфану.

Oral toxicity prediction results for input compound



Predicted LD50: 225mg/kg

Predicted Toxicity Class: 3

Average similarity: 62.31%

Prediction accuracy: 68.07%

Name	User defined
Molweight	276.29
Number of hydrogen bond acceptors	5
Number of hydrogen bond donors	3
Number of atoms	20
Number of bonds	21
Number of rotatable bonds	6
Molecular refractivity	73.65
Topological Polar Surface Area	105.55
octanol/water partition coefficient(logP)	1.77

Toxicity Model Report

[Copy](#) | [Excel](#) | [CSV](#) | [PDF](#)

Classification	Target	Shorthand	Prediction	Probability
Organ toxicity	Hematotoxicity	dlil	Inactive	0.83
Organ toxicity	Neurotoxicity	neuro	Active	0.59
Organ toxicity	Neurotoxicity	nephro	Active	0.69
Organ toxicity	Cardiotoxicity	cardio	Active	0.53
Toxicity end points	Carcinogenicity	carcino	Inactive	0.66
Toxicity end points	Immunotoxicity	immuno	Inactive	0.99
Toxicity end points	Mutagenicity	mutagen	Inactive	0.75
Toxicity end points	Cytotoxicity	cyto	Inactive	0.81
Toxicity end points	BBB-barrier	bbb	Active	0.50
Toxicity end points	Ecotoxicity	eco	Inactive	0.65
Toxicity end points	Clinical toxicity	clinical	Active	0.56
Toxicity end points	Nutritional toxicity	nutri	Inactive	0.56

Toxicity targets

Possible binding to toxicity targets is shown below. For more information on the targets, please click on the individual abbreviations.



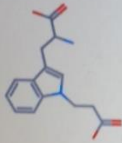
AA2AR	ADRB2	ANDR	ADFA	CRFR1	DRD3	ESR1	ESR2	GCR	HRH1	NR1H2	OPRK	OPRM	PDE4D	PGH1	PRGR

https://tox.charite.de/prottox3/index.php?site=compound_search_similarity

1/2

Toxicity Model Computation
 If you want to close this window, you can get your results later with this link:
 Access results (please copy link location)
 Model computation is complete. You can view the toxicity radar chart here (opens a new tab) [Toxicity Radar Chart](#) and the network chart here [Network Chart](#)

Oral toxicity prediction results for input compound



Predicted LD50: 225mg/kg

Predicted Toxicity Class: 3

Average similarity: 62.31%

Prediction accuracy: 68.07%

[Print Toxicity Report](#)

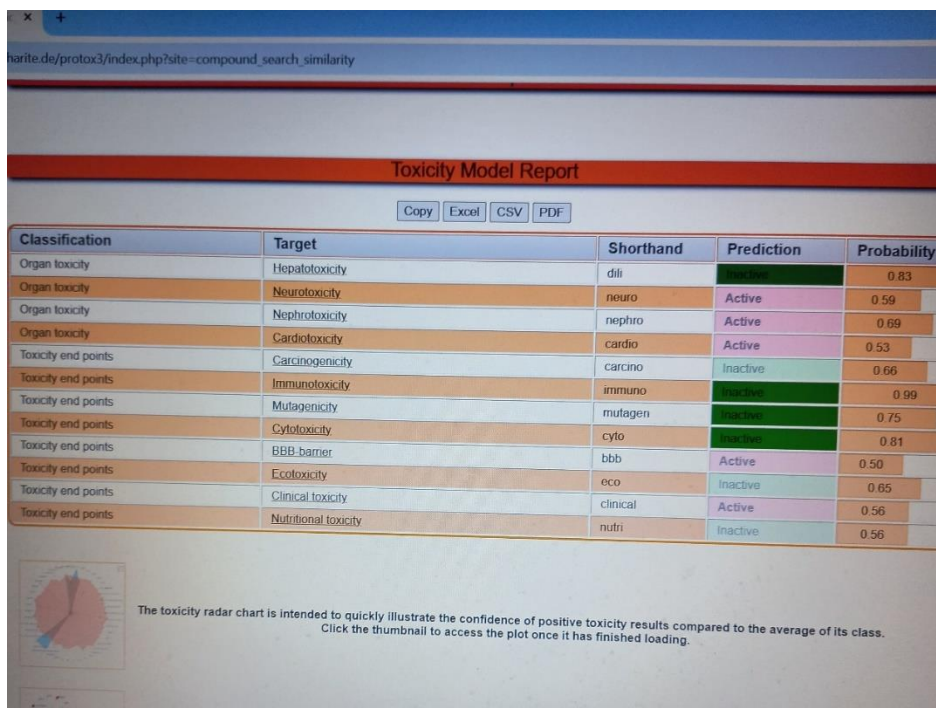
Name	User defined
Molweight	276.29
Number of hydrogen bond acceptors	5
Number of hydrogen bond donors	3
Number of atoms	20
Number of bonds	21
Number of rotatable bonds	6
Molecular refractivity	73.65
Topological Polar Surface Area	105.55
octanol/water partition coefficient(logP)	1.77

Comparison of input compound with dataset compounds

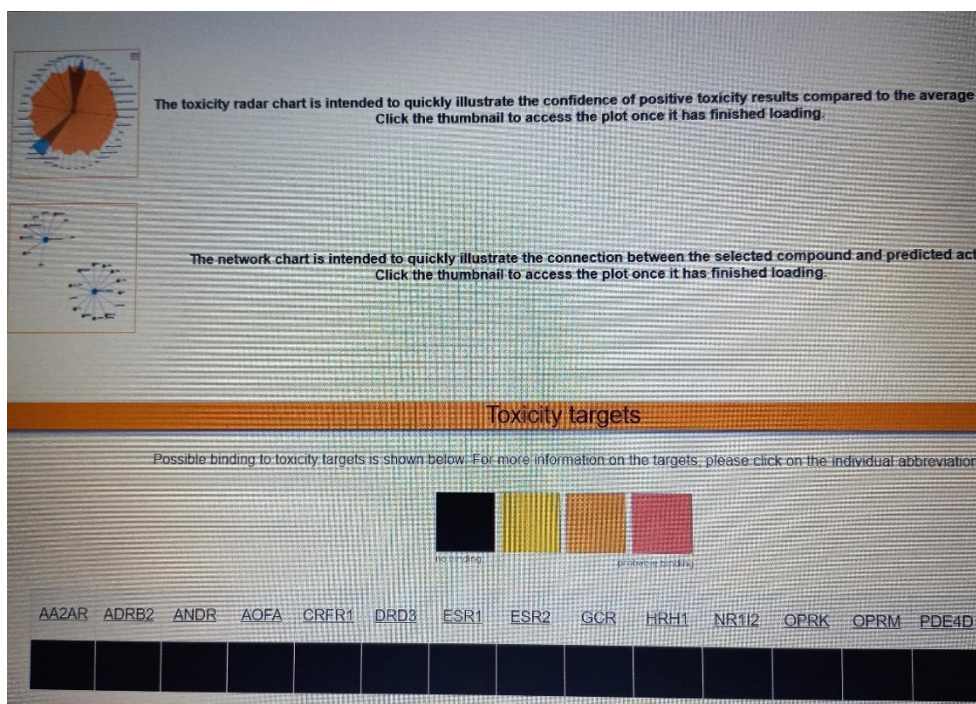
Value of input compound (black bar) | Mean value of dataset (red bar)

Distribution of molweight | Distribution of dose value

Рисунки 3.11. Прогнозована токсичність, LD50 та клас токсичності Суфану.



Рисунки 3.12. Види токсичності Суфану.



Рисунки 3.13. Біомішені токсичного впливу Суфану.

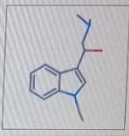
276.2
319.6

7284.

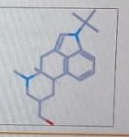
0.0
22

2319.

Similar compound 1

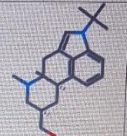
Formula	C ₁₄ H ₂₀ N ₂ O	
molecular weight	232.32	
endpoint	LD50	
tox class, avg	3	
tox class, min	3	

Similar compound 2

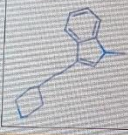
Formula	C ₂₀ H ₂₈ N ₂ O	
molecular weight	312.45	
endpoint	LD50	
tox class, avg	4	
tox class, min	4	

Рисунки 3.14. Аналоги I, II Суфану (комбінаторні бібліотеки).

Similar compound 2

Formula	C ₂₀ H ₂₈ N ₂ O	
molecular weight	312.45	
endpoint	LD50	
tox class, avg	4	
tox class, min	4	

Similar compound 3

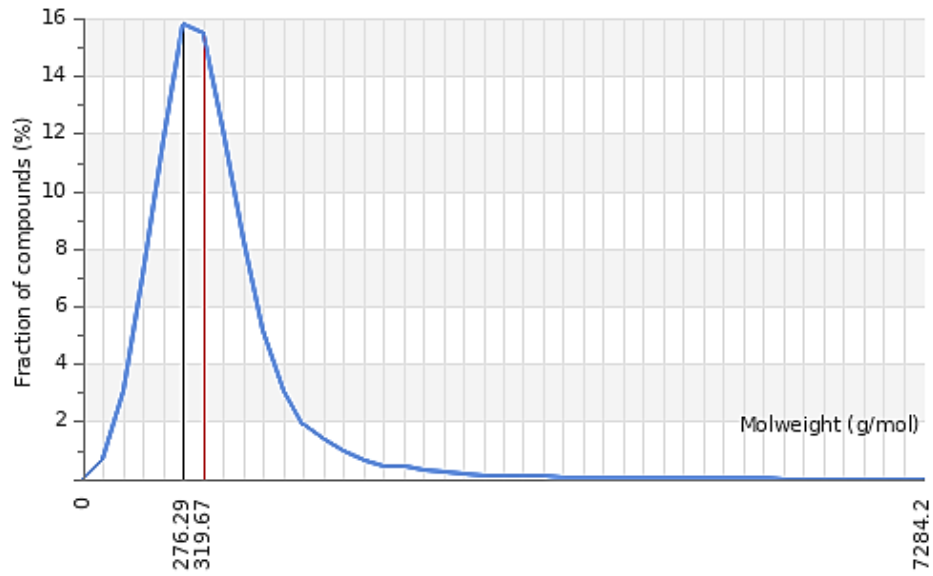
Formula	C ₁₆ H ₂₂ N ₂	
molecular weight	242.36	
endpoint	LD50	
tox class, avg	3	
tox class, min	3	

Toxicity Model Report

Copy Excel CSV PDF

Рисунки 3.15. Аналоги II, III Суфану (комбінаторні бібліотеки).

Distribution of molweight



Distribution of dose value

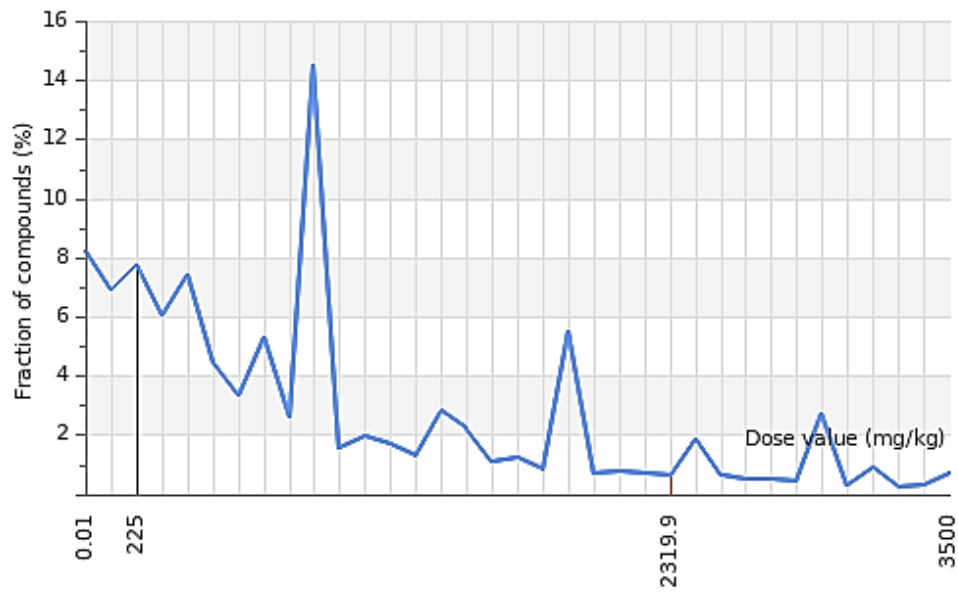


Рисунок 3.16. Розподіл молекулярної ваги (276,29 та 319,67 г/моль) та величини дози (мг/кг) – 225, 2319,9 та 3500 мг/кг Суфану.

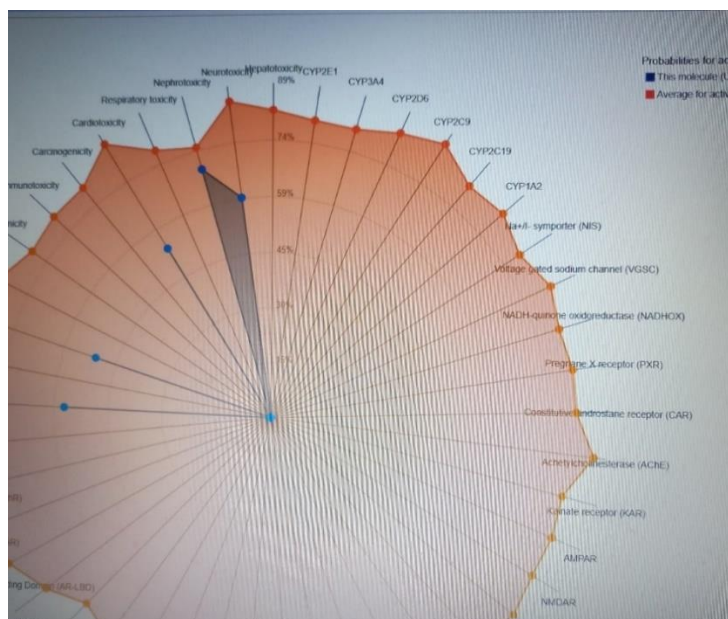


Рисунок 3.17. Радарна діаграма токсичності Суфану.

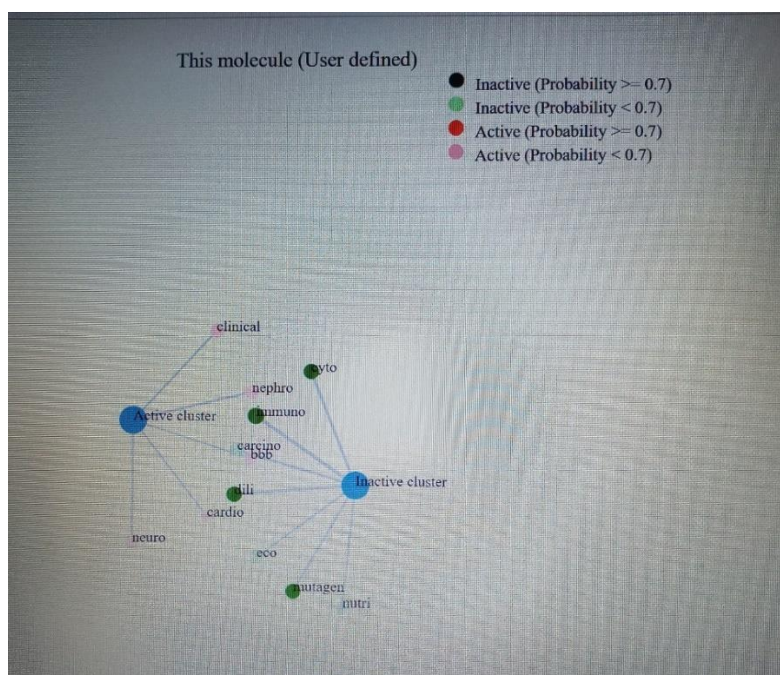
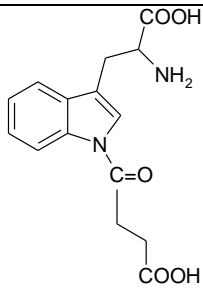


Рисунок 3.18. Мережева діаграма ілюстрації зв'язку між Суфаном та прогнозованою діяльністю.

Напрямки токсичності Суфану (табл. 3.3).



Суфан

Шлях введення – *per os*

Активна

Нефротоксичність	0,69
Кардіотоксичність	0,53
ГЕБ	0,55
Нейротоксичність	0,59
Клінічна токсичність	0,56

Неактивна

Гепатотоксичність	-
Карциногенезіс	-
Мутагенність	-
Імунотоксичність	-

ВИСНОВКИ

1. З метою дослідження взаємозв'язку «структура-активність» за допомогою програм Swiss TargetPrediction, Proton-II, Swiss-Prot проаналізовано особливості хімічної будови нового лікарського засобу Суфану – похідного бурштинової кислоти та реалізовано прогнозування його фізичних, хімічних та біологічних властивостей.
2. Виявлено наступні фізико-хімічні характеристики Суфану: кількість поворотних зв'язків у молекулі 7 (просторова ізомерія), молекула містить 3 Н-зв'язаних донорів та 6 Н-зв'язаних акцепторів, значення молярної рефракції 78.87 см³/мол, спорідненість Суфану до ліпідів негативна – ліпофільність -0,14, що не дозволяє її проникненню крізь біологічні мембрани та накопиченню в жировій тканині, Гастро-інтесцинальна абсорбція Суфану висока, молекули Суфану не здатні дифундувати крізь мембрани ГЕБ; біодоступність Суфану дорівнює 0.56.
3. Виконано аналіз потенційних біомішеней впливу Суфану та його токсичність: 26,7% – ензими, 26,7% – ліганд-залежні іонні канали, 20,0% – протеїн-зв'язані рецептори родини AG, 20,0% – протеази, 6,7% – електрохімічні переносники; за принципом гомології Суфан може розглядатися як потенційний лікарський засіб для лікування туберкульозу, хронічного гепатиту, онкологічних захворювань, як імуномодулятор; LD₅₀ Суфану 225 мг/кг, клас токсичності 3, біомішені токсичного впливу - HRH1_HUMAN (Histamine H1 receptor), ESR2_HUMAN (ESTROGEN receptor beta), AA2AR-HUMAN (Adenosine receptor A2a). Розподіл молекулярної ваги (276,29 та 319,67 г/моль) та величини дози (мг/кг) – 225, 2319,9 та 3500 мг/кг Суфану.

СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

1. Lee JA, Ahn JH, Lee SY. Organic acids: Succinic and malic acids. In: *Comprehensive Biotechnology*, Vol. 3, (Moo-Young M. eds.) Elsevier: Pergamon; 2019; pp. 172–187.
2. Lee JA, Ahn JH, Kim I, et al. Synthesis, characterization, and application of fully biobased and biodegradable nylon-4, 4 and-5, 4. *ACS Sustain Chem Eng* 2020;8(14):5604-5614.
3. Ninawe A, Kumar A, Mohadikar P, et al. Separation of succinic acid from aqueous phase using nontoxic solvents. *Chem Data Collect* 2022;39:100866.
4. Dai Z, Guo F, Zhang S, et al. Bio-based succinic acid: An overview of strain development, substrate utilization, and downstream purification. *Biofuel Bioprod Biorefin* 2020;14(5):965-985.
5. Deutch J. Is net zero carbon 2050 possible? *Joule* 2020;4(11):2237-2240.
6. Ko YS, Kim JW, Lee JA, et al. Tools and strategies of systems metabolic engineering for the development of microbial cell factories for chemical production. *Chem Soc Rev* 2020;49(14):4615-4636.
7. Kim GB, Choi SY, Cho IJ, et al. Metabolic engineering for sustainability and health. *Trends Biotechnol* 2023;41(3):425-451.
8. Choi KR, Jang WD, Yang D, et al. Systems metabolic engineering strategies: Integrating systems and synthetic biology with metabolic engineering. *Trends Biotechnol* 2019;37(8):817-837.
9. Yang Q, Wu M, Dai Z, et al. Comprehensive investigation of succinic acid production by *Actinobacillus succinogenes*: A promising native succinic acid producer. *Biofuel Bioprod Biorefin* 2020;14(5):950-964.
10. Dessie W, Wang Z, Luo X, et al. Insights on the advancements of in silico metabolic studies of succinic acid producing microorganisms: A review with emphasis on *Actinobacillus succinogenes*. *Fermentation* 2021;7(4):220.

11. Lee JA, Ahn JH, Kim GB, et al. Metabolic engineering of *Mannheimia succiniciproducens* for malic acid production using dimethylsulfoxide as an electron acceptor. *Biotechnol Bioeng* 2023;120(1):203-215.
12. Ahn JH, Seo H, Park W, et al. Enhanced succinic acid production by *Mannheimia* employing optimal malate dehydrogenase. *Nat Commun* 2020;11:1970.
13. Baptista SL, Costa CE, Cunha JT, et al. Metabolic engineering of *Saccharomyces cerevisiae* for the production of top value chemicals from biorefinery carbohydrates. *Biotechnol Adv* 2021;47:107697.
14. Li C, Ong KL, Cui Z, et al. Promising advancement in fermentative succinic acid production by yeast hosts. *J Hazard Mater* 2021;401:123414.
15. Poorinmohammad N, Kerkhoven EJ. Systems-level approaches for understanding and engineering of the oleaginous cell factory *Yarrowia lipolytica*. *Biotechnol Bioeng* 2021;118(10):3640-3654.
16. Cheng J, Li J, Zheng L. Achievements and perspectives in 1,4-butanediol production from engineered microorganisms. *J Agric Food Chem* 2021;69(36):10480-10485.
17. Li Y, Yang S, Ma D, et al. Microbial engineering for the production of C2-C6 organic acids. *Nat Prod Rep* 2021;38(8):1518-1546.
18. Luo H, Liu Z, Xie F, et al. Microbial production of gamma-aminobutyric acid: applications, state-of-the-art achievements, and future perspectives. *Crit Rev Biotechnol* 2021;41(4):491-512.
19. Lyu C-J, Fei J-Y, Yan J-P, et al. Improvement of γ -aminobutyrate biosynthesis by genetically engineered *Lactococcus lactis*. *Biochem Eng J* 2020;157:107525.
20. Kim GB, Kim WJ, Kim HU, et al. Machine learning applications in systems metabolic engineering. *Curr Opin Biotechnol* 2020;64:1-9.

21. Kim JY, Ahn Y-J, Lee, JA, et al. Recent advances in the production of platform chemicals using metabolically engineered microorganisms. *Curr Opin Green Sustain Chem* 2023. 40: 1-14;
22. Briki A, Kaboré K, Olmos E, et al. *Corynebacterium glutamicum*, a natural overproducer of succinic acid? *Eng Life Sci* 2020;20(5-6):205-215.
23. Litsanov B, Brocker M, Bott M. Toward homosuccinate fermentation: metabolic engineering of *Corynebacterium glutamicum* for anaerobic production of succinate from glucose and formate. *Appl Environ Microbiol* 2012;78(9):3325-3337.
24. Grabar T, Gong W, Yocum RR. Metabolic evolution of *Escherichia coli* strains that produce organic acids. US. Patent 8871489B2, 2018.
25. Sivaguru, J.; Bach, T.; Ramamurthy, V. Keeping the name clean: [2 + 2] photocycloaddition. *Photochem. Photobiol. Sci.* 2022, 21, 1333–1340.
26. Ahuja, S.; Baburaj, S.; Valloli, L.K.; Rakhimov, S.A.; Manal, K.; Kushwaha, A.; Jockusch, S.; Forbes, M.D.E.; Sivaguru, J. Photochemical [2+ 4]–Dimerization Reaction from the Excited State. *Angew. Chem. Int. Ed.* 2023, 63, e202316662.
27. Skolia, E.; Kokotos, C.G. Photochemical [2 + 2] Cycloaddition of Alkenes with Maleimides: Highlighting the Differences between N–Alkyl vs N–Aryl Maleimides. *ACS Org. Inorg. Au* 2023, 3, 96–103.
28. Kandappa, S.K.; Ahuja, S.; Singathi, R.; Valloli, L.K.; Baburaj, S.; Parthiban, J.; Sivaguru, J. Using Restricted Bond Rotations to Enforce Excited–State Behavior of Organic Molecules. *Synlett* 2022, 33, 1123–1134.
29. Goti, G.; Manal, K.; Sivaguru, J.; Dell’Amico, L. The impact of UV light on synthetic photochemistry and photocatalysis. *Nat. Chem.* 2024, 16, 684–692.
30. Chen, J.; Fan, R.; Liu, Z.; Tan, J. Reactions of Organophosphorus Compounds with Arynes: Reactivity and Mechanism. *Adv. Synth. Catal.* 2021, 363, 657–667. DOI:<https://doi.org/10.1002/adsc.202001237>.

31. Tan, W.; Zheng, J.; Chen, L.; Chai, H.; Guan, J. Efficient One-Pot Synthesis of Oxaperylenone Derivatives Promoted by Propylphosphonic Anhydride. *Tetrahedron* 2021, 89, 132170.
DOI:<https://doi.org/10.1016/j.tet.2021.132170>.

SUMMARY

Abaronova Ivanna

PREDICTIVE APPROACHES IN THE STUDY OF PHYSICOCHEMICAL AND BIOLOGICAL PROPERTIES OF A BIOLOGICALLY ACTIVE COMPOUND – A DERIVATIVE OF SUCCINIC ACID USING Swiss TargetPredictio

The department of medicinal chemistry and toxicology

Scientific supervisor: prof., doctor of med. sc. Nizhenkovska I.V.

Keywords: succinimides, sufan, target, analysis, amino acids.

Introduction. Succinic acid (according to the IUPAC nomenclature - butanedioic acid) is a dicarboxylic acid. In living organisms, succinic acid contains the anion and succinate forms. Performs the role of a metabolic intermediate product, turning into fumarate under the influence of the succinate dehydrogenase enzyme, in the electron transport chain, participates in the creation of ATP, reflects the metabolic state of the cell. Succinic acid is used in the production of polyurethanes, paints and coatings, adhesives, sealants, phthalate-free plasticizers, dyes and pigments. It is an important reagent in organic synthesis. It is an important chemical reagent in the cosmetic and pharmaceutical industry - the production of cosmetics, personal hygiene products, and pharmaceuticals.

Materials and methods. Research object is Sufan medical drug. Research subject: Swiss TargetPrediction prognoses. Computer analysis using the Swiss TargetPredictio program (SIB Swiss Institute of Bioinformatics).

Results. In order to study the structure-activity relationship, using the programs Swiss TargetPredictio, Protox-II, Swiss-Prot, the features of the chemical structure of the new drug Sufan - a derivative of succinic acid were analyzed and the prediction of its physical, chemical and biological properties was realized. The following physical and chemical characteristics of Sufan were revealed the number of rotary bonds in the molecule is 7 (spatial isomerism), the molecule contains 3 H-bonded donors and 6 H-bonded acceptors, the molar refraction value is 78.87 cm³/mol, Sufan's affinity for lipids is negative - lipophilicity -0.14, which prevents its penetration through biological membranes and accumulation in adipose tissue,

Conclusions. The analysis of potential biotargets of Sufan and its toxicity was performed: 26.7% – enzymes, 26.7% – ligand-dependent ion channels, 20.0% – protein-bound receptors of the AG family, 20.0 % – proteases, 6.7% – electrochemical carriers; according to the principle of homology, Sufan can be considered as a potential medicine for the treatment of tuberculosis, chronic hepatitis, oncological diseases, as an immunomodulator; LD50 Sufan 225 mg/kg, toxicity class 3.

ДОДАТОК 1

Публікації, участь у конференціях.

За матеріалами дослідження прийняті до публікації тези доповіді на V Науково-практичній конференції з міжнародною участю «PLANTA+. НАУКА, ПРАКТИКА ТА ОСВІТА» в онлайн форматі 28-29 січня 2025 р., м. Київ, Україна.

Приймала участь у вебінарі у якості слухача – FIP, The Netherland.

