

УДК 615.221 + 615.217.22

Ірина НІЖЕНКОВСЬКА

докторка медичних наук, професорка, завідувачка кафедри хімії ліків та лікарської токсикології, Національний медичний університет імені О.О. Богомольця, просп. Берестейський, 34, м. Київ, Україна, 01601 (iryna.nizhenkovska@gmail.com)

ORCID: 0000-0001-5065-3147

SCOPUS: 6506649044

Олена ВЕЛЬЧИНСЬКА

докторка фармацевтичних наук, професорка кафедри хімії ліків та лікарської токсикології, Національний медичний університет імені О.О. Богомольця, просп. Берестейський, 34, м. Київ, Україна, 01601 (elena_www@ukr.net)

ORCID: 0000-0001-7023-8493

SCOPUS: 6507048225

Надія ГОРЧАКОВА

докторка медичних наук, професорка кафедри фармакології, Національний медичний університет імені О.О. Богомольця, просп. Берестейський, 34, м. Київ, Україна, 01601 (gorchakovan1941@gmail.com)

ORCID: 0000-0001-7311-7347

SCOPUS: 7003895729

Віолетта НАРОХА

кандидат фармацевтичних наук, доцентка кафедри хімії ліків та лікарської токсикології, Національний медичний університет імені О.О. Богомольця, просп. Берестейський, 34, м. Київ, Україна, 01601 (v.narokha@ntu.ua)

ORCID: 0000-0001-7676-0223

SCOPUS: 56993769600

Бібліографічний опис статті: Ніженковська І., Вельчинська О., Горчакова Н., Нароха В. (2025). Моделювання/прогнозування фізико-хімічних параметрів, біологічної активності та фармакокінетики похідної DL-триптофану *in silico*. *Фітотерапія. Часопис*, 3, 13–21, doi: <https://doi.org/10.32782/2522-9680-2025-3-13>

МОДЕЛЮВАННЯ/ПРОГНОЗУВАННЯ ФІЗИКО-ХІМІЧНИХ ПАРАМЕТРІВ, БІОЛОГІЧНОЇ АКТИВНОСТІ ТА ФАРМАКОКІНЕТИКИ ПОХІДНОЇ DL-ТРИПТОФАНУ *IN SILICO*

Актуальність. Останнім часом кардіотонічні засоби неглікозидної будови виступають альтернативно серцевим глікозидам, які мають значну кількість істотних недоліків – обмежена результативність у терапії серцевої недостатності, побічні ефекти, які переважають користь від застосування. Пошук сучасних неглікозидних кардіотонічних засобів продовжується, необхідно зазначити, що однією з перспективних молекул виявилася молекула дикалієвої солі N-сукциніл-DL-триптофану (суфан), в основі якої лежить скаффолд триптофану (2-аміно-3-(1H-індол-3-іл) пропіонова кислота) із фрагментом буриштинової кислоти. Триптофан – це ароматична (D, L)-амінокислота, присутня в більшості рослинних білків. Особливо багаті на триптофан соєві боби, кеї, кедрові горішки, фісташки й арахіс. В умовах доклінічних досліджень, проведених у різних лабораторіях країни, отримано позитивні результати інотропної дії суфану на ізольованих папілярних м'язах щура та людини, на тваринах, за умов експериментальної гострої серцевої недостатності. Суфан має антигіпоксичні та кардіопротекторні властивості, а також стимулює активацію скорочувальної активності міокарда. Однак розрахункові дослідження взаємозв'язку структура – активність та фармакокінетичних параметрів *in silico* суфану раніше не проводилися. Тому моделювання та прогнозування властивостей суфану, що включає його об'єктну модель та модель властивостей, дозволить розробити нові теоретичні і практичні підходи, до роботи із цією біологічно активною речовиною, розширити коло її потенційних фармакологічних властивостей. Аналіз взаємозв'язку структура – активність і фармакокінетики *in silico* суфану потребує стандартизованих методів – комп'ютерних програм прогнозування Swiss TargetPredictio, Protox II, PK-Sim – головного інструментарію для прогнозування та визначення ідентичності сполуки, її фізико-хімічних параметрів, біологічної активності та фармакокінетики. Тому імплементація у фармацевтичний і фармакокінетичний аналіз суфану сучасного комп'ютерного прогнозування залишається актуальною та забезпечує продовження його цілеспрямованого дослідження в майбутніх експериментах.

Мета дослідження – імплементація стандартизованих методів комп'ютерного прогнозування властивостей суфану за допомогою програм Swiss TargetPredictio, Protox II, PK-Sim для дослідження взаємозв'язку структура – активність та фармакокінетичних параметрів розподілу *in silico* молекули суфану.

Матеріал і методи. Хімічна структура молекули дикалієвої солі N-сукциніл-DL-триптофану (суфан), характеристики стандартних зразків похідних буриштинової кислоти та (D, L)-триптофану (Atlas of Standard Spectra, Spectral Line Table, програмне забезпечення Thermo Scientific, бібліотеки спектрів), комп'ютерний аналіз, за допомогою Swiss TargetPredictio, Protox II. Фізіологічно обґрунтоване фармакокінетичне моделювання розподілу суфану виконане пакетом програмного забезпечення PK-Sim від Open-System-Pharmacology, з використанням прогнозованих хімічних параметрів і наведених у літературі експериментальних даних.

Результати дослідження. Проведено нове експериментальне дослідження структури молекули дикалієвої солі *N*-сукциніл-DL-триптофану (суфан) та взаємозв'язку структура – активність *in silico*: фізико-хімічні параметри – молекула характеризується 7-ма поворотними зв'язками та має просторову ізомерію, містить 3 Н-зв'язані донори та 6 Н-зв'язаних акцепторів, значення молярної рефракції – 78,87 см³/моль, значення ліпофільності дорівнює –0,14. За прогнозованої розчинності 52,40 мг/мл та розрахованої ліпофільності –0,14 максимальна концентрація сполуки у плазмі крові та серці, у разі внутрішньовенного введення, спостерігається вже за 3 хвилини. Сполука має прогнозовані фармакокінетичні характеристики: слабку проникність для дифундування крізь мембрани ГЕБ, високий ступінь гастроінтестинальної абсорбції, біодоступність дорівнює 0,56. Сполука належить до 4-го класу токсичності (ЛД₅₀ 2 319,9 мг/кг, шлях введення – пероральний) із прогнозованими видами токсичності – нефротоксичність (0,69), нейротоксичність (0,59), ГЕБ-токсичність (0,55), кардіотоксичність (0,53), із прогнозованим розподілом молекулярної ваги – 276,29 та 319,67 г/моль, розподілом величини дози – 225 і 2 319,9 мг/кг. Потенційними біомішенями фармакологічного впливу суфану є ензими, ліганд-залежні іонні канали, протеїн-зв'язані рецептори родини AG, протеази й електрохімічні переносники, а біомішенями токсичного впливу суфану прогнозовано виступають Histamine H1 receptor, Estrogen receptor beta й Adenosine receptor A2a. До структурних аналогів суфану, за принципом гомології програмами, віднесено D-Tryptophane, Beta-Hydroxytryptophane, Oxitriptan, Golotimod, Oglifanid – лікарські засоби, які знайшли медичне застосування в терапії туберкульозу, хронічного гепатиту, онкологічних захворювань, як імунomodulators.

Висновок. За результатами експериментального дослідження взаємозв'язку структура – активність *in silico* молекули дикалієвої солі *N*-сукциніл-DL-триптофану (суфан) отримана її хіміко-біологічна характеристика, яка дозволяє планування подальших тактичних підходів в експериментальних дослідженнях цієї сполуки як перспективного потенційного лікарського засобу. Виявлено, що завдяки своїй поліфункціональності та прийнятним значенням фізичних параметрів суфан зі значенням ЛД₅₀ 2 319,9 мг/кг (шлях введення – пероральний) може проявляти незначну токсичність, а саме: нефротоксичність, нейротоксичність, ГЕБ-токсичність, кардіотоксичність, здійснювати токсичний вплив на біомішені Histamine H1 receptor, Estrogen receptor beta, Adenosine receptor A2a. За принципом гомології програмами виявлено структурні аналоги суфану – лікарські засоби D-Tryptophane, Beta-Hydroxytryptophane, Oxitriptan, Golotimod, Oglifanid, які знайшли медичне застосування в терапії туберкульозу, гепатиту, онкологічних захворювань, як імунomodulators тощо. Спрогнозовано біомішені суфану: 26,7% – ензими, 26,7% – ліганд-залежні іонні канали, 20,0% – протеїн-зв'язані рецептори родини AG, 20,0% – протеази, 6,7% – електрохімічні переносники. Розраховані хімічні параметри дозволяють передбачити розподіл суфану у крові та серці кролів, відповідно до експериментальних даних. Отримані результати вказують на перспективність імплементації методу комп'ютерного прогнозування фізико-хімічних параметрів, фармакокінетики та біологічних властивостей суфану як перспективної біологічно активної речовини в подальших дослідженнях.

Ключові слова: триптофан, суфан, бурштинова кислота, структура – активність, скаффолд, токсичність, Swiss TargetPredictio, Prottox II, PK-Sim.

Iryna NIZHENKOVSKA

Doctor of Medical Sciences, Full Professor, Head of the Department of Medicinal Chemistry and Toxicology, Bogomolets National Medical University, Beresteyskyi Avenue, 34, Kyiv, Ukraine, 01601 (iryna.nizhenkovska@gmail.com)

ORCID: 0000-0001-5065-3147

SCOPUS: 6506649044

Olena WELCHINSKA

Doctor of Pharmaceutical Sciences, Professor of the Department of Medicinal Chemistry and Toxicology, Bogomolets National Medical University, Beresteyskyi Avenue, 34, Kyiv, Ukraine, 01601 (elena_www@ukr.net)

ORCID: 0000-0001-7023-8493

SCOPUS: 6507048225

Nadiya GORCHAKOVA

Doctor of Medical Sciences, Full Professor, Professor of the Department of Pharmacology, Bogomolets National Medical University, Beresteyskyi Avenue, 34, Kyiv, Ukraine, 01601 (gorchakovan1941@gmail.com)

ORCID: 0000-0001-7311-7347

SCOPUS: 7003895729

Violetta NAROKHA

Candidate of Pharmaceutical Sciences, Associate Professor of the Department of Medicinal Chemistry and Toxicology, Bogomolets National Medical University, Beresteyskyi Avenue, 34, Kyiv, Ukraine, 01601 (v.narokha@nmu.ua)

ORCID: 0000-0001-7676-0223

SCOPUS: 56993769600

To cite this article: Nizhenkovska I., Welchinska O., Gorchakova N., Narokha V. (2025). Modelyuvannya/prohnozuvannya fizyko-khimichnykh parametriv, biolohichnoyi aktyvnosti ta farmakokinytyky pokhidnoyi DL-tryptofanu *in silico* [Modeling/prediction of physico-chemical parameters, biological activity and pharmacokinetics of the derivative of DL-tryptophan *in silico*]. *Fitoterapiia. Chasopys – Phytotherapy. Journal*, 3, 13–21, doi: <https://doi.org/10.32782/2522-9680-2025-3-13>

MODELING/PREDICTION OF PHYSICO-CHEMICAL PARAMETERS, BIOLOGICAL ACTIVITY AND PHARMACOKINETICS OF THE DERIVATIVE OF DL-TRYPTOPHAN *IN SILICO*

Actuality. Recently, cardiotonic agents of non-glycoside structure have emerged as an alternative to cardiac glycosides, which have a significant number of significant disadvantages – limited effectiveness in the treatment of heart failure, side effects that outweigh the benefits of use. The search for modern non-glycoside cardiotonic agents continues, and it should be noted that one of the promising molecules turned out to be the dipotassium salt molecule of N-succinyl-DL-tryptophan (sufan), which is based on a tryptophan scaffold (2-amino-3-(1H-indol-3-yl) propionic acid) with a succinic acid fragment. Tryptophan is an aromatic (D, L) α -amino acid present in most plant proteins. Soybeans, cashews, pine nuts, pistachios and peanuts are especially rich in tryptophan. In preclinical studies conducted in various laboratories in the country, positive results of the inotropic effect of sufane on isolated papillary muscles of rats and humans and on animals under conditions of experimental acute heart failure were obtained. Sufane has shown antihypoxic and cardioprotective properties, and also causes activation of myocardial contractile activity. However, computational studies of the structure-activity relationship and *in silico* pharmacokinetic parameters of sufane have not been previously conducted. Therefore, modeling and predicting the properties of sufane, including its object model and property model, will allow developing new theoretical and practical approaches to working with this biologically active substance and expanding the range of its potential pharmacological properties. Analysis of the structure-activity relationship and *in silico* pharmacokinetics of sufane requires standardized methods – computer prediction programs Swiss TargetPredictio, Protox II, PK-Sim – the main tools for predicting and determining the identity of the compound, its physicochemical parameters, biological activity and pharmacokinetics. Therefore, the implementation of modern computer prediction in the pharmaceutical and pharmacokinetic analysis of sufane remains relevant and ensures the continuation of its targeted research in future experiments.

The purpose of the study implementation of standardized methods for computer prediction of the properties of sufane using the Swiss TargetPredictio, Protox II, PK-Sim programs to study the structure-activity relationship and pharmacokinetic parameters of the *in silico* distribution of the sufane molecule.

Material and methods. Chemical structure of the molecule of dipotassium salt of N-succinyl-DL-tryptophan (sufane), characteristics of standard samples of succinic acid and (D, L)-tryptophan derivatives (Atlas of Standard Spectra, Spectral Line Table, Thermo Scientific software, spectrum libraries), computer analysis using the Swiss TargetPredictio, Protox II programs. Physiologically based pharmacokinetic modeling of the distribution of sufane in the rabbit heart was performed with the PK-Sim software package from Open-System-Pharmacology using predicted chemical parameters and experimental data provided in the literature.

Research results. A new experimental study of the structure of the molecule of dipotassium salt of N-succinyl-DL-tryptophan (sufane) and the structure-activity relationship *in silico* was conducted: physicochemical parameters – the molecule is characterized by 7 reversible bonds and has spatial isomerism, contains 3 H-bonded donors and 6 H-bonded acceptors, the molar refraction value is 78,87 cm³/mol, the lipophilicity value is –0,14. With a predicted solubility of 52,40 mg/ml and a calculated lipophilicity of –0,14, the maximum concentration of the compound in blood plasma and heart during intravenous administration is observed after 3 minutes. The compound has predicted pharmacokinetic characteristics: weak permeability for diffusion through the BBB membrane, high degree of gastrointestinal absorption, bioavailability is 0,56. The compound belongs to the 4th toxicity class (LD₅₀ 2 319,9 mg/kg, route of administration – oral) with predicted types of toxicity – nephrotoxicity (0,69), neurotoxicity (0,59), BBB toxicity (0,55), cardiotoxicity (0,53), and a predicted molecular weight distribution of 276,29 and 319,67 g/mol, and a dose distribution of 225 and 2 319,9 mg/kg. Enzymes, ligand-dependent ion channels, protein-bound receptors of the AG family, proteases, and electrochemical transporters are potential biotargets of the pharmacological effect of sufane, while Histamine H1 receptor, Estrogen receptor beta, and Adenosine receptor A2a are predicted to act as biotargets of the toxic effect of sufane. D-Tryptophane, Beta-Hydroxytryptophane, Oxitriptan, Golotimod, Oglifanid are classified by the programs as structural analogues of sufane based on the principle of homology – drugs that have found medical use in therapy of tuberculosis, chronic hepatitis, and oncological diseases, and as immunomodulators.

Conclusion. Based on the results of an experimental study of the *in silico* structure-activity relationship of the dipotassium salt of N-succinyl-DL-tryptophan (sufane) molecule, its chemical and biological characteristics were obtained, which allows planning further tactical approaches in the study of the compound as a promising potential drug. It was found that due to its multifunctionality and acceptable values of physical parameters, sufane with an LD₅₀ value of 2 319,9 mg/kg (route of administration – oral) can exhibit some types of toxicity: nephrotoxicity, neurotoxicity, BBB toxicity, cardiotoxicity and exert a toxic effect on the biotargets Histamine H1 receptor, Estrogen receptor beta, Adenosine receptor A2a. However, based on the principle of homology, structural analogues of sufane were discovered – drugs D-Tryptophane, Beta-Hydroxytryptophane, Oxitriptan, Golotimod, Oglifanid, which found medical use in therapy of tuberculosis, hepatitis, oncological diseases and other. A biotargets of sufane were predicted: 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. The calculated chemical parameters make it possible to predict the distribution of sufane in the blood and heart of rabbits in accordance with experimental data. The obtained database indicates an urgent need for the implementation of the method of computer prediction of the physicochemical and biological characteristics of sufane as a promising biologically active substance in further research.

Key words: tryptophan, sufane, succinic acid, structure – activity, scaffold, toxicity, Swiss TargetPredictio, Protox II, PK-Sim.

Вступ. Актуальність. Останнім часом кардіотонічні засоби неглікозидної будови виступають альтернативою серцевим глікозидам, які мають значну кількість істотних недоліків – обмежена результативність у терапії серцевої недостатності, побічні

ефекти, які переважають користь від застосування (Чекман, 2000). Пошук сучасних неглікозидних кардіотонічних засобів продовжується, необхідно зазначити, що однією з перспективних молекул виявилася молекула дикалієвої солі N-сукциніл-DL-трипто-

фану (суфан), в основі якої лежить скаффолд триптофану (2-аміно-3-(1*H*-індол-3-іл)пропіонова кислота) із фрагментом бурштинової кислоти. Триптофан належить до незамінних ароматичних α -амінокислот з оптичною активністю, міститься в більшості рослинних білків та може бути джерелом ніацину, який має протекторні властивості за умов хронічної серцевої недостатності (Nizhenkovska, 2018). Соєві боби та спіруліна, кеш'ю, кедрові горішки, фісташки й арахіс, картопля – це природні джерела триптофану. Регулювання діяльності ендокринної системи, кров'яного тиску, участь у синтезі гемоглобіну – це неповний перелік функцій триптофану в організмі людини. Триптофан і його похідні широко використовуються у фармакології як активні фармацевтичні інгредієнти (далі – АФІ) лікарських засобів, а за наявності онкологічних захворювань, туберкульозу та діабету засоби, які містять триптофан, підтримують нормальне функціонування організму людини.

Похідна триптофану суфан була досліджена в експериментах на тваринах щодо впливу на серцево-судинну систему. Авторами доведено позитивну інотропну дію суфану на ізольованих папілярних м'язах щура та людини, на тваринах, за умов експериментальної гострої серцевої недостатності (Чекман, 2004). Окрім того, суфан виявляв антигіпоксичні та кардіопротекторні властивості, спричинив активацію скорочувальної активності міокарда (Nizhenkovska, 2013).

Дослідження взаємозв'язку структура – активність *in silico* суфану проводилося вперше. Моделювання та прогнозування характеристик і властивостей суфану – об'єктна модель та модель властивостей дозволяють розробити нові тактичні підходи до роботи з ним і розширити коло потенційних фармакологічних властивостей. Для вирішення цього завдання ми

використовували один із найбільш ефективних методів комп'ютерного експерименту – молекулярне динамічне моделювання (далі – МДМ), яке дозволяє прогнозувати термодинамічні, динамічні та структурні властивості речовин. Деякі властивості речовини важко або неможливо дослідити експериментально. Метод МДМ легко розраховує характеристики досліджуваної молекули (Štěrba, 2013; Leon-Becerra, 2022; Nafees, 2022; Welchinskaya, 2003; Вельчинська, 2024). Аналіз взаємозв'язку структура – активність *in silico* суфану потребує стандартизованих методів – комп'ютерних програм прогнозування (*Swiss TargetPredictio*, *Protox II*, *PK-Sim*), головного інструментарію для прогнозування та визначення ідентичності сполуки, її фізико-хімічних параметрів, біологічної активності та фармакокінетики. Імплементація у фармацевтичний аналіз суфану сучасного комп'ютерного прогнозування залишається актуальною та забезпечуватиме його цілеспрямоване дослідження в майбутніх експериментах.

Мета дослідження – імплементація стандартизованих методів комп'ютерного прогнозування суфану за допомогою програм *Swiss TargetPredictio*, *Protox II*, *PK-Sim* для дослідження взаємозв'язку структура – активність і фармакокінетичних параметрів розподілу *in silico* молекули суфану.

Матеріали та методи дослідження. Хімічна структура молекули дикалієвої солі N-сукциніл-DL-триптофану (суфан), характеристики стандартних зразків похідних бурштинової кислота та (D, L)-триптофану (*Atlas of Standard Spectra*, *Spectral Line Table*, програмне забезпечення *Thermo Scientific*, бібліотеки спектрів), комп'ютерний аналіз за допомогою *Swiss TargetPredictio*, *Protox II*. Фізіологічно обґрунтоване фармакокінетичне моделювання розподілу суфану виконано пакетом програмного забезпечення *PK-Sim* від Open-System-Pharmacology

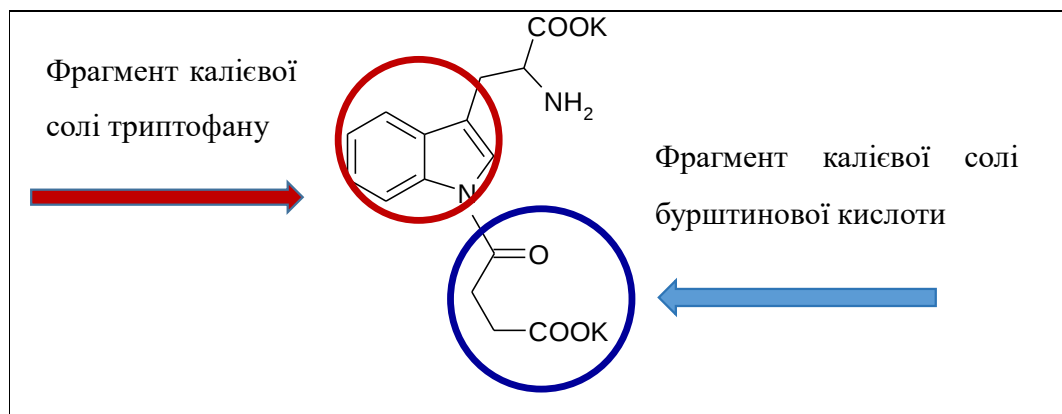


Рис. 1. Хімічна формула молекули суфану

з використанням прогнозованих хімічних параметрів і наведених у літературі експериментальних даних.

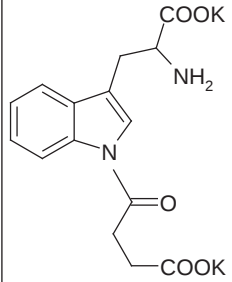
Результати дослідження та їх обговорення.

У результаті проведених досліджень виявлено, що молекула суфану характеризується 7-ма поворотними зв'язками, їй притаманна просторова ізомерія, містить 3 Н-зв'язані донори та 6 Н-зв'язаних акцепторів, значення молярної рефракції – 78,87 см³/моль, значення ліпофільності дорівнює –0,14 (рис. 1).

Кількість поворотних зв'язків (7) підтверджує наявність просторової ізомерії молекули суфану, оскільки збільшується лабільність атомів у просторі. Суфан з Н-зв'язком, як панівною міжмолекулярною силою (далі – ММС) є донором і акцептором (завдяки присутності атомів Оксигену і Нітрогену)

Таблиця 1

Прогнозовані фізико-хімічні параметри, біологічна активність суфану

	
СУФАН	
Кількість поворотних зв'язків	7
Кількість. Н-зв. акцепторів / Н-зв. донорів	6/3
Молярна рефракція	78,87
Ліпофільність Log P _{ow}	-0,14
Фармакокінетика	ПІ (GI) абсорбція – висока Гематоенцефалічний бар'єр (BBB) –
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%, протеази – 20,0%, електрохімічні переносники – 6,7%.
Структурні аналоги та їхня біологічна активність (за гомологією)	Д-триптофан, Бета-гідрокситриптофан, Окситриптан, Голотімод (SCV-07) – лікування туберкульозу, Оглуфанід – імуномодулятор, терапія пухлин.

Н-зв'язку, що підтверджує високу реакційну здатність молекули.

Сполука має прогнозовані фармакокінетичні характеристики: слабку проникність для дифундування крізь мембрани ГЕБ, високий ступінь гастроінтестинальної абсорбції, біодоступність дорівнює 0,56 за перорального шляху введення.

Потенційними біомішенями фармакологічного впливу суфану є ензими, ліганд-залежні іонні канали, протеїн-зв'язані рецептори родини AG, протеази й електрохімічні переносники. До структурних аналогів суфану за принципом гомології програмами віднесено Д-триптофан (D-Tryptophane), Бета-гідрокситриптофан (Beta-Hydroxytryptophane), Окситриптан (Oxitriptan), Голотімод (Golotimod), Оглуфанід (Oglifanid) – лікарські засоби, які знайшли медичне застосування в лікуванні туберкульозу, хронічного гепатиту, онкологічних захворювань, як імуномодулятори. Отримані результати представлено в таблиці 1 та на рис. 2.

Окрім того, прогнозовано існування молекули суфану як мономеру та димеру, про що свідчать отримані радарні молекули суфану у формі мономеру та димеру з водневими зв'язками (рис. 3, 4).

За допомогою програми *Protox II* спрогнозовано токсичність суфану, види токсичності та біомішені токсичного впливу (табл. 2).

Окрім того, програма прогнозує розподіл молекулярної ваги та величину дози (рис. 5, 6).

Отримано прогноз видів токсичності суфану (табл. 3).

Види токсичності суфану представлено за допомогою радарної діаграми токсичності та мережевої діаграми ілюстрації зв'язку між суфаном і прогнозованою токсичністю (рис. 7, 8).

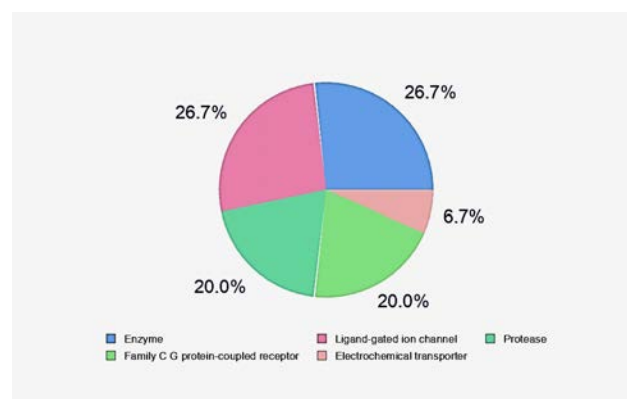


Рис. 2. Прогнозовані біомішені впливу суфану (скан результатів програми, оригіналу)

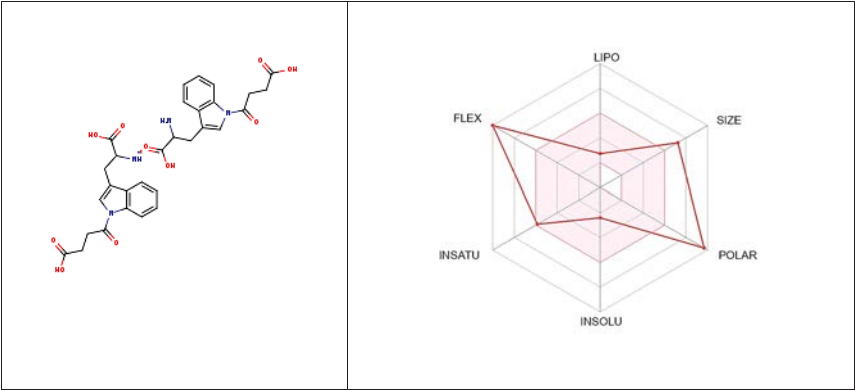


Рис. 3. Димер суфану та радар молекули з водневими зв'язками

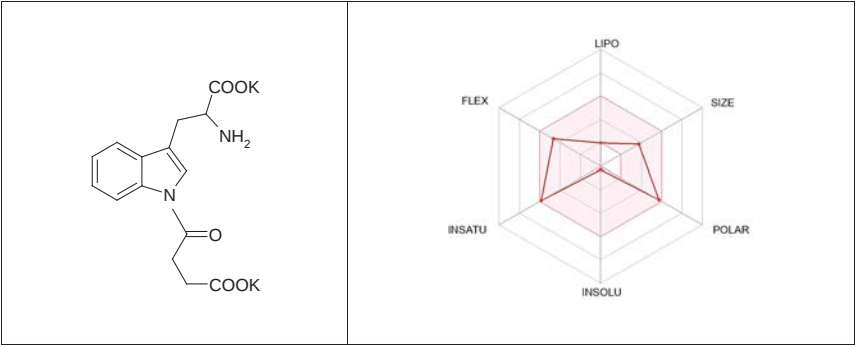


Рис. 4. Мономер суфану та радар молекули

Таблиця 2

Прогнозована токсичність суфану та біомішені його токсичного впливу

Суфан. Шлях уведення – <i>per os</i>	
Прогнозована токсичність, LD50	2 319,9 mg/kg
Клас токсичності	4
Точність прогнозу	68,07%
Біомішені токсичного впливу	ESR2_ HUMAN HRH1-HUMAN (Histamine H1 receptor) (Estrogen receptor beta) AA2AR-HUMAN (Adenosine receptor A2a)

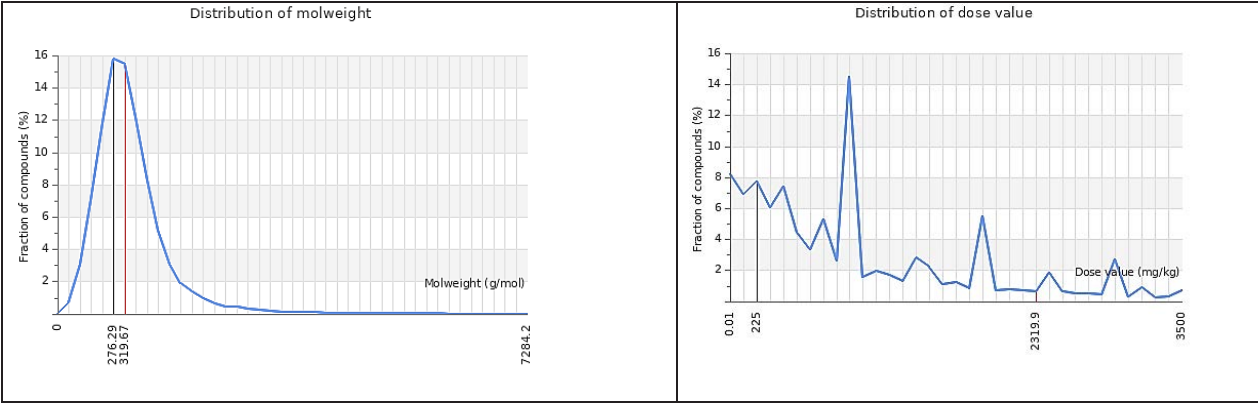


Рис. 5. Розподіл молекулярної ваги (276,29; 319,67 г/моль) суфану ED50);

Рис. 6. Величина дози (мг/кг) – 225 (2 319,9 (LD50) мг/кг суфану

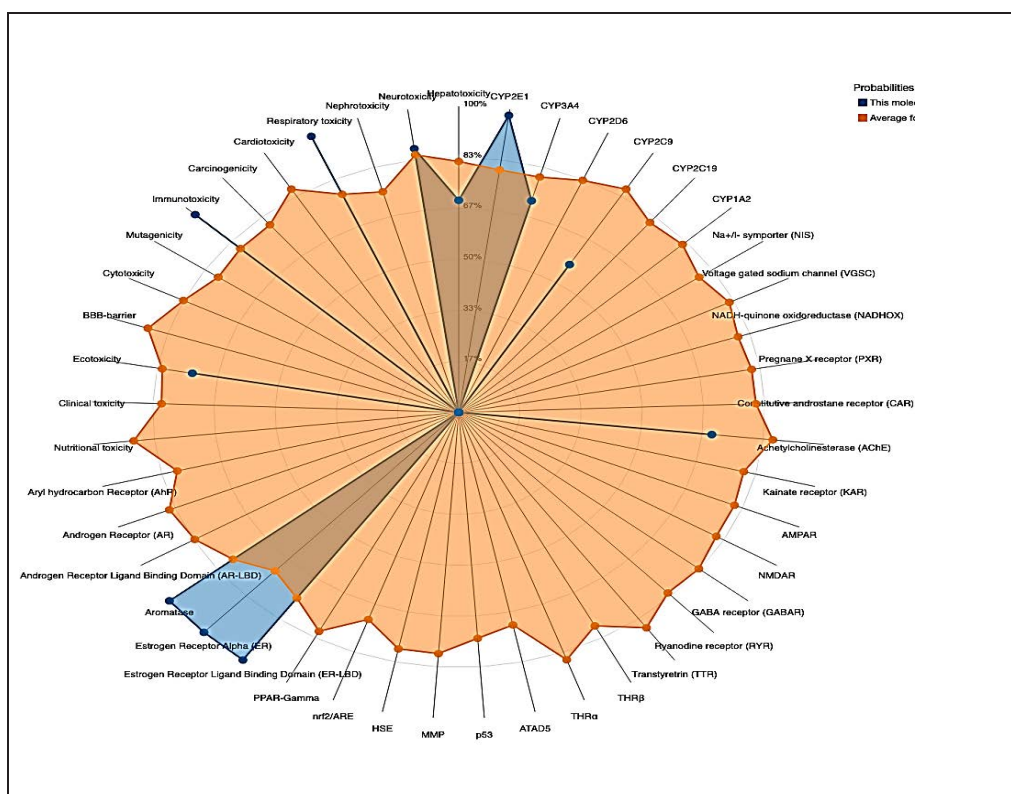


Рис. 7. Радарна діаграма токсичності суфану

Таблиця 3

Прогнозовані види токсичності суфану

Суфан. Шлях уведення – <i>per os</i>	
Речовина активна	
Нефротоксичність	0,69
Кардіотоксичність	0,53
ГЕБ	0,55
Нейротоксичність	0,59

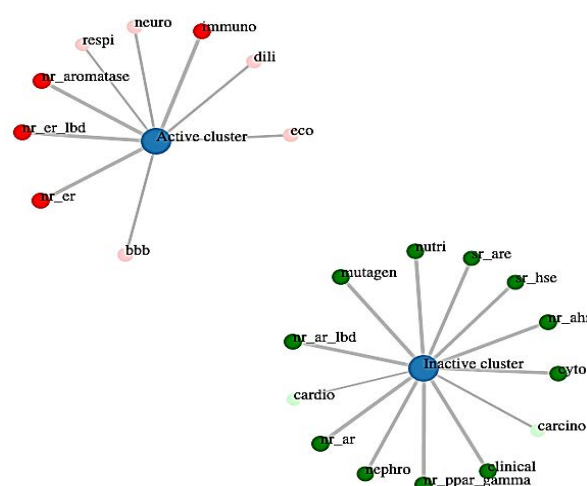


Рис. 8. Мережева діаграма ілюстрації зв'язку між суфаном і прогнозованою токсичністю

З урахуванням значення константи стійкості суфану із сироватковим альбуміном на рівні 3 293,4 л/м (Ніженковська, 2009) його незв'язана частка у крові становитиме 36%. За прогнозованої за методом (Ali et al., 2012) розчинності 52,40 мг/мл і розрахованої ліпофільності $-0,14$ максимальна концентрація сполуки у плазмі крові та серці в результаті внутрішньовенного введення спостерігається вже за 3 хвилини (рис. 9).

Раніше було встановлено, що після введення суфану зміни кардіогемодинаміки спостерігаються вже за 5 хвилин у разі сублінгвального введення, пік змін припадає на 15-ту хвилину, а тривають вони протягом 2 годин (Чекман, 2000), що може бути пов'язано з розщепленням сполуки та її метаболізмом протягом зазначеного часу. Відмічено, що мак-

симальна концентрація в серці після введення буде на 7% більшою, ніж у периферичній плазмі загалом (927,13 та 866,42 $\mu\text{моль/л}$).

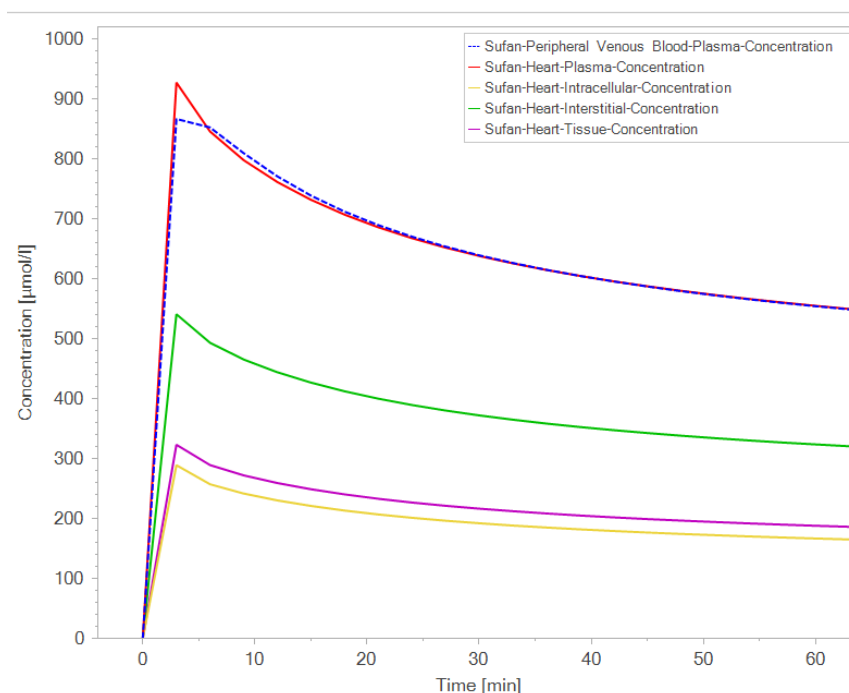


Рис. 9. Графік лінійної залежності концентрації суфану від часу в серці кролів за внутрішньовенного введення в дозі 50 мг/кг

Висновки. За результатами експериментального дослідження взаємозв'язку структура – активність *in silico* молекули дикалієвої солі N-сукциніл-DL-триптофану (суфан) отримана її хіміко-біологічна характеристика, яка дозволяє планування подальших тактичних підходів в експериментальних дослідженнях цієї сполуки як перспективного потенційного лікарського засобу. Виявлено, що завдяки своїй поліфункціональності та прийнятним значенням фізичних параметрів суфан зі значенням LD_{50} 2 319,9 мг/кг (шлях введення – пероральний) може проявляти незначну токсичність, а саме: нефротоксичність, нейротоксичність, ГЕБ-токсичність, кардіотоксичність, здійснювати токсичний вплив на біомішені Histamine H1 receptor, Estrogen receptor beta, Adenosine receptor A2a. За принципом гомології програмами виявлено структурні

аналоги суфану – лікарські засоби D-Tryptophane, Beta-Hydroxytryptophane, Oxitriptan, Golotimod, Oglifanid, які знайшли медичне застосування в терапії туберкульозу, гепатиту, онкологічних захворювань, як імуномодулятори тощо. Спрогнозовано біомішені суфану: 26,7% – ензими, 26,7% – ліганд-залежні іонні канали, 20,0% – протеїн-зв'язані рецептори родини AG, 20,0% – протеази, 6,7% – електрохімічні переносники. Розраховані хімічні параметри дозволяють передбачити розподіл суфану у крові та серці кролів, відповідно до експериментальних даних. Отримані результати вказують на перспективність імплементації методу комп'ютерного прогнозування фізико-хімічних параметрів, фармакокінетики та біологічних властивостей суфану як перспективної біологічно активної речовини в подальших дослідженнях.

ЛІТЕРАТУРА

- Ali J., Camilleri P., Brown M. B., Hutt A. J., Kirton S. B. Revisiting the general solubility equation: *in silico* prediction of aqueous solubility incorporating the effect of topographical polar surface area. *J Chem Inf Model*. 2012. № 52 (2). P. 420–428. DOI: 10.1021/ci200387c.
- Вельчинська О. В., Ніженковська І., Мелешко Р. А. Сучасні підходи до фармацевтичного аналізу методом ВЕРХ алкалоїду паклітакселу. *Фітотерапія. Часопис*. 2024. № 3. С. 168–174. DOI: 10.32782/2522-9680-2024-3-168.
- Leon-Becerra J., Gonzalez-Estrada O. A., Sanchez-Acavedo H. Comparison of Models to Predict Mechanical Properties of FR-AM Composites and a Fractographical Study. *Polymers*. 2022. Vol. 14. 17. P. 3546. DOI: 10.3390/polym14173546.
- Nafees A., Amin M. N., Khan K., Nazir K., Ali M., Javed M. F., Aslam F., Musarat M. A., Vatin N. I. Modeling of Mechanical Properties of Silica Fume-Based Green Concrete Using Machine Learning Techniques. *Polymers*. 2022. Vol. 14 (1). P. 30. DOI: 10.3390/polym14010030.

Nizhenkovska I. V. The influence of sufam on myocardial energetic metabolism in case of Adriamycin-induced heart failure. *Current topics in pharmacology*. 2013. Vol. 17. P. 103–108.

Ніженковська І. В. Біохімічні та мембранні механізми ушкодження міокарда за експериментальної серцевої недостатності та її корекції фізіологічно активними сполуками метаболічної дії : дис. ... докт. мед. наук : 14.01.32. Київ, 2009. 327с.

Štěrbá M., Popelová O., Vávrová A., Jirkovský E., Kovaříková P., Geršl V., Šimůnek T. Oxidative Stress, Redox Signaling, and Metal Chelation in Anthracycline Cardiotoxicity and Pharmacological Cardioprotection. *Antioxidants & Redox Signaling*. 2013. Vol. 18. 8. P. 899–929. DOI: 10.1089/ars.2012.4795.

Welchinskaya H. V., Kuzmenko I. I., Kudryavtseva I. G., Sharikina N. I., Kovalenko E. A., Podgorsky V. S. New molecular complexes of heterocyclic bis-adducts with bacterial lectins: synthesis and structure-activity relationship studies. *Int J Biol Macromol*. 1999. Vol. 26 (4). P. 243–248. DOI: 10.1016/s0141-8130(99)00089-6.

Чекман І. С., Горчакова Н. О., Ніженковська І. В., Нагорна О. О., Клименко О. В., Мінцер В. О., Вигівська О. А., Трофімова Т. С. Корекція метаболічними засобами порушень кардіо- і системної гемодинаміки у кролів і щурів при патологічних станах. *Вісник Вінницького державного медичного університету*. 2004. № 8 (1). С. 96–97.

Чекман І. С., Французова С. Б., Горчакова Н. О., Антоненко Л. І., Ткаченко О. П., Олійник С. А., Ніженковська І. В. Вплив суфаму при сублінгвальному введенні на кардіогемодинаміку кролів у нормі та при гемічній гіпоксії. *Наукові записки Національного університету «Києво-Могилянська академія»*. 2000. Т. 18 : Біологія та екологія. С. 87–90.

Nizhenkovska I., Narokha V., Kuznetsova O. Effects of nicotinic acid on protein oxidative modifications in experimental chronic heart failure. *Farmacia*. 2018. Vol. 66(6). P.959-962. DOI: HTTP://DOI.ORG/10.31925/FARMACIA.2018.6.5

REFERENCES

Ali, J., Camilleri, P., Brown, M.B., Hutt, A.J., & Kirton, S.B. (2012). Revisiting the general solubility equation: in silico prediction of aqueous solubility incorporating the effect of topographical polar surface area. *J Chem Inf Model.*, 52 (2), 420–8. DOI: 10.1021/ci200387c.

Chekman, I.S., Gorchakova, N.O., Nizhenkovska, I.V., Nagorna, O.O., Klymenko, O.V., Mintser, V.O., Vyhivska, O.A., & Trofimova, T.S. (2004). Korektsiya metabolitnymi zasobamy porushen' kardio- i systemnoyi hemodynamiky u kroliv i shchuriv pry patolohichnykh stanakh [Correction of cardio- and systemic hemodynamic disorders in rabbits and rats in pathological conditions by metabolic means]. *Visnyk Vinnyts'koho derzhavnoho medychnoho universytetu [Bulletin of Vinnytsia State Medical University]*. 8 (1), 96–97 [in Ukrainian].

Chekman, I.S., Frantsuzova, S.B., Gorchakova, N.O., Antonenko, L.I., Tkachenko, O.P., Oliynyk, S.A., & Nizhenkovska, I.V. (2000). Vplyv sufamu pry sublingval'nomu vvedenni na kardiohemo-dynamiku kroliv u normi ta pry hemichnii hipoksiyi [Effect of sublingual administration of sufam on cardiohemodynamics of rabbits in normal conditions and in hemic hypoxia]. *Naukovi zapysky NaUKMA [Scientific notes of NaUKMA]*, 18: Biology and ecology, 87–90 [in Ukrainian].

Leon-Becerra, J., González-Estrada, O.A., & Sánchez-Acevedo, H. (2022). Comparison of Models to Predict Mechanical Properties of FR-AM Composites and a Fractographical Study. *Polymers*, 14, 17, 3546. DOI: 10.3390/polym14173546.

Nafees, A., Amin, M.N., Khan, K., Nazir, K., Ali, M., Javed, M.F., Aslam, F., Musarat, M.A., & Vatin, N.I. (2022). Modeling of Mechanical Properties of Silica Fume-Based Green Concrete Using Machine Learning Techniques. *Polymers*, 14 (1), 30. DOI: 10.3390/polym14010030.

Nizhenkovska, I.V. (2009). Biokhimichni ta membranni mekhanizmy ushkodzhennya miokardu za eksperymental'noyi sertsevoyi nedostatnosti ta yiyi korektsiyi fiziologichno aktyvnymy spolkamy metabolitnoyi diyi [Biochemical and membrane mechanisms of myocardial damage in experimental heart failure and its correction by physiologically active compounds of metabolic action]: dys. ... d-ra med. nauk: 14.01.32. Kyiv, 2009. 327 p. [in Ukrainian].

Nizhenkovska, I.V. (2013). The influence of sufam on myocardial energetic metabolism in case of Adriamycin-induced heart failure. *Current topics in pharmacology*, 17, 103–108.

Štěrbá M., Popelová O., Vávrová A., Jirkovský E., Kovaříková P., Geršl V., & Šimůnek T. (2013). Oxidative Stress, Redox Signaling, and Metal Chelation in Anthracycline Cardiotoxicity and Pharmacological Cardioprotection. *Antioxidants & Redox Signaling*, 18, 8, 899–929. DOI: 10.1089/ars.2012.4795.

Welchinskaya, H., Koudruavtseva, I., Kouzmenko, I., & Sharikina, N. (1999). New molecular complexes of heterocyclic bis-adducts with bacterial lectins: Synthesis and structure-activity relationship studies. *International Journal of Biological Macromolecules*, 26 (4), 243–248.

Welchinska, O., Nizhenkovska, I., & Meleshko, R. (2024). Suchasni pidkhody do farmatsevtichnoho analizu metodom VERKH alkaloyidu paklitakselu [Modern approaches to the pharmaceutical analysis by HPLC of paclitaxel alkaloid]. *Fitoterapiia. Chasopys – Phytotherapy. Journal*, 3, 168–174. DOI: 10.32782/2522-9680-2024-3-168 [in Ukrainian].

Nizhenkovska I., Narokha V., Kuznetsova O. Effects of nicotinic acid on protein oxidative modifications in experimental chronic heart failure. *Farmacia*. 2018. Vol. 66(6). P.959-962. DOI: HTTP://DOI.ORG/10.31925/FARMACIA.2018.6.5

Стаття надійшла до редакції 12.03.2025

Стаття прийнята до друку 24.06.2025

Опубліковано: 15.10.2025

Конфлікт інтересів: відсутній.

Внесок авторів:

Ніженковська І.В. – анотації, ідея, дослідження, висновки, участь у написанні статті, коректування статті;

Вельчинська О.В. – ідея, дизайн, дослідження, збір і аналіз літератури, участь у написанні статті;

Горчакова Н.О. – участь у написанні статті, коректування статті;

Нароха В.П. – фармакокінетичне моделювання, участь у написанні статті.

Електронна адреса для листування з авторами: v.narokha@ntnu.ua