

**Національний університет "Чернігівський колегіум" імені
Т.Г.Шевченка**

Природничо-математичний факультет
Кафедра хімії, технологій та фармації

Кваліфікаційна робота

освітній ступінь: магістр

на тему:

**Квантово-хімічні дескриптори та їх застосування для
прогнозування біологічної активності вторинних амінів з циклічними
замісниками**

Виконала:
студентка 6 курсу, 62 групи
спеціальності 102 Хімія
Карасьова Валерія Ігорівна

Керівник:
к.т.н., доцент Бондар О.С.

Роботу подано до розгляду « 12 » грудня 2025 року.

Студентка 
(підпис)

Карасьова В.І.
(прізвище та ініціали)

Науковий керівник 
(підпис)

Бондар О.С.
(прізвище та ініціали)

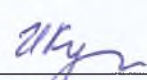
Рецензент 
(підпис)

Мехід О.Б.
(прізвище та ініціали)

Кваліфікаційну роботу розглянуто на засіданні кафедри хімії, технологій та фармації.

Протокол № 6 від « 12 » грудня 2025 року.

Студентка допускається до захисту даної роботи в екзаменаційній комісії.

Завідувач кафедри 
(підпис)

Курмакова І.М.
(прізвище та ініціали)

РЕФЕРАТ

Гетероциклічні сполуки з азепінієвим та триазольним фрагментом, як такі що виявляють протисудомну, анксіолітичну, аналгезуючу та протизапальну активність, є перспективними для пошуку інших видів біологічної дії.

Метою роботи є прогнозування біологічної активності вторинних амінів з циклічними замісниками та встановлення її залежності від квантово-хімічних дескрипторів молекул.

Досліджені нами N-арил-N-(6,7,8,9-тетрагідро-5*H*-[1,2,4]триазоло[4,3-*a*]азепін-3-ілметил)-аміни за результатами розрахунку енергетичних параметрів мають електрофільні властивості та високу реакційну здатність.

Відповідність правилу Ліпінського, високі показники Druglikness і Drugscore, розраховані фармако-кінетичні параметри роблять їх перспективними для дослідження проявів фармакологічної активності.

Для досліджених вторинних амінів з циклічними замісниками виявлено широкий спектр ферментів, з якими можливе зв'язування у вигляді лігандів, зокрема білки родини Carbonic anhydrase (I, VII, XII), Cathepsin K та S, Monoamine oxidase A та B, Methionine aminopeptidase 2, Progesterone receptor та ін. Між ймовірністю зв'язування молекул з Cathepsin D та енергією вищої зайнятої молекулярної орбіталі, а також між ймовірністю зв'язування з Glutathione S-transferase Pi від заряду на атомі Нітрогену триазольного циклу виявлено кореляційні залежності. Аналіз докінгових взаємодій показав, що взаємодія між молекулами вторинних амінів з циклічними замісниками та потенційними білками-мішенями відбувається переважно за участю електронної густини циклічних фрагментів молекул.

ЗМІСТ

	Стор.
ВСТУП.....	5
РОЗДІЛ 1. ЗАГАЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА БІОЛОГІЧНОЇ АКТИВНОСТІ СПОЛУК З ТРІАЗОЛЬНИМ ТА АЗЕПІНІЄВИМ ЦИКЛОМ.....	8
1.1. Азепіни.....	8
1.2. Триазоли.....	9
1.3. Похідні 3-арил-1-(4 ¹ -метоксифеніл)-1-(6,7,8,9-тетрагідро-5H- [1,2,4]триазол[4,3-а]азепін-3-іл-метил)-сечовини.....	11
1.4. Похідні 6,7,8,9-тетрагідро-5H-[1,2,4]триазоло[4,3-а]азепіну.....	12
1.5. Інгібітор 11-β гідроксистероїддегідрогенази типу 1.....	13
1.6. Гібридні молекули триазолоазепіну	14
1.7. Алпразолам.....	16
РОЗДІЛ 2. ОБ'ЄКТИ І МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕНЬ.....	18
2.1. Об'єкти дослідження.....	18
2.2. Методи досліджень.....	19
РОЗДІЛ 3. КВАНТОВО-ХІМІЧНІ ДЕСКРИПТОРИ ВТОРИННИХ АМІНІВ З ЦИКЛІЧНИМИ ЗАМІСНИКАМИ.....	22
3.1. Енергетичні показники вторинних амінів з циклічними замісниками....	22
РОЗДІЛ 4. ПРОГНОЗУВАННЯ БІОЛОГІЧНОЇ АКТИВНОСТІ ВТОРИННИХ АМІНІВ З ЦИКЛІЧНИМИ ЗАМІСНИКАМИ.....	26
4.1. Визначення лікоподібності вторинних амінів з циклічними замісниками.....	26
4.2. Прогнозування токсичності досліджених вторинних амінів з циклічними замісниками.....	31
4.3. Прогнозування білків-мішеней.....	32
4.4. Оцінка зв'язування методом молекулярного докінгу.....	35
ВИСНОВКИ.....	45
СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ.....	46

ВСТУП

Гетероциклічні сполуки привернули увагу завдяки високій біологічній активності, що зумовлює їх широке застосування для створення фармакологічних та біопрепаратів. Інтерес науковців до гетероциклічних сполук постійно зростає завдяки розвитку синтетичних можливостей та виявленню у сполук нових видів біологічної активності та функціональної корисності. Фармацевтичні препарати, агрохімікати та ветеринарні препарати є основними сферами застосування гетероциклічних сполук [1].

Багато уваги приділяється окремим групам N-гетероциклічних семичленних похідних, оскільки вони є ключовими структурними частинами багатьох препаратів, переважно з анальгетичними, антипсихотичними, протисудомними, антидепресивними та седативними властивостями [2]. На основі триазолу одержані антибактеріальні, протигрибкові, противірусні, протизапальні, антикоагулянтні, протитуберкульозні, протидіабетичні, антиоксидантні та протипухлинні препарати. Ці властивості похідних триазолу, зокрема конденсованих з азепаїнієвим циклом, зробили їх ключовими хромофорами, перспективними для дослідження в різних галузях, зокрема супрамолекулярній, фармацевтичній, полімерній [3].

Вивчення сполук з триазолоазепінієвм фрагментом – один з перспективних напрямків досліджень. Їх унікальна структура забезпечує простір для відкриття нових фармакологічних препаратів з новими механізмами дії.

Відповідно до сучасних шляхів виявлення нових речовин з фармакологічною активністю, важливим є проведення квантово-хімічних розрахунків дескрипторів молекул, прогнозування ймовірних видів активності та аналіз міжмолекулярних взаємодій при утворенні фермент-лігандних комплексів.

Мета роботи: прогнозування біологічної активності вторинних амінів з циклічними замісниками та встановлення її залежності від квантово-хімічних дескрипторів молекул.

Завдання роботи:

1. Ознайомитися з теоретичними відомостями про фармакологічну активність гетероциклічних сполук, зокрема з азепінієвим та триазольним фрагментом.

2. Провести комп'ютерні розрахунки квантово-хімічних дескрипторів молекул вторинних амінів з циклічними замісниками.

3. Здійснити комп'ютерне прогнозування білків-мішеней, з якими вірогідне зв'язування молекул вторинних амінів з циклічними замісниками з білками-мішенями у якості лігандів.

4. Здійснити кореляційний та регресійний аналіз для встановлення статистичних закономірностей між ймовірністю зв'язування молекул вторинних амінів з циклічними замісниками з білками-мішенями та квантово-хімічними параметрами молекул.

5. Охарактеризувати утворення фермент-лігандних комплексів для вторинних амінів з циклічними замісниками за допомогою молекулярного докінгу.

Об'єкт дослідження – прогнозування ймовірної біологічної активності у вторинних амінів з циклічними замісниками.

Предмет дослідження – наявність кореляції між ймовірністю зв'язування з білками-мішенями та квантово-хімічними параметрами молекул вторинних амінів з циклічними замісниками.

Методи дослідження: квантово-хімічні розрахунки, молекулярний докінг, статистичні методи (кореляційний та регресійний аналіз).

Наукова новизна одержаних результатів: для вторинних амінів з циклічними замісниками вперше встановлено кореляційні залежності між ймовірністю зв'язування з білками-мішенями та квантово-хімічними

дескрипторами молекул, охарактеризовано механізми утворення фермент-лігандних комплексів.

Апробація роботи здійснена на Всеукраїнській науково-практичній конференції з міжнародною участю студентів, аспірантів і молодих учених «Крок у науку: дослідження у галузі природничо-математичних дисциплін та методик їх навчання» (18 листопада 2025 р.) та Школі молодих науковців АТ "Фармак" в рамках XIII науково-практичної конференції з міжнародною участю «Наука, інновації та якість в сучасному фармацевтичному виробництві» (20-21 листопада 2025 р.).

РОЗДІЛ 1

ЗАГАЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА БІОЛОГІЧНОЇ АКТИВНОСТІ СПОЛУК З ТРИАЗОЛЬНИМ ТА АЗЕПІНІЄВИМ ЦИКЛОМ

Інтерес до розробки нових фармацевтичних препаратів постійно зростає, про що свідчить значна кількість досліджень та відповідних публікацій. Гетероциклічні сполуки мають широке застосування в медичній хімії, є перспективними для пошуку нових фармакологічних препаратів [4]. Вони є привабливими будівельними блоками для розробки нових антибіотиків, противірусних, протигрибкових, протипухлинних засобів, антиоксидантів, нейропротекторних засобів тощо, що прокладає шлях для інноваційних методів лікування та покращення результатів лікування пацієнтів [4].

1.1. Азепіни

Азепін є ненасиченою гетероциклічною органічною сполукою, що містить шість атомів Карбону та атом Нітрогену, загальною формулою C_6H_7N . Азепін є біологічно активним епітопом. При приєднанні груп атомів до азепінового кільця, відбувається перерозподіл електронної густини, що зумовлює широкий спектр біологічної активності цих молекул [5].

Азепін існує в чотирьох таутомерних формах, а саме: *1H*-азепін (I), *2H*-азепін (II), *3H*-азепін (III) і *4H*-азепін (IV) (рис. 1.1) [6]. Найбільш стабільним серед них є *3H*-азепін, ступінь їх стабільності зменшується у ряду: $3H > 1H > 2H > 4H$.

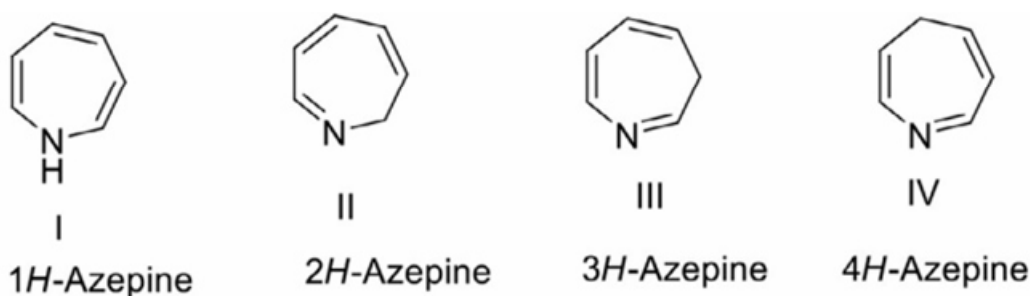


Рис. 1.1. Таутомерні форми азепіну

1*H*-азепін спочатку був отриманий шляхом ретельного гідролізу його 1-(етоксикарбонільного) похідного та згодом був охарактеризований як дуже нестабільна (навіть при -78 °C у розчині CDCl_3) червона оліїста рідина, яка в присутності каталітичної кількості кислоти або основи перетворювалася на дещо більш стабільну безбарвний 3*H*-азепін [7].

3*H*-азепіни, в яких електрони неподіленої пари Нітрогену більше не сполучаються з π -системою, є найбільш стабільними та найбільш поширеними з чотирьох таутомерів азепаіну. 4*H*-азепін вивчений недостатньо, тоді як 2*H*-азепін був охарактеризований лише нещодавно.

Азепін та його похідні є важливими типами сполук, які широко досліджувалися на наявність біологічної активності у фармацевтичній промисловості. Фармакологічна активність азепаіну включає антибактеріальну, протівірусну, антиоксидантну, протипухлинну, протипаразитарну, протиблювотну, антигістамінну, спазмолітичну, антагоністичну, протисудомну, протизапальну та протифунгіцидну дії. Сполуки з азепаіновим фрагментом також використовуються в протималарійній лікарській терапії, проти ВІЛ. Препарати на основі азепаіну використовуються для лікування хвороб Паркінсона та Альцгеймера, оскільки вони виявляють протисудомну дію і можуть використовуватися як легкі транквілізатори. Деякі похідні азепаіну, зокрема триазепін, впливають на центральну нервову систему та виявляють пестицидну та гербіцидну активність [5].

Завдяки унікальній гнучкості семичленного кільця, похідні азепаіну є перспективними для пошуку нових біологічно активних речовин [5].

1.2. Триазоли

Основний скелет триазолів містить п'ятичленне гетероциклічне кільце, що складається з двох атомів Карбону та трьох атомів Нітрогену з молекулярною формулою $\text{C}_2\text{H}_3\text{N}_3$. У п'ятичленному циклі максимум два типи позиційного розташування атомів Нітрогену призвели до утворення двох

суттєвих ізомерів, а саме 1,2,3-триазолу (*v*-триазол) і 1,2,4-триазолу (*s*-триазол). Кожен з них має в основному два таутомери залежно від утворення водневого зв'язку кільцевим атомом Нітрогену. Структура 4*H*-1,2,3-триазолу не є ароматичною. Усі атоми в обох триазолах знаходяться в стані sp^2 гібридизації, що зумовлює плоску форму молекули. Шість π -електронів доступні в обох формах, які делокалізовані навколо кільця, щоб створити їх ароматичний характер (рис.1.2) [3].

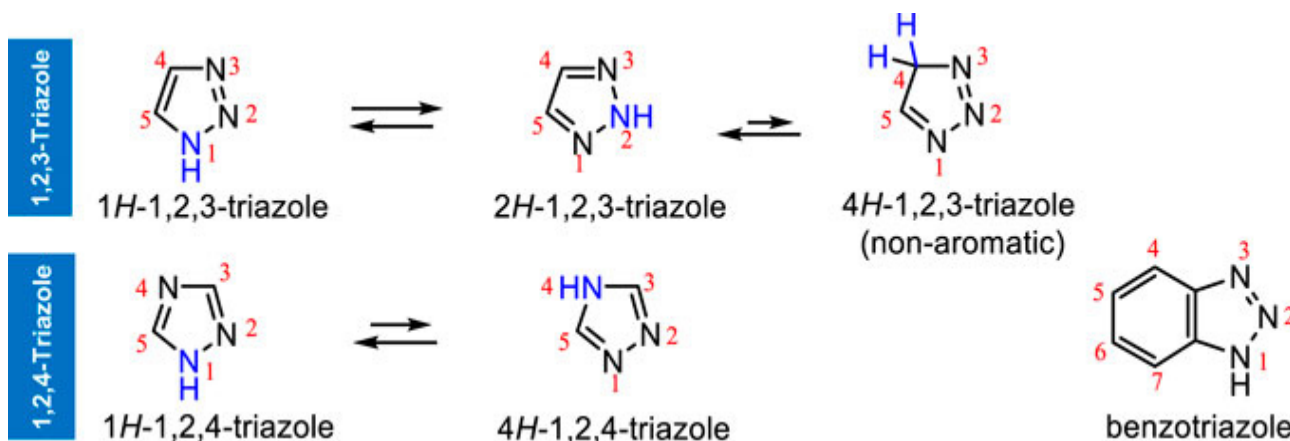


Рис. 1.2. Ізомерні форми триазолу

1,2,3-триазол є важливим фармакофором у сучасній медичній хімії, адже його похідні мають різноманітну біологічну активність, включаючи протипухлинну, протівірусну, протитуберкульозну та протизапальну дії [8].

З моменту відкриття 1,2,4-триазольне кільце стало видатним гетероциклічним каркасом у медичній хімії, оскільки широкий спектр біологічної дії: протимікробна, протипухлинна, протиепілептична, протизапальна, протівірусна, антигіпертензивна, седативно-снودійна [9].

Таким чином, похідні триазолу та азепіну є перспективними для пошуку нових біологічно активних речовин.

1.3. Похідні 3-арил-1-(4¹-метоксифеніл)-1-(6,7,8,9-тетрагідро-5H-[1,2,4]триазол[4,3-а]азепін-3-іл-метил)-сечовини

В роботі [10] описано ряд похідних 3-арил-1-(4¹-метоксифеніл)-1-(6,7,8,9-тетрагідро-5H-[1,2,4]триазоло[4,3-а]азепін-3-іл-метил)-сечовини (рис. 1.3):

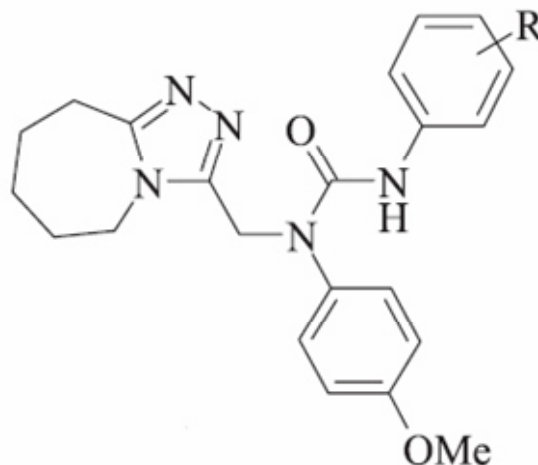


Рис. 1.3. Похідні 3-арил-1-(4¹-метоксифеніл)-1-(6,7,8,9-тетрагідро-5H-[1,2,4]триазол[4,3-а]азепін-3-іл-метил)-сечовини, де: а) R=H; б) R=2-CH₃; в) R=3-CH₃; г) R=4-CH₃; е) R=2-OCH₃; ф) R=3-OCH₃; г) R=4-OCH₃; з) R= 2-Cl; и) R=3-Cl; j) 4-Cl; k) R=3,4 Cl₂.

Для цих сполук є характерною протисудомна та анксіолітична активність. Відсутність м'язово-релаксуючої дії та відсутність або помірно пригнічення горизонтальної активності передбачає відсутність ГАМК-ергічного компонента специфічної активності вивчених сполук. Протисудомна та поведінкова активність («відкрите поле») досліджених сполук залежить від модифікації замісників у пара- або орто-положенні бензольного кільця N'-групи сечовини.

За протисудомною активністю, яка зумовлена метильною групою в мета- або пара-положеннях бензольного кільця N'-групи сечовини, найбільш вагомими результатами отримані для сполук 1 с (мета-) і 1 d (пара-), які в ряді випадків не поступаються діазепаму за активністю. За своїми

характеристиками в моделі «відкрите поле» сполука 1 д перевищує транквілізатор гідазепам [10].

1.4. Похідні 6,7,8,9-тетрагідро-5H-[1,2,4]триазоло[4,3-а]азепіну

Авторами [11] здійснено аналіз результатів дослідження анальгезуючої активності 6,7,8,9-тетрагідро-5H-[1,2,4]-триазоло[4,3-а]азепінів, отриманих у тестах «гаряча платівка» і «корчі», викликані оцтовою кислотою, показав їхній високий анальгезуючий потенціал (рис. 1.4).

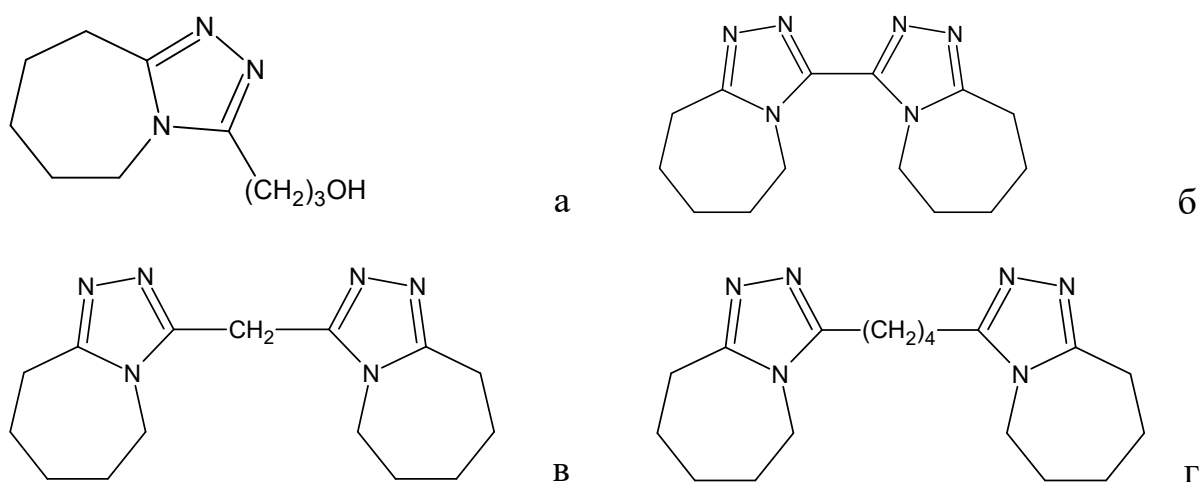


Рис. 1.4. Похідні 6,7,8,9-тетрагідро-5H-[1,2,4]триазоло[4,3-а]азепіну:

- а) 3-(6,7,8,9-тетрагідро-5H-[1,2,4]-триазоло[4,3-а]-азепін-3-їл)-пропан-1-ол);
- б) 3,3'-біс-(6,7,8,9-тетрагідро-5H-[1,2,4]триазоло[4,3-а]азепініл);
- в) 1,4-ди-(6,7,8,9-тетрагідро-5H-[1,2,4]триазоло[4,3-а]азепін-3-їл) метан;
- г) 1,4-ди-(6,7,8,9-тетрагідро-5H-[1,2,4]триазоло[4,3-а]азепін-3-їл)бутан.

Аналогічне посилення анальгетичного ефекту спостерігається для сполук, до структури яких входить два триазолоазепінових фрагменти, з'єднаних між собою аліфатичним ланцюжком (рис. 1.4-в, г).

Кращий результат визначення анальгезуючої активності показали сполуки з двома триазоло-азепіновими фрагментами, з'єднаними безпосередньо між собою (рис. 1.4-в), або тільки через одну метиленову

групу (рис. 1.4-г). Сполуки, структура яких містить довший вуглеводнений радикал – тетра-або триметиленовий (рис. 1.4-г та рис. 1.4-а), проявили близькі результати, співставні з такими як для диклофенаку натрію. Також ці сполуки виявили невисокий протизапальний ефект. Сполуки з двома триазоло-азепіновими фрагментами є активнішими, ніж сполука з гідроксипропільним радикалом [11].

1.5. Інгібітор 11-β гідроксистероїддегідрогенази типу 1

Структурна формула інгібітору ферменту 11-β гідроксистероїддегідрогенази типу 1 представлена на рис. 1.5.

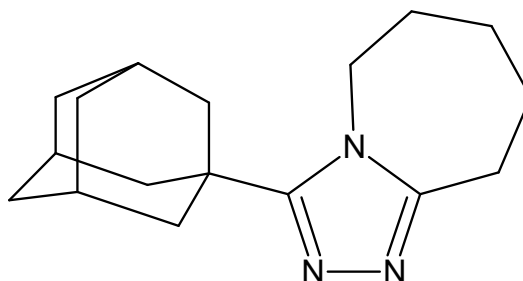


Рис. 1.5. Інгібітор 11-β гідроксистероїддегідрогенази типу 1 (адамантил[1,2,4]триазоло[4,3-а]азепін або MK544)

Інгібітори 11β-HSD1, є сполуками, що блокують активність ферменту 11β-гідроксистероїддегідрогенази типу 1. Цей фермент має вирішальне значення для регулювання рівня кортизолу в організмі, і його інгібування досліджується як потенційний метод лікування різних метаболічних станів.

Таке припущення, серед іншого, ґрунтується на виявленому поєднанні синдрому Кушинга та метаболічними ускладненнями вісцерального ожиріння. Фермент 11β-HSD1 головним чином каталізує відновлення гормонально неактивного кортизону до високоафінного ліганду кортизолу (або кортикостерону у гризунів). Найвищий його рівень у печінці, жировій тканині та мозку. Відомими інгібіторами 11β-HSD1 є декілька природних сполук, зокрема гліцирретинова кислота з кореня солодки та її синтетичний гемісукциніловий ефір карбеноксолон. Однак більшість із них є

неспецифічними, тоді як ферментна та тканинна специфічність були б важливими передумовами для терапевтичного ефекту при ожирінні та/або його метаболічних ускладненнях. Селективні інгібітори 11β -HSD1, ефективні в жировій тканині, показали позитивні результати на моделях тварин та можуть бути ефективними для підвищення чутливості до інсуліну та зниження ваги у людей. Кілька компаній, у тому числі Biovitrum, Amgen, AstraZeneca, Abbott, Merck, Pfizer і Incyte, розробили інгібітори 11β -HSD1, головним чином для лікування діабету 2 типу, а також для лікування ожиріння [12].

1.6. Гібридні молекули триазолоазепіну

В роботі [13] описано ряд похідних триазолоазепіну з заміщеними фенільними радикалами загальною формулою:

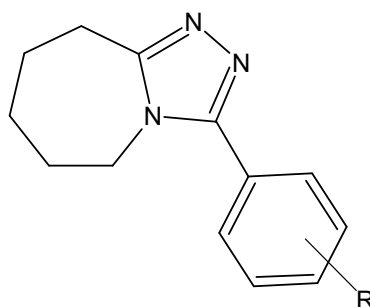


Рис. 1.6. Похідні 3-феніл-6,7,8,9-тетрагідро-5H-[1,2,4]триазоло[4,3-a]азепіну, де: а) R=H; б) R=2-OH; в) R=3-OH; г) R=4-OCH₃; д) R=3,4,5-(OCH₃)₃; е) R=4-CH₃; ж) R=4-CH₃CONH.

При проведенні дослідження усі похідні 4a–g тестували *in vivo* на їх знеболюючу та протизапальну активність, як препарати порівняння в експериментах використовували кеторолак і диклофенак натрію, неселективні інгібітори як циклооксигенази-1 (ЦОГ-1), так і циклооксигенази-2 (ЦОГ-2). Результати скринінгу анальгетичної активності показали, що серед похідних 4a–g лише дві сполуки (4b і 4d) продемонстрували значні рівні активності порівняно з контрольним препаратом. Похідне 4b виявилося більш активним, ніж кеторолак. Сполука

4d має нижчу анальгетичну активність, тоді як для похідного 4f анальгетичної активності не спостерігалось взагалі. Результати скринінгу протизапальної активності показали, що досліджувані похідні 4a–g мають багатообіцяючу антиексудативну дію, і всі сполуки були сильнішими, ніж контрольний препарат диклофенак натрію.

З точки зору структурно-активних зв'язків (SAR) варто відзначити, що похідні з гідроксильною групою у фенільному кільці (4b, 4c) виявилися найбільш активними як у випадку анальгетичної, так і протизапальної активності. Зміна положення OH-групи з орто- (4b) на мета- (4c) призводить до значного зниження рівня анальгетичної активності порівняно з ефектом кеторолаку. Тоді як така ж структурна зміна у випадку протизапальної активності зберігає ефект на більш сильному рівні порівняно з референтним препаратом. Також у контексті SAR слід зазначити, що наявність метоксигрупи (4d) сприяла значній анальгетичній активності, тоді як присутність інших замісників не призводить до появи анальгетичної дії. Серед цієї групи речовин найбільш перспективною для подальшого розвитку та оптимізації як потенційного нестероїдного протизапального засобу є сполука 4b [13].

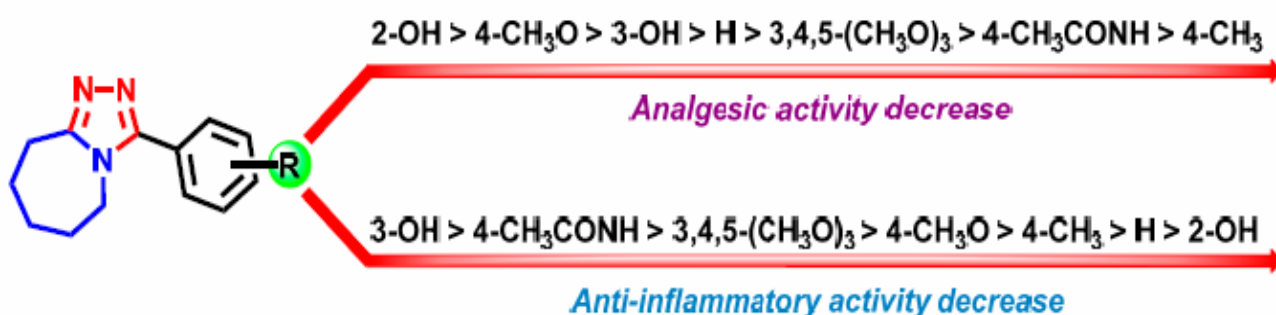


Рис. 1.7. Взаємозв'язки між структурою та знеболювальною та протизапальною активністю для синтезованих гібридних молекул триазолоазепіну 4a–g

1.7. Алпразолам

Цікавим похідним триазолодіазепіну є алпразолам (рис. 1.8), що може розглядатися як бензодіазепін із триазоловим кільцем. Як бензодіазепін, алпразолам викликає різноманітні терапевтичні та побічні ефекти, зв'язуючись із ділянкою рецептора бензодіазепіну ГАМК_A та модулюючи його функцію; ГАМК-рецептори є найбільш продуктивними гальмівними рецепторами в мозку.

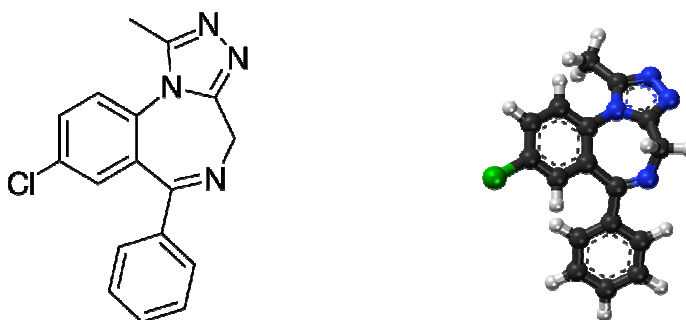


Рис. 1.8. Алпразолам

Хімічна та рецепторна система ГАМК опосередковує гальмівну або заспокійливу дію алпразоламу на нервову систему. Зв'язування алпразоламу з рецептором ГАМК_A, каналом хлорид – іонів, посилює ефекти ГАМК, нейромедіатора.

Алпразолам та інші триазолобензодіазепіни, такі як триазолам, які мають триазольне кільце, з'єднане з діазепіновим, мають антидепресивні властивості. Вірогідно, це пов'язано зі подібністю до трициклічних антидепресантів, оскільки вони мають два бензольні кільця, з'єднані з діазепіновим кільцем. Алпразолам викликає помітне пригнічення гіпоталамо-гіпофізарно-надниркової системи. Терапевтичні властивості алпразоламу подібні до інших бензодіазепінів і включають анксіолітичну, протисудомну, міорелаксантну, снодійну та амнезійну дію; однак він використовується в основному як анксіолітик [14].

Таким чином сполуки з триазольним та азепаїновим циклами проявляють широкий спектр біологічної активності, зокрема протисудомна,

анксіолітична, аналгезуюча та протизапальна. Для деяких речовин виявлено аналгетичну активність, яка порівнянна або навіть перевищує відомі препарати, такі як диклофенак натрію та кеторолак.

РОЗДІЛ 2

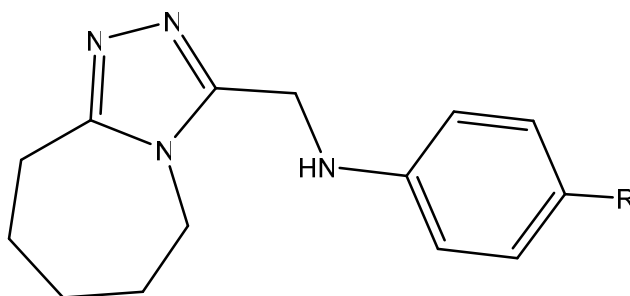
ОБ'ЄКТИ І МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕНЬ

2.1. Об'єкти дослідження

Для проведення дослідження було обрано ряд вторинних амінів з тразолоазепінієвим та фенільними замісниками, а саме – N-арил-N-(6,7,8,9-тетрагідро-5*H*-[1,2,4]триазоло[4,3-а]азепін-3-ілметил)-аміни, формули яких наведено у таблиці 2.1.

Таблиця 2.1

Досліджені N-арил-N-(6,7,8,9-тетрагідро-5*H*-[1,2,4]триазоло[4,3-а]азепін-3-ілметил)-аміни



№	R	Емпірична формула	М, г/моль
1	-H	C ₁₄ H ₁₈ N ₄	242
2	-CH ₃	C ₁₅ H ₂₀ N ₄	256
3	-OCH ₃	C ₁₅ H ₂₀ ON ₄	272
4	-F	C ₁₄ H ₁₇ FN ₄	260
5	-Cl	C ₁₄ H ₁₇ ClN ₄	276,5
6	-I	C ₁₄ H ₁₇ IN ₄	368

Сполуки синтезовано взаємодією 7-метокси-3,4,5,6-тетрагідро-2*H*-азепіну з гідразидами заміщених N-ариламінооцтових кислот та надано для дослідження співробітником ТОВ НВП «Укроргсинтез» О.П. Макеєм [15].

2.2. Методи досліджень

Розрахунок кватново-хімічних параметрів та прогнозування ймовірної біологічної активності було проведене за допомогою програмних пакетів ChemOffice, ACDLabs, OSIRIS Property Explorer, Discovery Studio Visualizer; веб-сервісів Molinspiration Cheminformatics, ProTox, SwissTargetPrediction, SuperPred, Webina.

Розподіл електронних зарядів на атомах молекул та енергії вищої зайнятої та нижньої вакантної молекулярних орбіталей було розраховано програмою Chem3D (пакет ChemOffice, PerkinElemer Informatics Inc). Для отримання оптимальної геометрії молекули здійснювалась оптимізація за методом MM2. Параметри оптимізації: minimum RMS gradient = 0.010, step interval = 2, frame interval = 10, target temperature = 300 K; parameter quality: all parameters used are finalized; job type: minimize energy to minimum RMS gradient of 0.010 display every iteration. Для розрахунку енергій молекулярних орбіталей застосовано метод Хюккеля.

За допомогою онлайн-ресурсу Molinspiration Cheminformatics [16] (<https://www.molinspiration.com/>) були розраховані критерії відповідності правилу Ліпінського: молекулярна маса сполук (MW), кількість акцепторів водневого зв'язку (nON), кількість донорів водневого зв'язку (nOHNH), кількість нетермінальних зв'язків, що обертаються (nrotb) та показник ліофільності (LogP). Також цей онлайн-ресурс дозволяє визначити та кількість порушень правила Ліпінського (nviolations) та топологічну площу полярної поверхні молекули (TPSA).

Розрахунки показника лікоподібності Druglikeness та комплексного показника DrugScore, до якого входить величина druglikeness, cLogP, logS, молекулярна маса здійснено за допомогою програми OSIRIS Property Explorer [17].

Оцінка фармакокінетичних параметрів здійснювалась за допомогою онлайн-ресурсу SwissTargetPrediction [18]. Розраховували такі параметри:

здатність речовин проникати через гастроентеральний бар'єр (GI absorption), здатність речовин проникати гематоенцефалічний бар'єр (BBB permeant), можливість зв'язування з Р-глікопротеїд субстратом (P-gp substrate) та здатність інгібувати ізоформи ізохрому P450: CYP3A4, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP1A2.

Для встановлення відповідності молекул фізико-хімічним параметрам розміру молекули (SIZE), ненасиченості (INSATU), біодоступності ліпофільності (LIPO), розчинності (INSOLU), полярності (POLAR), гнучкості (FLEX), використано радар-діаграми. Також було здійснено прогнозування потенційних білкових мішеней, з якими вірогідне зв'язування у вигляді лігандів.

За допомогою онлайн-ресурсу ProTox 3.0 (<https://tox.charite.de/protox3>) було розраховано різні види токсичностей. Цей ресурс включає молекулярну схожість та моделі машинного навчання для прогнозування 61 кінцевої точки токсичності, таких як гостра токсичність, токсичність для органів, клінічна токсичність, молекулярні ініціюючі події, шляхи несприятливих наслідків (Tox21), кілька інших токсикологічних кінцевих точок та токсичність поза цільовими об'єктами [19].

Прогнозування ймовірності зв'язування досліджуваних сполук з білковими мішенями здійснено на веб-сервісі SuperPred. Цей веб-сервіс пов'язує хімічну подібність лікарсько-подібних сполук з молекулярними мішенями та терапевтичним підходом, заснованим на принципі подібних властивостей. Алгоритми роботи сайту враховують 3D-подібність, а також наявність фрагментів та відповідність фізико-хімічних властивостей [20].

Молекулярний докінг здійснено за допомогою ресурсу Webina 1.0.5. (<https://durrantlab.pitt.edu/webina/>) [21, 22]. Для проведення докінгу інформацію про кристалічну структуру білків взято з Protein Data Bank (<https://www.rcsb.org/>). Перед проведенням розрахунків було здійснено попередню підготовку молекули протеїна, а саме: вилучення молекул води та лігандів з рентгено-структурного кристалу ферменту, додавання атомів

Гідрогену. Формули лігандів створено у програмі ChemDraw. Конвертація файлів у pdbqt.-формат здійснювалась за допомогою сервісу <https://sciencecodons.com/tools/pdb-to-pdbqt-converter/>. Розмір сітки поля для зв'язування становив $20 \text{ \AA} \times 20 \text{ \AA} \times 20 \text{ \AA}$, для достатнього охоплення області сайту зв'язування ферменту. Візуалізація результатів докінгу та аналіз білок-лігандних взаємодій проводилась з використанням програми Discovery Studio Visualizer v25.1.0. (Dassault Systemes Biova Corp).

Використовуючи програму Microsoft Office Excel було проведено кореляційний та регресійний аналіз залежностей «ймовірність зв'язування з білком – квантово-хімічні параметри». Для проведення статистичного аналізу використано такі квантово-хімічні параметри як E_{HOMO} , E_{LUMO} , заряди на N_4 , N_1 , N_2 , N_{12} , lgP , Druglikeness, DrugScore.

РОЗДІЛ 3

КВАНТОВО-ХІМІЧНІ ДЕСКРИПТОРИ ВТОРИННИХ АМІНІВ З ЦИКЛІЧНИМИ ЗАМІСНИКАМИ

Важливою складовою прогнозування біологічної активності речовин є розрахунок квантово-хімічних параметрів, таких як енергії вищої зайнятої та нижньої вакантної молекулярних орбіталей та розподіл зарядів на атомах молекули, який може бути здійснений з використанням відповідних комп'ютерних програм.

3.1. Енергетичні показники вторинних амінів з циклічними замісниками

Енергії вищої зайнятої молекулярної орбіталі та нижчої незайнятої молекулярної орбіталі визначають межу між зайнятими та незайнятими електронними станами в молекулі та відіграють важливу роль у визначенні її хімічної реакційної здатності [23]. Результати розрахунку енергій цих орбіталей та енергетичної щільності (різниця значень) представлено в табл. 3.1.

Таблиця 3.1.

Величина енергій молекулярних орбіталей вторинних амінів з циклічними замісниками

Сполука	E_{HOMO} , eV	E_{LUMO} , eV	$(E_{\text{HOMO}} - E_{\text{LUMO}})$, eV
1	-8,822	-1,080	7,742
2	-8,822	-1,080	7,742
3	-8,645	-1,049	7,596
4	-8,732	-1,079	7,653
5	-8,407	-1,080	7,327
6	-8,607	-1,080	7,527

Встановлено, що всі досліджені сполуки (**1 – 6**) проявляють електрофільні властивості, на що вказує негативне значення енергії нижньої незайнятої молекулярної орбіталі. Величина енергетичної щільності для всіх молекул у

понад 1 еВ, дозволяє очікувати реакційну активність та здатність виступати жорстким реагентом згідно теорії ТМКО Пірсона [24].

Аналіз конформацій молекул (рис 3.1.) показав, що вони є компланарними, тобто їх атоми належать одній площині. Це спрощує доступ реагентів до реакційно-адсорбційних центрів і робить їх однаково доступними. Адсорбційно-реакційні центри, які б були екрановані, в досліджених молекулах відсутні.

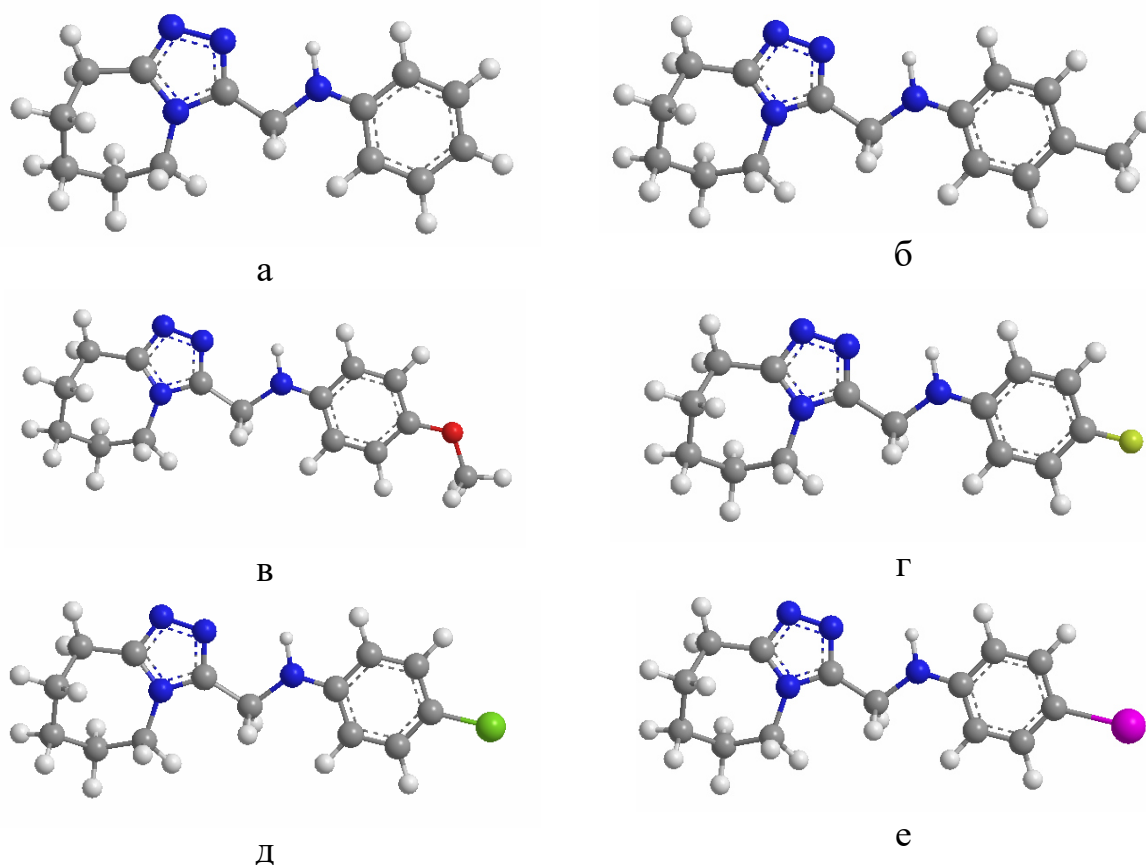


Рис. 3.1. 3D-моделі молекул вторинних амінів з циклічними замісниками

(● – атом Карбону; ● – атом Гідрогену; ● – атом Нітрогену;
● – атом Оксигену; ● – атом Хлору; ● – атом Флуору; ● – атом Йоду):

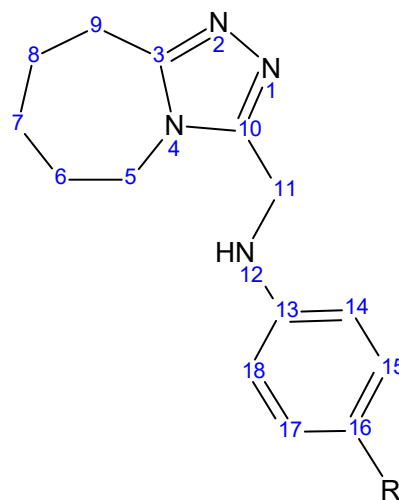
а) сполука 1; б) сполука 2; в) сполука 3; г) сполука 4; д) сполука 5;

е) сполука 6.

Для виявлення основних адсорбційно-реакційних центрів молекул було проведено розрахунок зарядів на атомах досліджених вторинних амінів з циклічними замісниками (табл. 3.2).

Таблиця 3.2

Розподіл зарядів на адсорбційно-реакційних центрах вторинних амінів з циклічними замісниками



Сполука	q(N ₄)	q(N ₁)	q(N ₂)	q(N ₁₂)	атоми у складі R			
					q(O) у складі OCH ₃)	q(F)	q(Cl)	q(I)
1	0,51854	-0,347842	-0,355018	0,193271	-	-	-	-
2	0,518553	-0,347926	-0,35501	0,181558	-	-	-	-
3	0,518508	-0,34791	-0,355057	0,163506	-0,246273	-	-	-
4	0,518535	-0,347895	-0,355041	0,153601	-	-0,163474	-	-
5	0,518547	-0,347894	-0,355016	0,159482	-	-	-0,008362	-
6	0,518544	-0,347876	-0,355016	0,176743	-	-	-	0,0219511

Примітка. «-» атом відсутній

Основними адсорбційно-реакційними центрами є атоми Нітрогену, Оксигену, Галогенів. Електроноакцепторними центрами можуть виступати атом Нітрогену N_4 , що має високий позитивний заряд та атом N_{12} . Для сполуки **6** також атом Йоду з зарядом 0,0219511. Електронодонорними центрами всіх молекул є атоми N_1 та N_2 . Для сполук **3** та **4** електроноакцепторні взаємодії можливі за рахунок негативно зарядженого атома Оксигену (-0,246) та негативно заряджений атом Флуору (-0,163474) відповідно.

Таким чином за своїми енергетичними параметрами вторинні аміни з циклічними замісниками є перспективними для вивчення їх ймовірної біологічної активності.

РОЗДІЛ 4

ПРОГНОЗУВАННЯ БІОЛОГІЧНОЇ АКТИВНОСТІ ВТОРИННИХ АМІНІВ З ЦИКЛІЧНИМИ ЗАМІСНИКАМИ

Прогнозування біологічної активності сполук включає наступні етапи:

- аналіз відповідності загальним критеріям лікоподібності, зокрема правилу Ліпінського;
- визначення ймовірних білків-мішеней;
- аналіз зв'язків, що беруть участь в утворенні білок-лігандних комплексів.

4.1. Визначення лікоподібності вторинних амінів з циклічними замісниками

Першим етапом встановлення біологічної активності речовин є встановлення відповідності їх структурних формул правилу Ліпінського. За допомогою онлайн-ресурсу Molinspiration розраховано показники, які є складовими зазначеного правила, а саме коефіцієнт ліпофільності (LogP), молекулярна маса (MW), кількість донорів (nON) та акцепторів (nOHNH) водневих зв'язків, кількість нетермінальних зв'язків, що обертаються (protb). Аналіз одержаних результатів (табл. 4.1) показав, що всі проаналізовані сполуки відповідають правилу Ліпінського. Це вказує на їх потенційну можливість бути пероральними лікарськими препаратами. Відсутність відхилень від показників правила Ліпінського є позитивним для подальшого дослідження цих сполук як потенційних лікарських засобів.

Значення показника ліпофільності в межах від 1 до 5 для всіх сполук вказує на те, що вони здатні проникати через ліпідний шар мембрани та порушувати обмін речовин у клітині. Для досліджених речовин можна очікувати гарну біодоступність, зокрема при проникненні через гематоенцефалічний бар'єр, за значенням показника топологічної площі полярної поверхні, яке не перевищує 100 Å [25].

Таблиця 4.1

Показники вторинних амінів з циклічними замісниками, що є складовими правила Ліпінського

Сполука	Коефіцієнт ліпофільності lg P	TPSA	Молекулярна маса	Кількість акцепторів водневого зв'язку	Кількість донорів водневого зв'язку	Кількість порушень правила Ліпінського
1	2,01	42,74	242,33	4	1	0
2	2,46	42,74	256,35	4	1	0
3	2,07	51,98	272,35	5	1	0
4	2,18	42,74	260,32	4	1	0
5	2,69	42,74	276,7	4	1	0
6	3,1	42,74	368,22	4	1	0
згідно правилу	< 5	-	< 500	< 10	< 5	0

Примітка: «-» показник не входить до правила Ліпінського

За допомогою онлайн-ресурсу OSIRIS Property Explorer для вторинних амінів з циклічними замісниками визначено комплексні показники Druglikeness та DrugScore (табл. 4.2).

Таблиця 4.2

Показники Druglikeness та DrugScore вторинних амінів з циклічними замісниками

Сполука	Druglikeness	DrugScore
1	-4,36	0,48
2	-2,62	0,50
3	-2,57	0,50
4	-2,41	0,51
5	-0,48	0,63
6	-0,99	0,55

На основі отриманих даних найбільш перспективною серед проаналізованих є сполука **5**. Вона має оптимальні значення Druglikeness (-0,48) і DrugScore (0,63), що свідчить про її високий потенціал відповідності характеристикам успішних лікарських препаратів та мінімальний передбачуваний ризик токсичності.

Найменш перспективною сполукою виявилась сполука **1**, яка має найнижчі показники серед усіх розглянутих (-4,36 для Druglikeness і 0,48 для DrugScore). Її структурні особливості, ймовірно, знижують перспективність для використання під час розробки лікарських засобів.

Важливим етапом пошуку нових ефективних препаратів є прогноз фармако-кінетичних параметрів (табл. 4.3). За допомогою онлайн-ресурсу SwissTargetPrediction встановлено, що всі шість досліджуваних сполук мають високу здатність до шлунково-кишкової абсорбції та можуть проникати крізь гематоенцефалічний бар'єр.

Важливою складовою оцінки метаболізму речовини в організмі та взаємодії з іншими лікарськими засобами є здатність взаємодіяти з різними ізоформами цитохрому P450 [26].

Таблиця 4.3

Фармако-кінетичні параметри вторинних амінів з циклічними замісниками

Сполука	Фармакокінетичні параметри							
	GI absorption	BBB permeant	P-gp substrate	CYP1A2 inhibitor	CYP2C19 inhibitor	CYP2C9 inhibitor	CYP2D6 inhibitor	CYP3A4 inhibitor
1	High	+	+	+	-	-	+	-
2	High	+	+	+	-	-	+	-
3	High	+	+	+	-	-	+	-
4	High	+	+	+	-	-	+	-
5	High	+	+	+	+	-	+	+
6	High	+	+	+	+	-	+	+

Примітка. GI absorption – здатність до гастроентеральної адсорбції, P-gp substrate – можливість зв'язування з Р-глікопротеїд субстратом, BBB – здатність проникати крізь гематоенцефалічний бар'єр; CYP1A2 inhibitor, CYP2C19 inhibitor, CYP2C9 inhibitor, CYP2D6 inhibitor, CYP3A4 inhibitor – здатність інгібувати певну ізоформу цитохрому P450.

Серед найбільш розповсюджених ізоформ цитохрому P450, всі досліджені сполуки здатні інгібувати ізоформи CYP1A2 (бере участь у метаболізмі таких речовин як кофеїн, теофілін, такрін, клозапін [27]) та CYP2D6, (метаболізує більшість антидепресантів, антипсихотиків, анальгетиків та бета-блокаторів [28]).

Досліджені вторинні аміни з циклічними замісниками не зв'язуються з CYP2C9. Сполуки з хлор- та йод- замісниками також інгібують ізоформи CYP3A4 та CYP2C19.

Всі досліджені сполуки мають високу здатністю до адсорбції в шлунково-кишковому тракті, можуть проникати через гемато-енцифалічний бар'єр та мають здатність до зв'язування з Р-глікопротеїд субстратом.

Результати прогнозування відповідності молекул вторинних амінів з циклічними замісниками фізико-хімічним параметрам біодоступності представлено на рис 4.1.

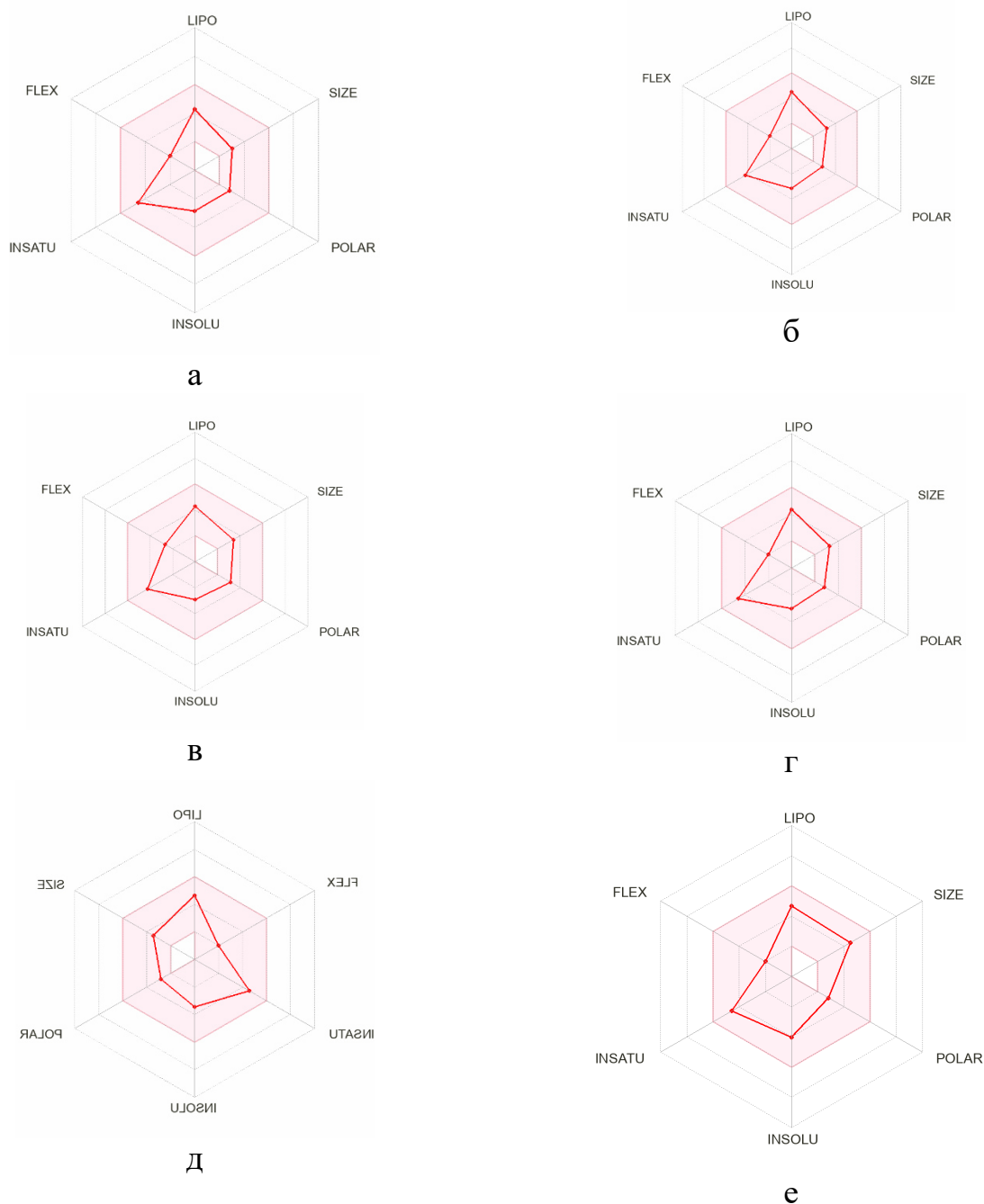


Рис. 4.1. Діаграми-радар біодоступності вторинних амінів з циклічними замісниками: а) сполука 1; б) сполука 2; в) сполука 3; г) сполука 4; д) сполука 5; е) сполука 6.

За даними діаграм-радар видно, що профілі всіх шести сполук відповідають фізико-хімічними параметрам ліпофільності, розміру молекули, полярності, розчинності, ненасиченості та гнучкості.

4.2. Прогнозування токсичності досліджених вторинних амінів з циклічними замісниками

Прогноз можливих побічних ефектів впливу на організм людини за даними онлайн-ресурсу ProTox 3.0 представлено у табл. 4.4.

Таблиця 4.4

Прогноз токсичності та ймовірних побічних ефектів вторинних амінів з циклічними замісниками

Ймовірні ефекти	Досліджувані сполуки					
	<i>1</i>	<i>2</i>	<i>3</i>	<i>4</i>	<i>5</i>	<i>6</i>
Гепатотоксичність	-	-	-	-	-	-
Нейротоксичність	+	+	+	+	+	+
Нефротоксичність	-	-	-	-	-	-
Респіраторна токсичність	+	+	+	+	+	+
Кардіотоксичність	-	-	-	-	-	-
Канцерогенність	+	+	+	-	-	-
Імунотоксичність	-	-	-	-	-	-
Мутагенність	+	-	-	+	+	+
Цитотоксичність	-	-	-	-	-	-
Проникність крізь ГЕБ-бар'єр	+	+	+	+	+	+
Харчова токсичність	-	-	+	-	-	-
Клас токсичності	5	4	5	4	5	5
Прогнозована LD ₅₀ , мг/кг	2500	1000	2800	1000	2500	2500

За результатами прогнозування у всіх досліджуваних сполук відсутня ймовірність гепатотоксичності, нефротоксичності, кардіотоксичності,

імунотоксичності та цитотоксичності. Водночас було виявлено ймовірність нейротоксичного та респіраторно-токсичного впливу, що може викликати обмеження при використанні даних речовин в якості потенційних фармакологічних препаратів. Для незаміщеної сполуки **1**, та сполук **2** та **3** з метильним та оксиметильним замісниками виявлено ризики прояву канцерогенних ефектів. Прогнозовані види токсичності потребують окремої уваги при вивченні ймовірних побічних ефектів при подальших дослідженнях. Значення LD₅₀ відповідають 4 та 5 класам токсичності.

4.3. Прогнозування білків-мішеней

За допомогою онлайн-ресурсу Super-Pred було здійснено прогнозування ймовірних білків-мішеней, для яких досліджені вторинні аміни з циклічними замісниками можуть виступати лігандами. Для кожної з сполук отримано понад 100 ймовірних білків-мішеней з різною вірогідністю зв'язування (ВЗ). Перелік мішеней з найвищими вірогідностями зв'язування представлено в табл. 4.5.

Таблиця 4.5

Результати прогнозування білок-лігандної взаємодії для вторинних амінів з циклічними замісниками з використанням онлайн-ресурсу Super-PRED

Назва білка-мішені	Вірогідність зв'язування з відповідною сполукою, %					
	1	2	3	4	5	6
Endoplasmic reticulum-associated amyloid beta-peptide-binding protein	95,91	88,38	89,9	84,85	96,18	92,19
Cathepsin D	92,98	91,44	86,03	86,26	78,09	85,06
Glutathione S-transferase Pi	87,23	78,97	78,63	82,87	83,4	84,29
Transcription intermediary factor 1-α	87,04	91,02	90,27	79,74	79,74	79,74
Kruppel-like factor 5	86,51	76,78	84,13	83,68	80,81	75,99

Продовження табл. 4.5.

Muscarinic acetylcholine receptor M5	83,70	54,76	-	-	-	-
Muscarinic acetylcholine receptor M4	83,07	-	63,76	-	-	55,95
Cyclooxygenase-1	82,01	63,97	75,79	83,79	76,56	76,58
Inhibitor of nuclear factor kappa B kinase alpha subunit	81,55	78,07	80,54	82,89	70,44	84,92
Nuclear factor NF-kappa-B p105 subunit	81,54	85,44	94,01	87,74	75,71	82,96
Nuclear receptor ROR-beta	78,82	66,47	73,76	66,53	63,88	60,85
G-protein coupled receptor kinase 2	78,55	64,30	67,94	63,20	71,84	56,69
Tyrosyl-DNA phosphodiesterase 1	76,5	89,77	67,53	70,76	71,46	76,41
Toll-like receptor 8	78,29	67,83	-	52,22	59,71	96,25
Acyl coenzyme A: cholesterol acyltransferase 1	77,95	70,13	75,63	77,00	76,51	74,22
Dual specificity phosphatase Cdc25C	77,52	79,14	78,1	78,66	78,36	76,50
Egl nine homolog 1	76,85	84,43	80,54	67,28	85,86	93,31
C-X-C chemokine receptor type 4	76,42	86,21	90,11	89,21	88,19	93,64
Proteasome component C5	76,41	74,75	92,59	73,07	84,44	80,22
11-beta-hydroxysteroid dehydrogenase 2	75,53	86,82	82,39	91,20	85,02	87,69

Примітка: «-» активність не виявлено.

Нами було проведено кореляційний та регресійний аналіз залежностей «ймовірність зв'язування з білком – квантово-хімічні параметри». Для проведення статистичного аналізу обрано показники розраховані у розділі 3, а саме енергія вищої занятої молекулярної орбіталі, енергія нижньої вакантної молекулярної орбіталі, величина енергетичної щільності, заряди на атомах Нітрогену (N₄, N₁, N₂, N₁₂), показник ліпофільності, Druglikeness, DrugScore.

Аналіз залежностей показав високу кореляцію ймовірності прояву певної фармакологічної активності лише з такими характеристиками як енергія вищої зайнятої молекулярної орбіталі та заряд на одному з атомів Нітрогену триазольного циклу N_1 (табл. 4.6 та рис. 4.2, рис. 4.3).

Таблиця 4.6

**Результати регресійного та кореляційного аналізу в координатах
«вірогідність зв'язування з білками – квантово-хімічні дескриптори»**

Білок - мішень	Рівняння регресії	r
Cathepsin D	$B3 = -32,5835 E_{\text{HOMO}} - 195,93$	0,971
Glutathione S-transferase Pi	$B3 = 106557,7 q(N_1) + 37152,97$	0,944

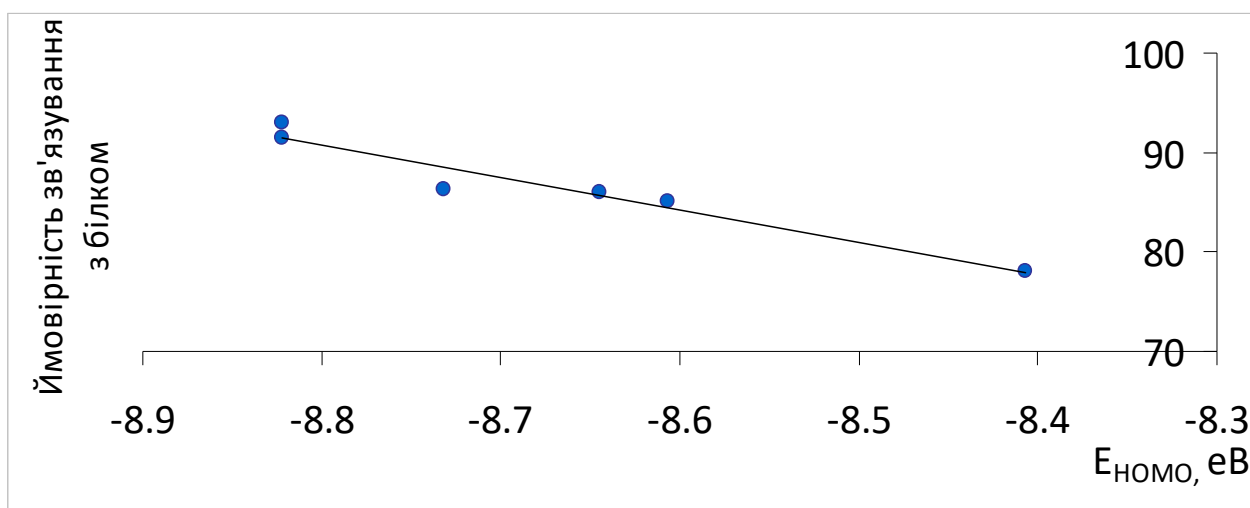


Рис. 4.2. Графік залежності ймовірності зв'язування з Cathepsin D від енергії вищої зайнятої молекулярної орбіталі.

Серед усіх проаналізованих залежностей встановлено високу кореляцію лише для ймовірностей зв'язування з білками Cathepsin D та Glutathione S-transferase Pi.

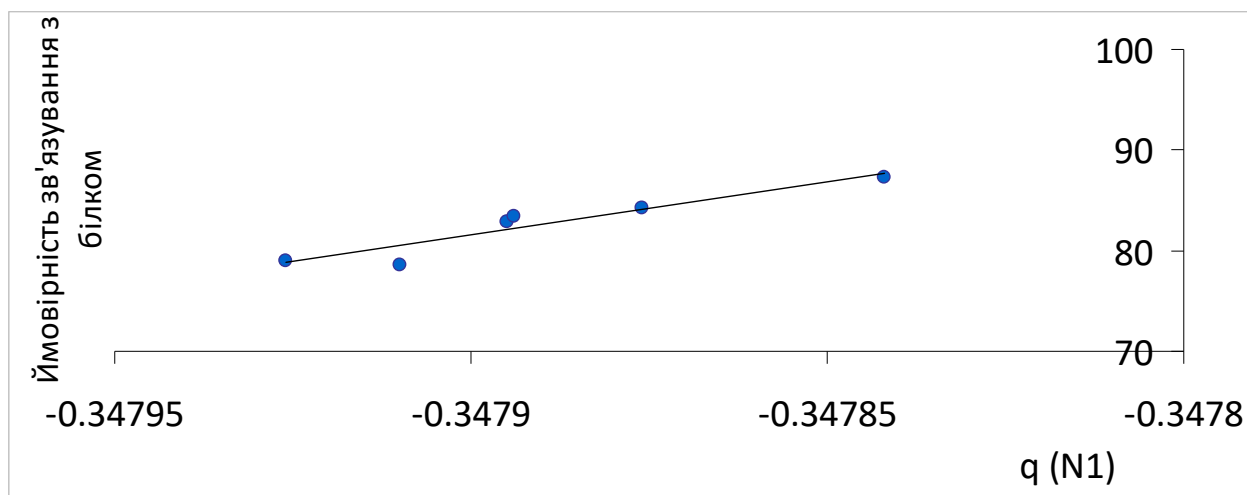


Рис. 4.3. Графік залежності ймовірності зв'язування з Glutathione S-transferase Рі від заряду на атомі Нітрогену триазольного циклу N₁

4.4. Оцінка зв'язування методом молекулярного докінгу

Для більш детального розуміння механізму утворення білок-лігандних комплексів за участю вторинних амінів з циклічними замісниками використано метод молекулярного докінгу.

За допомогою онлайн-ресурсу SwissTargetPrediction обрано ряд протеїнів з високою вірогідністю зв'язування, зокрема білки родини Carbonic anhydrase (I, VII, XII), Cathepsin K та S, Cyclin-dependent kinase 4/cyclin D, Glucocorticoid receptor, Adenosine A3 receptor, Monoamine oxidase A та B, Methionine aminopeptidase 2, Progesterone receptor, Rap guanine nucleotide exchange factor 4, Sulfonylurea receptor 1, Troponin.

Результати аналізу докінгових взаємодій вторинних амінів з циклічними замісниками з потенційними білками-мішенями представлено в табл. 4.7 та на рис. 4.4 - 4.10. Для аналізу взаємодій було обрано конформації лігандів, у яких середньоквадратичне відхилення положень атомів (RMSD) становило не більше 2 Å. При аналізі всіх взаємодій виявлено, що введення замісників у пара-положення бензенового ядра не призводило до істотних змін у формуванні зв'язків при взаємодії з активним центрами досліджених ферментів.

Таблиця 4.7

Результати молекулярного докінгу для вторинних амінів з циклічними замісниками

Назва білку-мішені його PDB код	Афінність, ккал/моль					
	<i>1</i>	<i>2</i>	<i>3</i>	<i>4</i>	<i>5</i>	<i>6</i>
Carbonic anhydrase VII (6ZR9)	-7,813	-	-8,080	-9,135	-7,316	-8,398
Carbonic anhydrase XII (1JD0)	-7,622	-8,048	-7,879	-7,777	-7,858	-7,925
Monoamine oxidase (2Z5X)	-9,854	-10,949	-9,701	-10,160	-10,051	-10,154
Monoamine oxidase B (1GOS)	-8,622	-9,158	-8,91	-8,951	-9,048	-9,080
Progesterone receptor (1A28)	-	-7,330	-	-	-7,103	-

Примітка: «-» взаємодія не відбувається.

Розглянемо більш детально особливості взаємодії вторинних амінів з циклічними замісниками з кожними з протеїнів.

Carbonic anhydrase XII та Carbonic anhydrase VII належать до класу ферментів карбоангідраз, які є металоферментами, що каталізують взаємоперетворення вуглекислого газу і води на гідрокарбонат і протони [29]. Речовини, які інгібують ферменти цього класу мають широке фармакологічне застосування в якості протиглаукомних, протисудомних та протиракових засобів. Також серед інгібіторів карбоангідраз різних ізоформ знайдено протигрибкові та антибактеріальні засоби з новим механізмом дії [30].

Взаємодія молекул вторинних амінів з триазолоазепієвим циклом з Carbonic anhydrase VII відбувається за рахунок утворення ковалентних зв'язків між атомом N₁ та амінокислотним залишком GLN88; π - π та π - σ зв'язків триазолоазепієвого циклу з VAL 139, VAL 117 та LEU194, а також фенільного фрагменту з THR 196. Мінімальна енергія комплексоутворення цієї речовини з активним сайтом становила -9,135 ккал/моль для сполуки **4**. Для сполуки **2** зв'язування з цим ферментом не виявлено (рис 4.4).

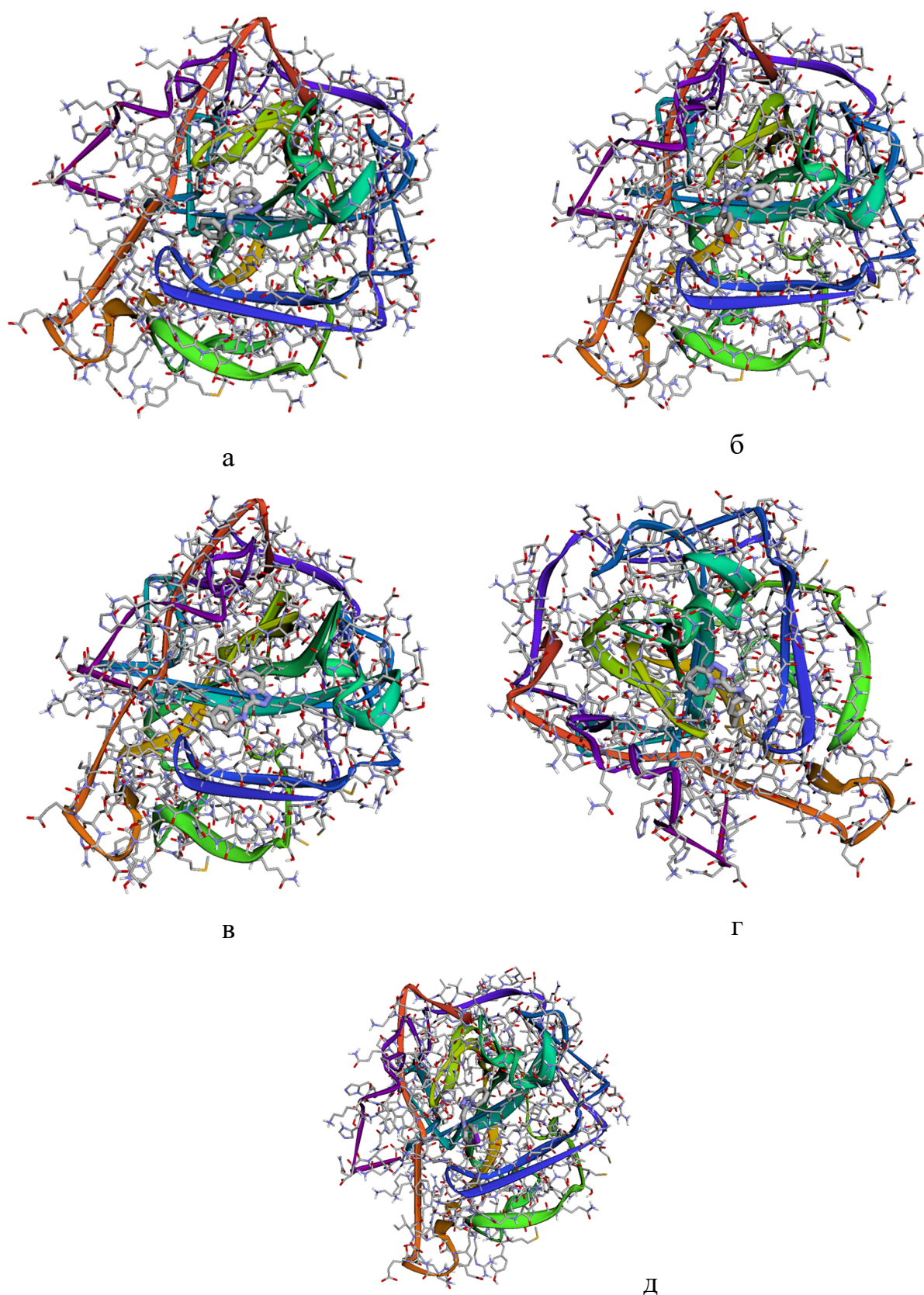


Рис. 4.4. Загальний вигляд фермент-лігандних комплексів Carbonic anhydrase VII з молекулами вторинних амінів з циклічними замісниками (візуалізація за допомогою програми Webina): а) сполука **1**; б) сполука **3**; в) сполука **4**; г) сполука **5**; д) сполука **6**.

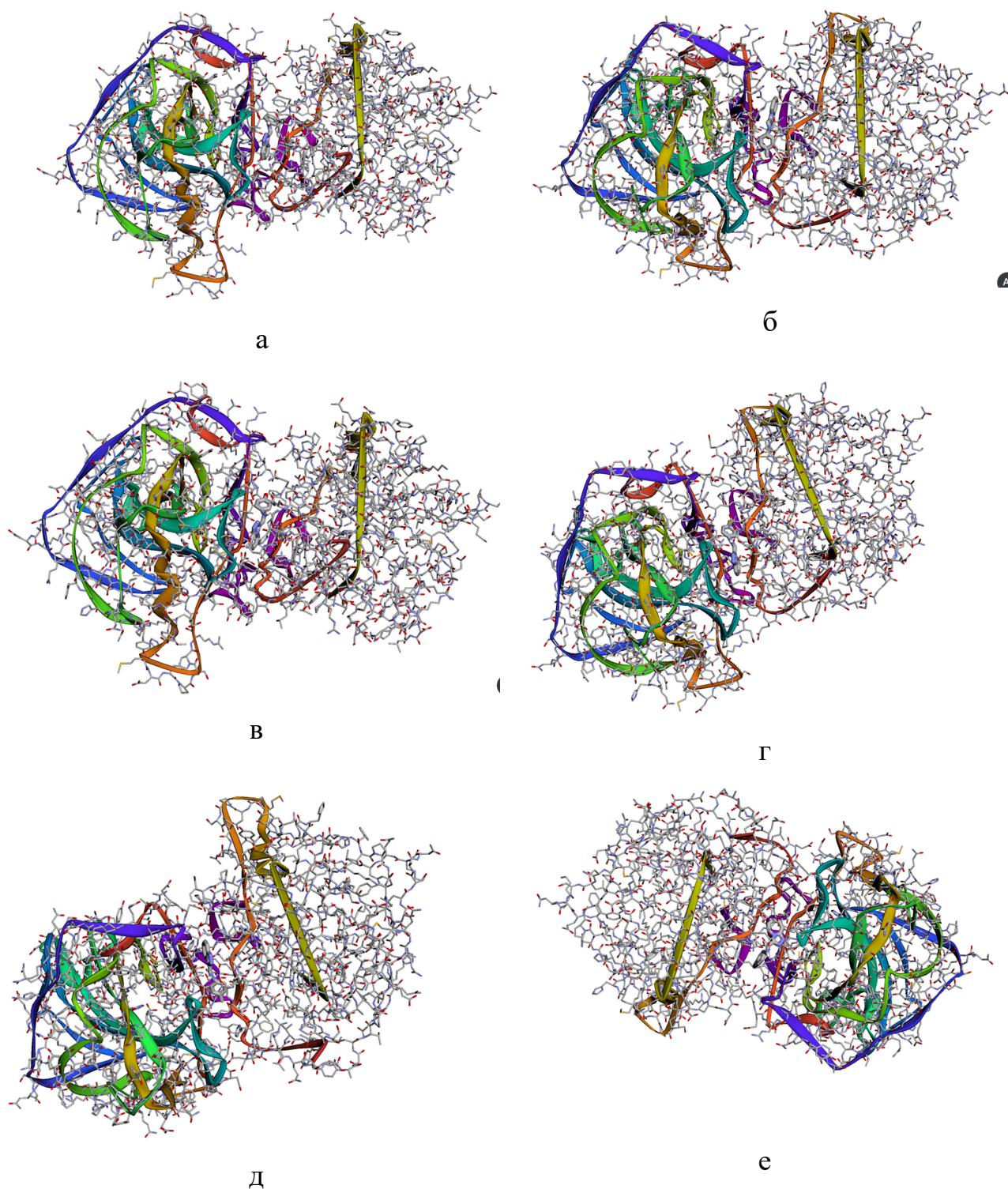


Рис. 4.5. Загальний вигляд фермент-лігандних комплексів Carbonic anhydrase XII з молекулами вторинних амінів з циклічними замісниками (візуалізація за допомогою програми Webina): а) сполука 1; б) сполука 2; в) сполука 3; г) сполука 4; д) сполука 5; е) сполука 6.

Молекули вторинних амінів з циклічними замісниками утворюють білок-лігандні комплекси з Carbonic anhydrase XII за участю електронної густини циклічних фрагментів молекули (рис 4.5). Так, між електронною густиною азепінового циклу та електронною густиною імідазольного циклу амінокислотних залишків HIS98, HIS31 та HIS108 утворюються π -алкільні зв'язки. Електронна густина триазольного фрагменту приймає участь в утворенні Т-подібного π - π зв'язку з HIS108, π - π -стекінговій взаємодії з HIS31 та π -аніонній взаємодії з атомом Оксигену карбоксильної групи ASP29. Атом Нітрогену N₂ триазольного циклу утворює вуглецевий зв'язок з одними з атомів Карбону імідазольного фрагменту HIS31. Електронна густина бензольного ядра бере участь в утворенні π - σ зв'язку з VAL246 та π -алкільній взаємодії з VAL247.

Моноаміноксидаза-А є ферментом, що приймає участь в окисненні серотоніну, норадреналіну та адреналіну та інактивується незворотним інгібітором клоргіліном. Моноаміноксидаза-Б окислює фенілетиламін та бензиламін та інактивується незворотними інгібіторами паргіліном та депренілом; тирамін та триптамін окислюються обома формами [31].

Серед проаналізованих сполук всі шість здатні до утворення білок-лігандних комплексів з моноаміноксидазою-А (рис. 4.6.). Мінімальну енергію комплексоутворення між активним центром моноаміноксидази-А виявлено при зв'язуванні з сполукою 2, яка становить -10,949 ккал/моль. При аналізі зв'язування молекул вторинних амінів з циклічними замісниками та активним центром моноаміноксидази-А виявлено такі види взаємодій: утворення водневого зв'язку амінного атому Нітрогену N₁₂ з THR108; π -алкільна взаємодія фенільного радикалу з VAL248; π - σ взаємодія триазольного кільця з ASP32 та утворення водневого зв'язку атому Нітрогену N₁ та ASP32.

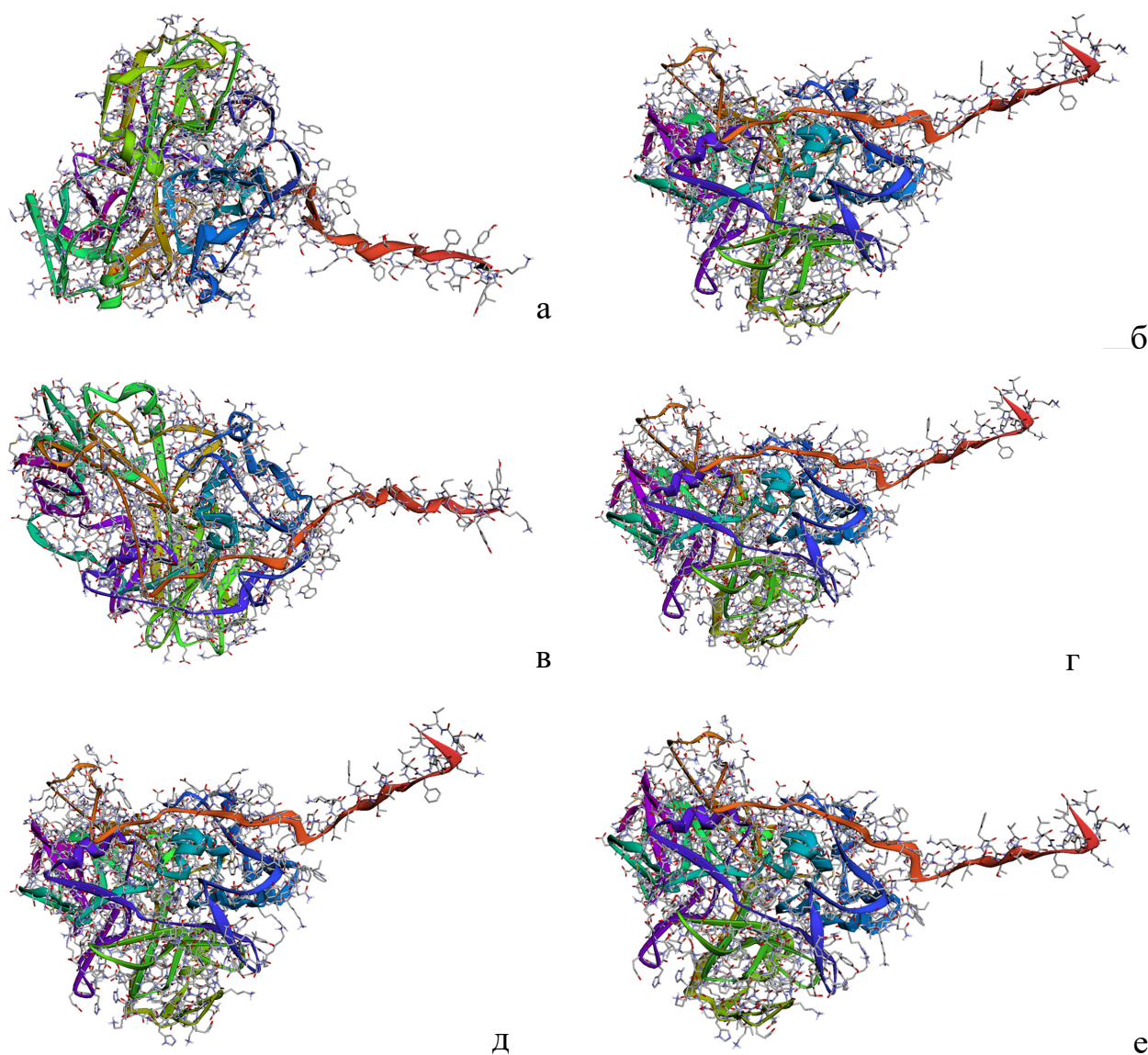


Рис. 4.6. Загальний вигляд фермент-лігандних комплексів Monoamine oxidase A з молекулами вторинних амінів з циклічними замісниками (візуалізація за допомогою програми Webina): а) сполука **1**; б) сполука **2**; в) сполука **3**; г) сполука **4**; д) сполука **5**; е) сполука **6**.

Серед усіх проаналізованих сполук найменшу енергію комплексоутворення виявлено для сполук **4** та **5**. Візуалізація фермент-лігандного комплексу сполуки **1** з моноаміноксидазою-А показано на рис 4.7.

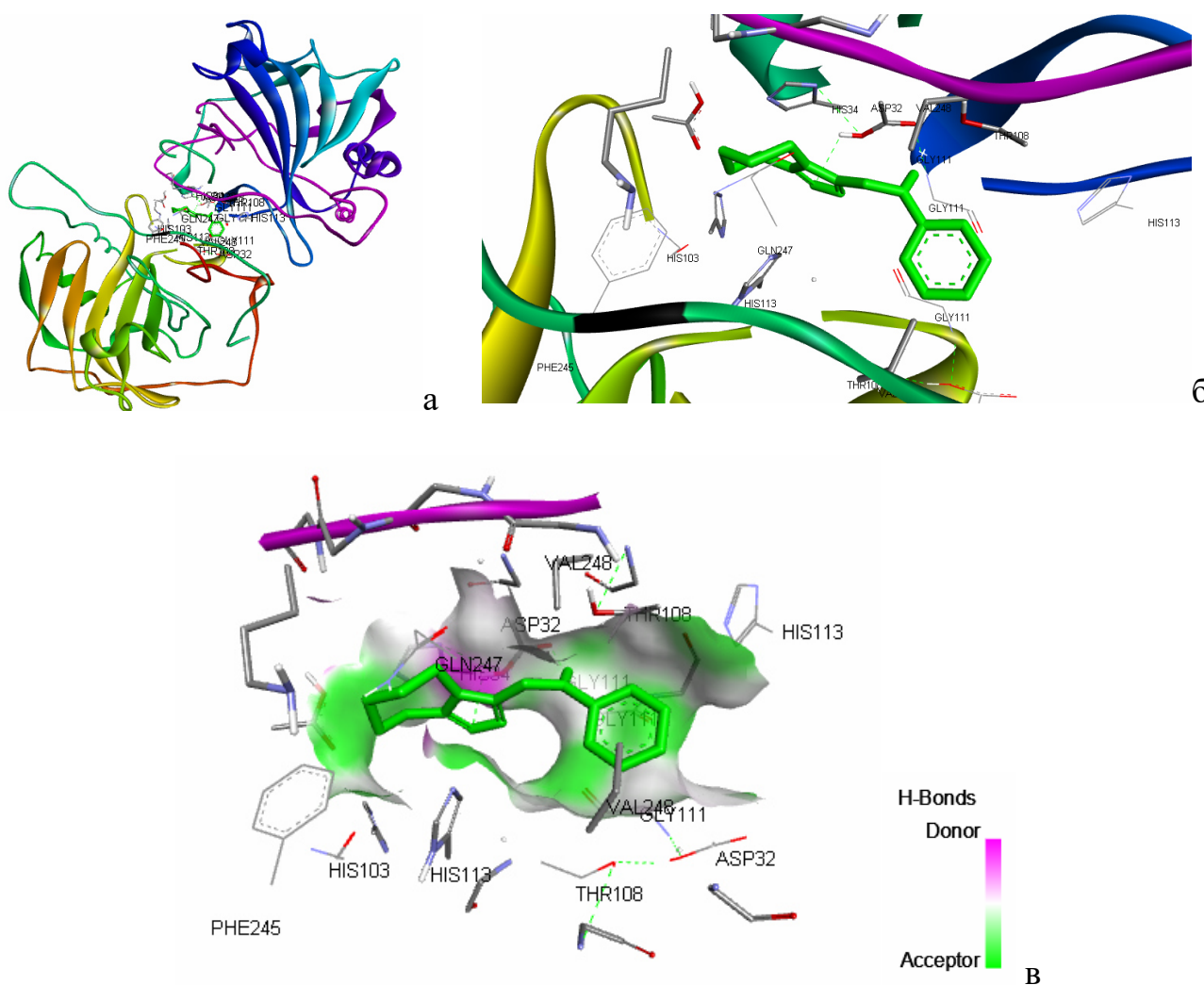


Рис. 4.7. Будова фермент-лігандного комплексу сполуки 1 з моноаміноксидазою-А (візуалізація за допомогою програми Discovery Studio Visualizer): а) загальний вигляд фермент-лігандного комплексу; б), в) сайт зв'язування.

Утворення білок-лігандних комплексів між вторинними амінів з циклічними замісниками та моноаміноксидазою-Б (рис. 4.8) відбувається за рахунок π -катіонної взаємодії електронної густини триазольного циклу з GLU34 алкільної взаємодії електронної густини азепінового фрагменту з ALA35. Атом Оксигену карбонільної групи ALA 429 може з'єднуватися ковалентним зв'язком з атомом Гідрогену аміногрупи ліганду. При утворенні фермент-лігандного комплексу також відбувається π -катіонна взаємодія

електронної густини бензольного ядра з аміногрупою ARG42 та π -алкільна взаємодія електронної густини бензольного ядра з ALA 429.

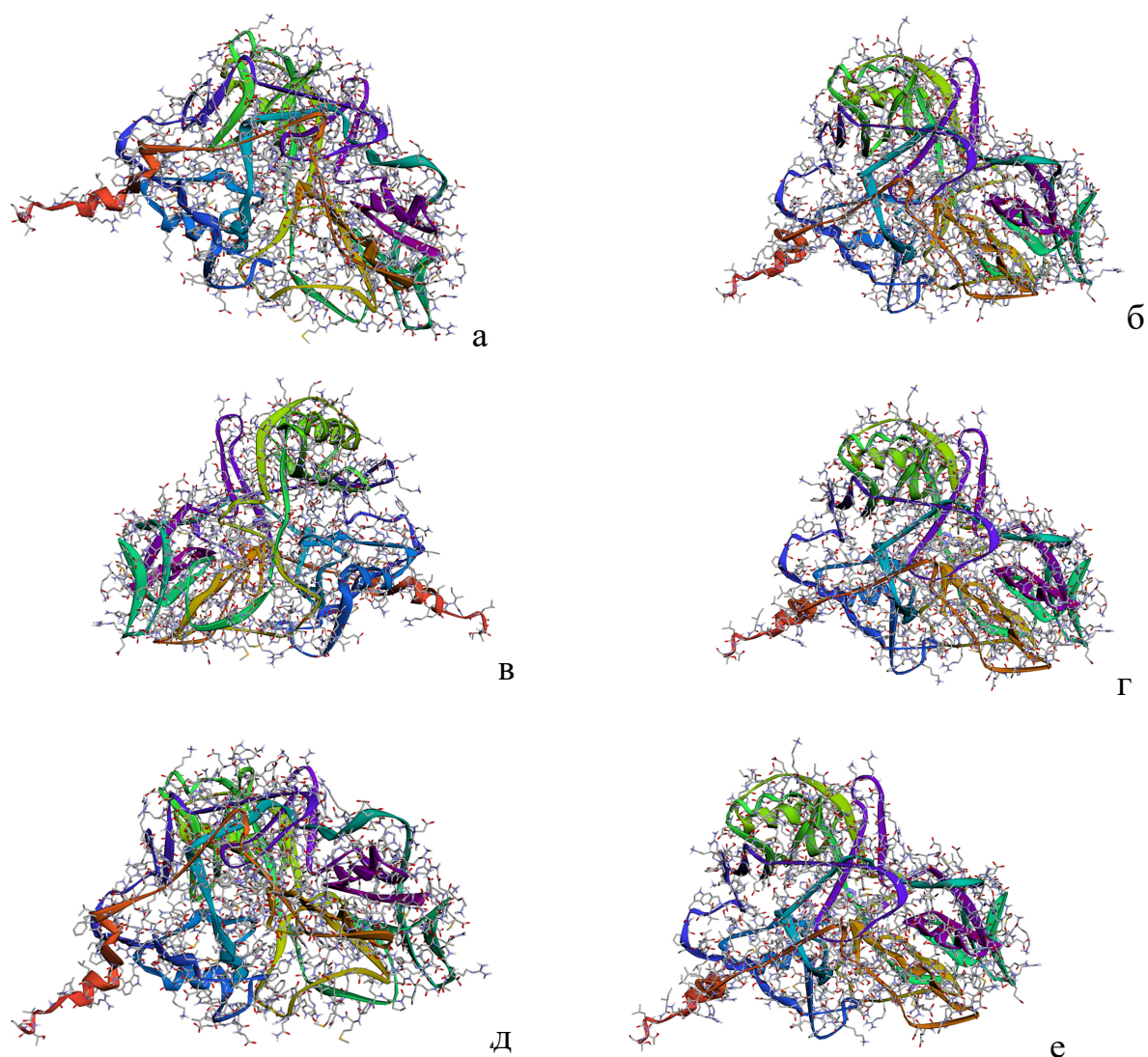


Рис. 4.8. Загальний вигляд фермент-лігандних комплексів Monoamine oxidase В з молекулами вторинних амінів з циклічними замісниками (візуалізація за допомогою програми Webina): а) сполука **1**; б) сполука **2**; в) сполука **3**; г) сполука **4**; д) сполука **5**; е) сполука **6**.

Серед досліджених сполук зв'язування з Progesterone receptor виявлено лише для сполук **2** та **5** (рис 4.9).

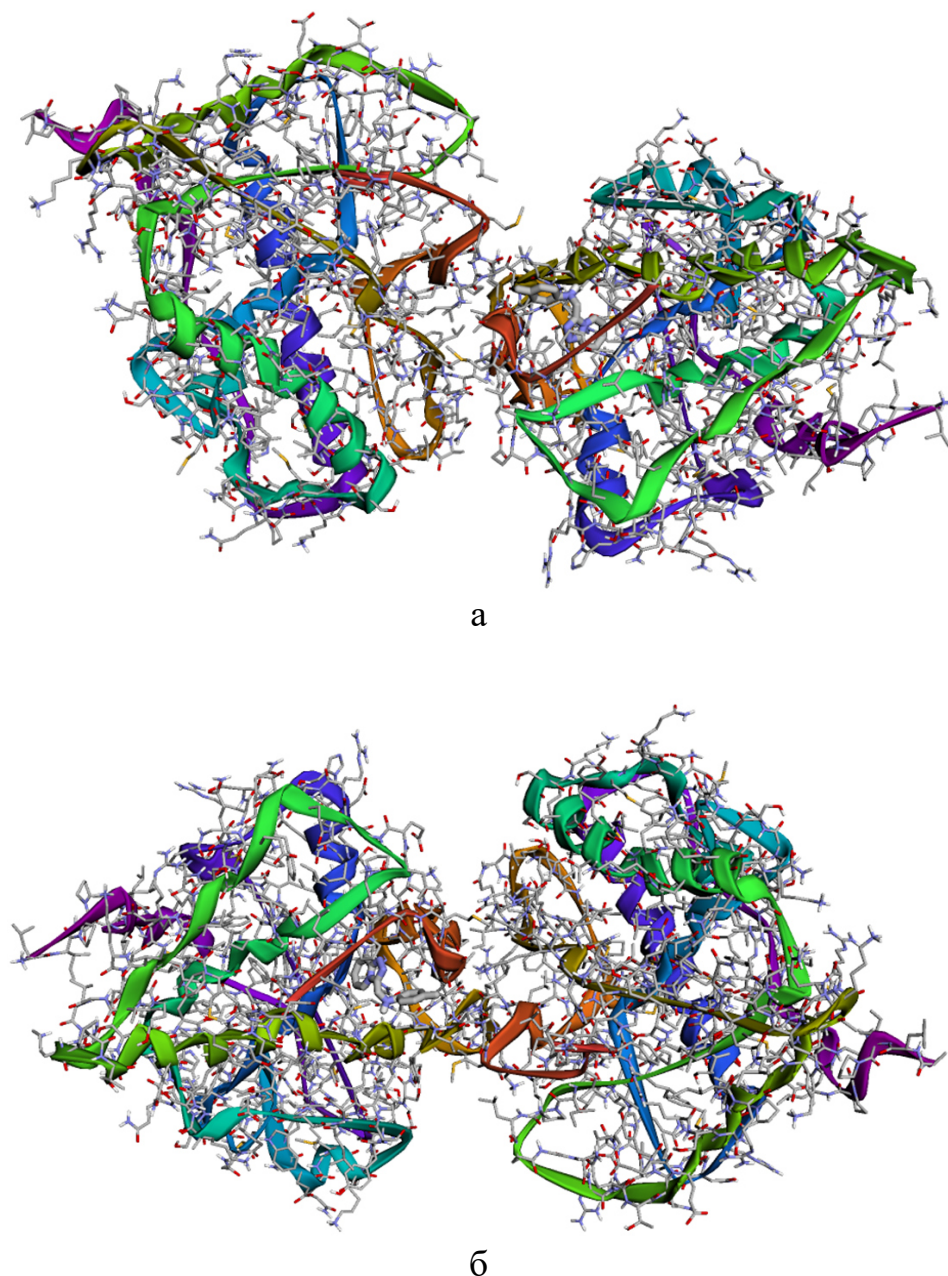


Рис. 4.9. Загальний вигляд фермент-лігандних комплексів Progesterone receptor з молекулами вторинних амінів з циклічними замісниками (візуалізація за допомогою програми Webina): а) сполука 2; б) сполука 5.

При утворенні білок-лігандних комплексів (рис. 4.10) відбувається утворення алкільного зв'язку між електронною густиною піролідинового ядра амінокислоти PRO927 та електронною густиною азепінового фрагменту та π -алкільного - з електронною густиною триазольного циклу

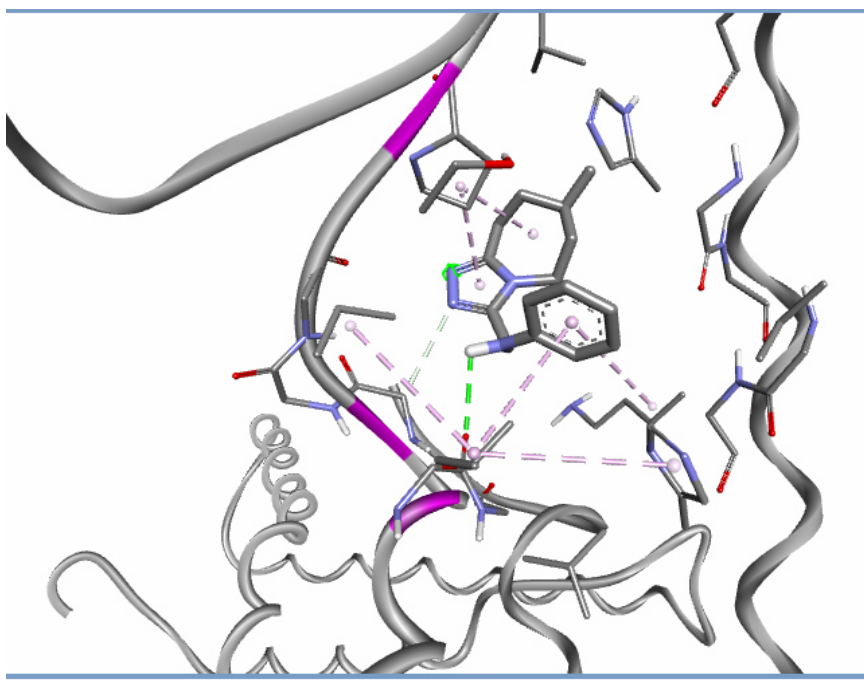


Рис. 4.10. Сайт зв'язування сполуки 2 з Progesterone receptor (візуалізація за допомогою програми Discovery Studio Visualizer)

Формування фермент-лігандного комплексу відбувається за рахунок зв'язку між атомом Гідрогену PRO927 та атомом Нітрогену N₁; утворення звичайного Н-зв'язку між атомом Гідрогену амінного атому Нітрогену N₁₂ та атомом Оксигену амінокислоти ILE92; π -алкільній взаємодії електронної густини бензенового ядра з ILE920 та LYS885.

Таким чином виявлено широкий спектр білків, з якими можливе зв'язування вторинних амінів з циклічними замісниками у вигляді лігандів. Зокрема, білки родини Carbonic anhydrase (I, VII, XII), Cathepsin K та S, Monoamine oxidase A та B, Methionine aminopeptidase 2, Progesterone receptor, та ін. Аналіз докінгових взаємодій показав, що взаємодія між молекулами вторинних амінів з циклічними замісниками та потенційними білками-мішенями відбувається переважно за участю електронної густини циклічних фрагментів молекул.

ВИСНОВКИ

1. За даними літературних джерел серед гетероциклічних сполук з азепінієвим та триазольним фрагментом, знайдено значну кількість таких, які виявляють протисудомну, анксіолітичну, аналгезуючу та протизапальну активність та перспективними для пошуку інших видів біологічної дії.

2. За результатами розрахунку енергетичних параметрів всі досліджені сполуки мають електрофільні властивості та високу реакційну здатність. Їх основними адсорбційно-реакційними центрами є атоми Нітрогену, Оксигену, Галогенів, зокрема електроноакцепторними центрами можуть бути спільний атом Нітрогену гетероциклічної системи, що має високий позитивний заряд, та атом Нітрогену амідної групи.

3. Молекули вторинних амінів з заміщеним бензольним та триазолоазепіновим замісниками є компланарними.

4. За результатами комп'ютерного прогнозування для досліджених сполук виявлено широкий спектр білків, з якими можливе зв'язування у вигляді лігандів. Встановлено найбільшу ймовірність зв'язування з білками родини Carbonic anhydrase (I, VII, XII), Cathepsin K та S, Monoamine oxidase A та B, Methionine aminopeptidase 2, Progesterone receptor, Endoplasmic reticulum-associated amyloid beta-peptide-binding protein, Glutathione S-transferase Pi, Transcription intermediary factor 1- α , Kruppel-like factor 5, Muscarinic acetylcholine receptor M5, Muscarinic acetylcholine receptor M4.

5. Встановлено кореляційні залежності між ймовірністю зв'язування молекул з Cathepsin D від енергії вищої зайнятої молекулярної орбіталі та між ймовірністю зв'язування з Glutathione S-transferase Pi від заряду на атомі Нітрогену триазольного циклу.

6. Аналіз докінгових взаємодій показав, що взаємодія між молекулами вторинних амінів з циклічними замісниками та потенційними білками-мішенями відбувається переважно за участю електронної густини циклічних фрагментів молекул.

СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

1. Kabir E., Uzzaman M. A review on biological and medicinal impact of heterocyclic compounds. *Results in Chemistry*. 2022. P. 100606. URL: <https://doi.org/10.1016/j.rechem.2022.100606>
2. Leśniewska A., Przybylski P. Seven-membered N-heterocycles as approved drugs and promising leads in medicinal chemistry as well as the metal-free domino access to their scaffolds. *European Journal of Medicinal Chemistry*. 2024. P. 116556. URL: <https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2024.116556>
3. Triazoles and their derivatives: Chemistry, synthesis, and therapeutic applications / M. M. Matin et al. *Frontiers in molecular biosciences*. 2022. Vol. 9. P. 864286. URL: <https://doi.org/10.3389/fmolb.2022.864286>
4. Pibiri I. Recent Advances: Heterocycles in Drugs and Drug Discovery. *International Journal of Molecular Sciences*. 2024. Vol. 25, № 17. P. 9503. URL: <https://doi.org/10.3390/ijms25179503>.
5. Sharma A., Singh A. K. Synthesis, Characterization and Biological Screening of Azepine Derivative: 2-hydroxy-1,3-di(naphthalene-2-yl)-1*H*-benzo[b]azepine-5(4*H*)one. *Journal of Nepal Chemical Society*. 2021. Vol. 42, № 1. P. 75-79. URL: <https://doi.org/10.3126/jncs.v42i1.35336>
6. Seven-Membered Heterocycles / V. Ji Ram et al. *The Chemistry of Heterocycles*. 2019. P. 393–425. URL: <https://doi.org/10.1016/b978-0-12-819210-8.00003-5>
7. Smalley R. K. Azepines: 3.1. Azepines, Cyclopentazepines and Related Systems. *Heterocycles IV: Six-Membered and Larger Hetero Rings with Maximum Unsaturation*. Vol. 9. P. 108-298. URL: <https://doi.org/10.1055/b-0035-111013>
8. Recent advances in 1,2,3- and 1,2,4-triazole hybrids as antimicrobials and their SAR: A critical review. / G. Tian et al. *European Journal of Medicinal Chemistry*. 2023. Vol. 259. P. 115603. URL: <https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2023.115603>

9. Gupta O., Pradhan T., Chawla G. An updated review on diverse range of biological activities of 1, 2, 4-triazole derivatives: Insight into structure activity relationship. *Journal of Molecular Structure*. 2023. Vol. 1274. P. 134487. URL: <https://doi.org/10.1016/j.molstruc.2022.134487>
10. Synthesis and anxiolytic activity of 3-aryl-1-(4-methoxyphenyl)-1-(6,7,8,9-tetrahydro-5H-[1, 2, 4] triazolo [4, 3-a] azepine-3-yl-methyl)-urea derivatives. / S. A. Demchenko et al. *Фармакологія та лікарська токсикологія*. 2020. Vol. 14, № 2. P. 88–96. URL: <https://doi.org/10.33250/14.02.088>
11. Синтез й анальгезуюча активність 6,7,8,9-тетрагідро-5H-[1,2,4] триазоло [4,3-а] азепінів. / С.А. Демченко та ін. *Фармакологія та лікарська токсикологія*. 2018. №. 4-5. P. 25-31.
12. Witkamp R. F. Current and future drug targets in weight management. *Pharmaceutical research*. 2011. Vol. 28. P. 1792-1818. URL: <https://doi.org/10.1007/s11095-010-0341-1>
13. Fused triazole-azepine hybrids as potential non-steroidal antiinflammatory agents. / S. Demchenko et al. *Scientia pharmaceutica*. 2023. Vol. 91, №2. P. 26.
14. Al-Otaibi J. S. Detailed quantum mechanical studies on bioactive benzodiazepine derivatives and their adsorption over graphene sheets. *Spectrochimica Acta Part A: Molecular and Biomolecular Spectroscopy*. 2020. Vol. 235. P. 118333. URL: <https://doi.org/10.1016/j.saa.2020.118333>
15. Курмакова І.М. Наукові основи створення поліциклічних нітрогеновмісних поліфункціональних інгібіторів корозії сталі та механізм їх дії : дис. д-ра техн. наук : 05.17.14. Київ, 2014. 433 с.
16. Molinspiration is inspiration to molecule by software in drug discovery / D.J.Sen, P.K. Chaudhary, U. D. Sharma, et al. *World Journal Of Pharmaceutical And Medical Research*. 2025 Vol. 11(5). P. 165-173.
17. Drug Score. Organic Chemistry Portal: веб-сайт. URL: <https://www.organic-chemistry.org/prog/peo/drugScore.html>

18. Daina A., Michielin O., Zoete V. SwissTargetPrediction: updated data and new features for efficient prediction of protein targets of small molecules. *Nucl.Acids Res.* 2019. Vol. 47(W1) P. W357-W364.
19. ProTox 3.0: a webserver for the prediction of toxicity of chemicals / P. Banerjee et al. *Nucleic Acids Research.* 2024. Vol.52 P. W513-W520. URL: <https://doi.org/10.1093/nar/gkae303>
20. SuperPred: update on drug classification and target prediction / J. Nickel et al. *Nucleic Acids Research.* 2014. Vol. 42, W1. P. W26–W31. URL: <https://doi.org/10.1093/nar/gku477>
21. AutoDock Vina 1.2.0: New Docking Methods, Expanded Force Field, and Python Bindings / J. Eberhardt et al. *Journal of Chemical Information and Modeling.* 2021. Vol. 61, no. 8. P. 3891–3898. URL: <https://doi.org/10.1021/acs.jcim.1c00203>
22. Trott O., Olson A. J. AutoDock Vina: Improving the speed and accuracy of docking with a new scoring function, efficient optimization, and multithreading. *Journal of Computational Chemistry.* 2009.URL: <https://doi.org/10.1002/jcc.21334>
23. Understanding HOMO and LUMO. Ossila: веб-сайт. URL: [https://www.ossila.com/pages/homo-lumo#:~:text=HOMO%20\(Highest%20Occupied%20Molecular%20Orbital,for%20harnessing%20the%20sun's%20energy.](https://www.ossila.com/pages/homo-lumo#:~:text=HOMO%20(Highest%20Occupied%20Molecular%20Orbital,for%20harnessing%20the%20sun's%20energy.)
24. Pearson R. G. Hard and Soft Acids and Bases. *Journal of the American Chemical Society.* 1963. Vol. 85, no. 22. P. 3533–3539. URL: <https://doi.org/10.1021/ja00905a001>
25. Muegge I. Selection criteria for drug-like compounds. *Medicinal Research Reviews.* 2003. Vol. 23(3), P. 302-321. URL: <https://doi.org/10.1002/med.10041>
26. Пентюк О.О., Качула С.О., Герич О.Х. Цитохром P4502E1. Поліморфізм, фізіологічні функції, регуляція, роль у патології. *Український біохімічний журнал.* 2004. Т.76, №5. С. 16-28.

27. Drug–Drug Interaction Studies: Regulatory Guidance and An Industry Perspective / T. Prueksaritanont et al. *The AAPS Journal*. 2013. Vol. 15, no. 3. P. 629–645. URL: <https://doi.org/10.1208/s12248-013-9470-x>
28. Wilkinson G. R. Drug Metabolism and Variability among Patients in Drug Response. *New England Journal of Medicine*. 2005. Vol. 352, no. 21. P. 2211–2221. URL: <https://doi.org/10.1056/nejmra032424>
29. Supuran C. T. Carbonic anhydrases: from biomedical applications of the inhibitors and activators to biotechnological use for CO₂ capture. *Journal of Enzyme Inhibition and Medicinal Chemistry*. 2013. Vol. 28, no. 2. P. 229–230. URL: <https://doi.org/10.3109/14756366.2013.761876>
30. Supuran C. T. Structure-based drug discovery of carbonic anhydrase inhibitors. *Journal of Enzyme Inhibition and Medicinal Chemistry*. 2012. Vol. 27, no. 6. P. 759–772. URL: <https://doi.org/10.3109/14756366.2012.672983>
31. Chen K., Shih J. C. Monoamine Oxidase A and B: Structure, Function, and Behavior. *Advances in Pharmacology*. 1997. P. 292–296. URL: [https://doi.org/10.1016/s1054-3589\(08\)60747-4](https://doi.org/10.1016/s1054-3589(08)60747-4)



Звіт подібності

Метадані

Назва організації

National University "Chernihiv Collegium"

Заголовок

Квантово-хімічні дескриптори та їх застосування для прогнозування біологічної активності вторинних амінів з циклічними замісниками

Автор

Науковий керівник / Експерт

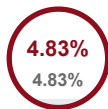
Валерія Ігорівна Карасьова О.С. Бондар

підрозділ

National University "Chernihiv Collegium"

Обсяг знайдених подібностей

Коефіцієнт подібності визначає, який відсоток тексту по відношенню до загального обсягу тексту було знайдено в різних джерелах. Зверніть увагу, що високі значення коефіцієнта не автоматично означають плагіат. Звіт має аналізувати компетентна / уповноважена особа.



КП 1

25

Довжина фрази для коефіцієнта подібності 2



КП 2

7592

Кількість слів



КЦ

56887

Кількість символів

Тривога

У цьому розділі ви знайдете інформацію щодо текстових спотворень. Ці спотворення в тексті можуть говорити про МОЖЛИВІ маніпуляції в тексті. Спотворення в тексті можуть мати навмисний характер, але частіше характер технічних помилок при конвертації документа та його збереженні, тому ми рекомендуємо вам підходити до аналізу цього модуля відповідально. У разі виникнення запитань, просимо звертатися до нашої служби підтримки.

Заміна букв		14
Інтервали		0
Мікропробіли		4
Білі знаки		0
Парафрази (SmartMarks)		16

Джерела

Нижче наведений список джерел. В цьому списку є джерела із різних баз даних. Колір тексту означає в якому джерелі він був знайдений. Ці джерела і значення Коефіцієнту Подібності не відображають прямого плагіату. Необхідно відкрити кожне джерело і проаналізувати зміст і правильність оформлення джерела.

10 найдовших фраз

Колір тексту

ПОРЯДКОВИЙ НОМЕР	НАЗВА ТА АДРЕСА ДЖЕРЕЛА URL (НАЗВА БАЗИ)	КІЛЬКІСТЬ ІДЕНТИЧНИХ СЛІВ (ФРАГМЕНТІВ)
1	Використання криопорошків в молочних продуктах оздоровчого призначення 1/8/2024 National University "Chernihiv Collegium" (National University "Chernihiv Collegium")	40 0.53 %
2	ДИПЛОМНА РОБОТА Рисенко.docx 6/20/2023 The Ivan Franko National University (Біологічний факультет)	34 0.45 %

3	Поводження з радіоактивними відходами ЧАЕС 12/25/2023 National University "Chernihiv Collegium" (National University "Chernihiv Collegium")	26 0.34 %
4	Використання кріопорошків в молочних продуктах оздоровчого призначення 1/8/2024 National University "Chernihiv Collegium" (National University "Chernihiv Collegium")	23 0.30 %
5	Вплив протонування вторинних N-гетарилметил-N-ариламінів на їх протикорозійну дію в кислих середовищах.docx 6/3/2020 National University "Chernihiv Collegium" (National University "Chernihiv Collegium")	16 0.21 %
6	Вплив протонування вторинних N-гетарилметил-N-ариламінів на їх протикорозійну дію в кислих середовищах.docx 6/3/2020 National University "Chernihiv Collegium" (National University "Chernihiv Collegium")	15 0.20 %
7	Identification of Active Compound from Mitragyna speciosa Leave as Antiinflammation Agent: In Silico Study. Erwan Kurnianto,Arief Ihsanul;	15 0.20 %
8	Вплив протонування вторинних N-гетарилметил-N-ариламінів на їх протикорозійну дію в кислих середовищах.docx 6/3/2020 National University "Chernihiv Collegium" (National University "Chernihiv Collegium")	15 0.20 %
9	Optimizarea terapiei medicamentoase antiepileptice cu ajutorul unor corelatii clinico-farmacogenetice 4/14/2014 Universitatea de Medicină și Farmacie "Iuliu Hatieganu" din Cluj-Napoca (Universitatea de Medicină și Farmacie "Iuliu Hatieganu" din Cluj-Napoca)	13 0.17 %
10	ADME analysis, metabolic prediction, and molecular docking of lipoic acid with SARS-CoV-2 Omicron spike protein Aloufi, Abdulaziz, Hassan, Waseem, Almutairi, Mashal M., Barros, Luiz Marivando, Costa, Adrielle Rodrigues, Ibrahim, Mohammad, Kamdem, Jean Paul, Ali, Abid, Duarte, Antonia Eliene, de Araújo Monteiro, Antonia Adeublena,dos Santos, Carlos Alonso Leite;	12 0.16 %

з бази даних RefBooks (0.36 %)

ПОРЯДКОВИЙ НОМЕР	ЗАГОЛОВОК	КІЛЬКІСТЬ ІДЕНТИЧНИХ СЛІВ (ФРАГМЕНТІВ)
джерело: Paperity		
1	Identification of Active Compound from Mitragyna speciosa Leave as Antiinflammation Agent: In Silico Study. Erwan Kurnianto,Arief Ihsanul;	15 (1) 0.20 %
2	ADME analysis, metabolic prediction, and molecular docking of lipoic acid with SARS-CoV-2 Omicron spike protein Aloufi, Abdulaziz, Hassan, Waseem, Almutairi, Mashal M., Barros, Luiz Marivando, Costa, Adrielle Rodrigues, Ibrahim, Mohammad, Kamdem, Jean Paul, Ali, Abid, Duarte, Antonia Eliene, de Araújo Monteiro, Antonia Adeublena,dos Santos, Carlos Alonso Leite;	12 (1) 0.16 %

з домашньої бази даних (3.17 %)

ПОРЯДКОВИЙ НОМЕР	ЗАГОЛОВОК	КІЛЬКІСТЬ ІДЕНТИЧНИХ СЛІВ (ФРАГМЕНТІВ)
3	Використання кріопорошків в молочних продуктах оздоровчого призначення 1/8/2024 National University "Chernihiv Collegium" (National University "Chernihiv Collegium")	68 (3) 0.90 %

4	Ацильовані 5,6,7,8-тетрагідро[1,2,4]триазоло[4,3-а]піридин-3-ілацетонітрили та їх ймовірна біологічна активність.docx 6/2/2020 National University "Chernihiv Collegium" (National University "Chernihiv Collegium")	66 (8) 0.87 %
5	Вплив протонування вторинних N-гетарилметил-N-ариламінів на їх протикорозійну дію в кислих середовищах.docx 6/3/2020 National University "Chernihiv Collegium" (National University "Chernihiv Collegium")	65 (5) 0.86 %
6	Поводження з радіоактивними відходами ЧАЕС 12/25/2023 National University "Chernihiv Collegium" (National University "Chernihiv Collegium")	32 (2) 0.42 %
7	Модифікація [1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-2-амінів з використанням реакції Зандмеєра 12/17/2021 National University "Chernihiv Collegium" (National University "Chernihiv Collegium")	10 (1) 0.13 %

з програми обміну базами даних (1.30 %)

ПОРЯДКОВИЙ НОМЕР	ЗАГОЛОВОК	КІЛЬКІСТЬ ІДЕНТИЧНИХ СЛІВ (ФРАГМЕНТІВ)
8	ДИПЛОМНА РОБОТА Рисенко.docx 6/20/2023 The Ivan Franko National University (Біологічний факультет)	40 (2) 0.53 %
9	Wykorzystanie modelowania molekularnego w projektowaniu inhibitorów kinazy tyrozynowej ALK 6/22/2021 Uniwersytet Medyczny im. Piastów Śląskich we Wrocławiu (Wydział Farmaceutyczny)	25 (5) 0.33 %
10	Optimizarea terapiei medicamentoase antiepileptice cu ajutorul unor corelatii clinico-farmacogenetice 4/14/2014 Universitatea de Medicină și Farmacie "Iuliu Hatieganu" din Cluj-Napoca (Universitatea de Medicină și Farmacie "Iuliu Hatieganu" din Cluj-Napoca)	18 (2) 0.24 %
11	2021_32260000_Leshchuk_Olena_Petrivna_119626 10/25/2024 National University "Lviv Politechnika" (National University Lviv Politechnika)	16 (3) 0.21 %

з Інтернету (0.00 %)

ПОРЯДКОВИЙ НОМЕР	ДЖЕРЕЛО URL	КІЛЬКІСТЬ ІДЕНТИЧНИХ СЛІВ (ФРАГМЕНТІВ)
------------------	-------------	--

Список прийнятих фрагментів (немає прийнятих фрагментів)

ПОРЯДКОВИЙ НОМЕР	ЗМІСТ	КІЛЬКІСТЬ ОДНАКОВИХ СЛІВ (ФРАГМЕНТІВ)
------------------	-------	---------------------------------------