

Корисна модель належить до медицини, зокрема до технології одержання лікарських засобів, до хіміко-фармацевтичної, косметичної та харчової промисловості, зокрема до способу одержання засобу у формі капсул з протизапальною дією на основі іонізованого 3,3',4',5,7-пентагідроксифлавонолу.

Запальні захворювання, включаючи різні види ревматичних захворювань, є серйозною проблемою охорони здоров'я у всьому світі. Запалення - це захисна реакція організму на вплив бактерій, вірусів, паразитів, а також негативних зовнішніх факторів (температура, радіація, вплив хімічних сполук. [1] На сьогоднішній день, згідно з клінічними протоколами лікування використовують нестероїдні протизапальні препарати (НПВП) та стероїдні препарати, які призводять до серйозних побічних ефектів. НПВП інгібують ранні етапи біосинтезу простагландинів через інгібування циклооксигенази 2 (ЦОГ-2). НПВП є важливими препаратами, які використовуються для зменшення небажаних наслідків запалення. Але, довготривале застосування НПВП пов'язане з серцево-судинною, шлунково-кишковою та нирковою токсичністю. Так само використання кортикостероїдів призводить до гіпертонії, гіперглікемії, остеопорозу [2]. Токсичність і рецидив симптомів при припиненні прийому є серйозною проблемою, пов'язаною з наявними наразі синтетичними препаратами. Таким чином, розробка більш безпечних протизапальних засобів залишається актуальною до цього часу.

Розробка протизапальних препаратів, отриманих з природних сполук, є раціональною стратегією лікування запальних захворювань. Фітопрепарати є безпечними, ефективними, біосумісними та економічно вигідними альтернативами лікуванню запальних захворювань. Протизапальна дія фітокомпонентів здійснюється за рахунок їх впливу на ключові регуляторні молекули, включаючи ЦОГ-2, цитокіни, ядерний фактор κB ($\text{Nf-}\kappa\text{B}$), фосфоліпазу A2, 5-ліпооксигеназу (5-ЛОГ) та окислювальний стрес [3].

Одним з перспективних сполук є 3,3',4',5,7-пентагідроксифлавонол, це представник флавоноїдного підкласу флавонолінів. 3,3',4',5,7-пентагідроксифлавонол міститься в багатьох фруктах та овочах, але 3,3',4',5,7-пентагідроксифлавонол у продуктах харчування присутній не у вигляді аглікону (тобто, без цукрових груп), а у вигляді глікозидів. Після потрапляння в організм глікозиди гідролізуються, а вивільнений аглікон абсорбується та метаболізується, утворюючи глюкуроновані, метильовані та сульфатовані похідні [4].

3,3',4',5,7-пентагідроксифлавонол має антиоксидантну [5], протизапальну [6], імунопротекторну дію [7], протиканцерогенну [8], протидіабетичну активність [9] та запобігати багатьом хронічним захворюванням, а також здатності пригнічувати перекисне окислення ліпідів, агрегацію тромбоцитів, проникність капілярів [10].

Але існує велика проблема біодоступності 3,3',4',5,7-пентагідроксифлавонолу в організмі, що пов'язана з низькою розчинністю 3,3',4',5,7-пентагідроксифлавонолу у воді (7 мг в 1000 мл). Дана проблема ґрунтується на ліпофільних властивостях 3,3',4',5,7-пентагідроксифлавонолу, оскільки він в своїй структурі ароматичну систему, що робить молекулу більш ліпофільною [11].

У розробці лікарських препаратів велика увага приділяється структурі речовини, а також яким рівнем фармакологічної активності має речовину при введенні різних замісників [12]. Але при цьому не приділяє належної уваги ступеню іонізації речовини. Так у наших теоретичних і практичних дослідженнях [13, 14] з вивчення протизапальної і антиоксидантної активності екстрактів листя і пагонів малини було показано, що катехіни (становлять 70 % всіх фенольних сполук в екстрактах) в іонізаційній формі мають у 4 рази вищу протизапальну активність, ніж його молекулярна форма. Таким чином, іонізація відіграє важливу роль у фармакологічних процесах препарату.

Для повної іонізації біологічно активних речовин використовувалась амінокислота L-аргінін. L-аргінін аліфатична основна - амінокислота. Є однією з двох умовно незамінних амінокислот (поряд з гістидином). Оптично активна, існує у вигляді L-і D-ізомерів. L-Аргінін входить до складу пептидів і білків, особливо високий вміст аргініну в основних білках - гістонах та протамінах (до 85 %).

Існує спосіб одержання ібупрофену у формі м'яких желатинових капсул [15], даний засіб містить: ібупрофен, поліетиленгліколь з молекулярною масою від 300 до 1000, може включати бікарбонат натрію, карбонат кальцію, бікарбонат калію, карбонат натрію, карбонат калію, карбонат магнію, бікарбонат магнію або їх суміші, також до складу може входити один або більше з наступних компонентів: глюкозамін, псевдоефедрин, кодеїн, парацетамол, еконазол, гідроксон, інгібітори ЦОГ-2, алпразолам, декстрометорфан, хлорфенірамін та їх фармацевтично прийнятні солі. Технологія одержання складається з розчинення компонентів у воді, змішування з поліетиленгліколем, одержання прозорого розчину, наповнюють у дві плівки желатину і формують капсулу, одержані капсули сушать.

До недоліків засобу можна віднести те, що поліетиленгліколь здатний до етерифікації ібупрофену, що може призвести до зниження його вмісту в препараті.

Відомий спосіб одержання фармацевтичної композиції з протизапальною і протиревматичною дією у формі капсул [16]. Склад капсул представлено наступними компонентами: калію 2,4-дихлорбензоат, лактоза моногідрат, крохмаль кукурудзяний або картопляний, натрій кроскармелоза, полівінілпіролідон, кальцій або магній стеарат. Технологія одержання складається з просіювання

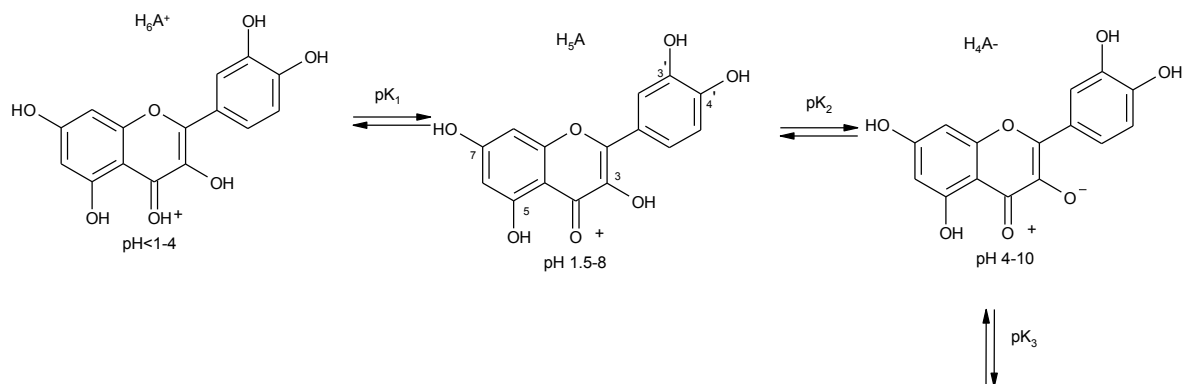
Недоліком найближчого аналога можна вважати використання калію 2,4-дихлорбензоату як діючої речовини, оскільки дана сполука має низьку розчинність у воді, тим самим біодоступність даного препарату буде дуже низька.

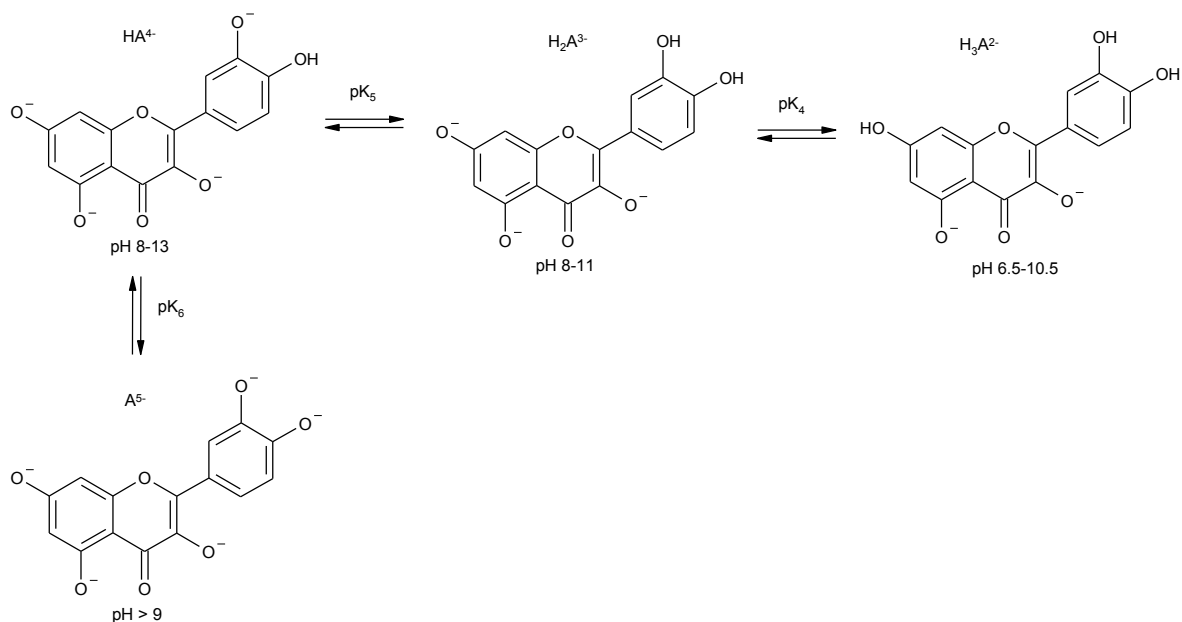
Поставлена задача вирішується тим, що у способі одержання засобу у формі капсул з протизапальною дією на основі іонізованого 3,3',4',5,7-пентагідроксифлавонону, що включає індивідуальне кріоподрібнення 3,3',4',5,7-пентагідроксифлавонону та аргініну, потім заморожують їх парами рідкого азоту; проводять спільне кріоподрібнення 3,3',4',5,7-пентагідроксифлавонону та аргініну з утворенням водорозчинного іонізованого 3,3',4',5,7-пентагідроксифлавонону у молярному співвідношенні 1:3-1:5 у кріомлині, потім наповнюють і одержують капсулу. На виході отримуються капсули розміром 00.

Приклад 1.

Приклад 2.

Для проведення цього дослідження було використано комп'ютерну програму Autodock 4.2 MGL Tools [17]. Для дослідження протизапальної активності були вибрані ряд ферментів - ЦОГ-2 (PDB ID: 1ddx), NF-kB (PDB ID: 1svc), фосфоліпаза A2 (PDB ID: 3hsw), 5-ЛОГ (PDB ID: 2q7m) дані структури ферментів були взяті з банку даних білка (БДБ) [18]. За допомогою Computed Atlas for Surface Topography of Proteins [19] були визначені амінокислоти в активному центрі ферменту відповідних за його інгібування. Для дослідження було взято 3,3',4',5,7-пентагідроксифлавоон, диклофенак натрію (CID_5018304), мелоксикам (CID_54677470), індометацин (CID_3715), напроксен натрію (CID_23681059), ібупрофен (CID_3672), 3D-структура даних сполук були взяті з PubChem [20], іонізовані форми 3,3',4',5,7-пентагідроксифлавоону були побудовані програмою ACD/ChemSketch. Комп'ютерною програмою Autodock 4.2 MGL Tools була використана для оптимізації структури ферментів шляхом видалення води, зайвих атомів, і додавання водневих груп. Потім AutoGrid визначило нативне розташування ліганду для зв'язування з активним центром ферменту шляхом розхолодження координати сітки (X, Y і Z). Зв'язування ліганду з ферментом проводили шляхом регулювання параметрів генетичного алгоритму (ГА), використовуючи 10 запусків критеріїв ГА. Для оцінки ефективності рівня зв'язування були використані наступні показники E (Енергія зв'язку, ккал/моль) і IC50, (концентрація речовини, яка інгібує 50 % ферменту, ммоль). У випадку показника E, чим менше значення, тим краще зв'язок між лігандом і ферментом.





За стандарти протизапальної активності взято такі препарати: індометацин, целекоксиб, напроксен натрію, ібупрофен, диклофенак натрію та мелоксікам. Для розуміння рівня селективності пригнічення досліджуваних речовин до активних центрів ферментів нами була застосована наступна класифікація селективності [21]: $IC_{50} < 0,001$ мМ (високоселективні); $0,05 > IC_{50} > 0,001$ (середнеселективні); $IC_{50} > 0,05$ мМ (низькоселективні).

Усі досліджувані сполуки були умовно поділені на дві категорії (таблиця 1). До першої категорії належали сполуки з високою селективністю до активного центру, до другої - сполуки із середньою та низькою селективностями. Такий підхід до розділення сполук був необхідний для чіткого визначення сполук, що високоефективно взаємодіють з прозапальними механізмами, а також сполук, що працюють нижче цього рівня.

Результати представлені у таблиці 1.

Таблиця 1

Схематична класифікація стандартних протизапальних препаратів разом з іонізованими формами 3,3',4',5,7-пентагідроксифлавоу поділені на дві категорії

№	Сполука	ЦОГ-2	фосфоліпаза A2	5-ЛОГ	Nf-kB	Кількість закритого ключового ферменту запалення
Препарати стандарти						
1.	Індометацин	✓	✓	☐	☐	2
2.	Целекоксиб	✓	✓	☐	☐	2
3.	Напроксен натрію	☐	☐	☐	☐	0
4.	Ібупрофен	☐	☐	✓	☐	1
5.	Диклофенак натрію	☐	☐	☐	☐	0
6.	Мелоксікам	☐	✓	☐	✓	2
Іонізовані форми 3,3',4',5,7-пентагідроксифлавоу						
1.	3,3',4',5,7-пентагідроксифлавоу (pH>9)A ⁵⁻	✓	✓	✓	☐	3
2.	3,3',4',5,7-пентагідроксифлавоу (pH 8-13)HA ⁴⁻	✓	✓	☐	☐	2

3.	3,3',4',5,7- пентагідроксифлаво́н (pH 8-11)H ₂ A ³⁻	✓	✓	□	□	2
4.	3,3',4',5,7- пентагідроксифлаво́н (pH 6,5-10,5)H ₃ A ²⁻	✓	✓	□	□	0
5.	3,3',4',5,7- пентагідроксифлаво́н (pH 4-10)H ₄ A ⁻	□	□	□	□	0
6.	3,3',4',5,7- пентагідроксифлаво́н (pH 1,5-8)H ₅ A Нейтральна форма	□	□	□	□	0
7.	3,3',4',5,7- пентагідроксифлаво́н (pH<1-4)H ₆ A ⁺	□	□	□	□	0

Примітки: ✓ □ високоселективний інгібітор, □ - середньо- і низькоселективні інгібітори.

Приклад 3.

Протизапальну активність іонізованого 3,3',4',5,7-пентагідроксифлаво́ну у капсулах була вивчена на 36 білих безпородних щурах-самцях масою 180-220 г, на яких була створена модель гострого запалення, індукованого субплантарною ін'єкцією 0,1 мл 1 % карагінану (Fluka, Швейцарія) у праву задню лапу щурів. Вимірювання набряку лапи у щурів проводили через 1, 2, 3, 4 години з урахуванням того, що після введення максимальний набряк карагінану спостерігається до третьої години, потім набряк поступово зменшується протягом дня [22]. Для цього обсяг лап см³ вимірювали за допомогою цифрового плетизмометра Panlab (Іспанія) моделі LE 7500 версії V29/10/2014. Величина набряку в кожному у випадку визначалася різницею в обсязі між набряклими та здоровими лапами і виражалася %, показуючи, наскільки досліджуваний препарат пригнічує розвиток набряку порівняно з контролем, де величина набряку приймалася як 100 %. Антиексудативна активність розраховували за формулою:

$$A = \frac{(M_s - M_h) \times 100}{M_{sh} - M_{hc}}$$

де, A - антиексудатна активність, %; M_s - об'єм набряклої лапи в досліді; M_h - об'єм здорової лапи в досліді; M_{sh} - об'єм набряклої лапи в контролі; M_{hc} - об'єм здорової лапи в контролі.

Усі тварини були розділені на 6 груп. Перша група - контрольна патологія (тваринам субплантарно вводили розчин карагінану, а всередину шлунка - 0,5 мл/кг дистильованої води). Друга, третя, четверта, п'ята і шоста групи - тваринам під шкіру вводили розчин карагінану, друга група була препарат порівняння - індометацин, третя група - препарат порівняння диклофенак натрію, четверта група - "Квертин" (Публічне акціонерне товариство "Науково-виробничий центр "Борщагівський хіміко-фармацевтичний завод") у дозі 50 мг/кг у перерахунку на кверцетин 3,5 мг/кг, п'ята група - іонізованого 3,3',4',5,7-пентагідроксифлаво́ну у дозі 4,3 мг/кг, і п'ята група - іонізованого 3,3',4',5,7-пентагідроксифлаво́ну у дозі 8,4 мг/кг.

Тварини під час експерименту перебували в умовах віварію при температурі (19-24)°C, вологості не більше 50 %, природному світловому режимі "день-ніч", у пластикових клітинах, на стандартному харчовому раціоні гранульованими кормами. Утримання та догляд за тваринами у віварій відповідали положенням Страсбурзької конференції.

Поводження з тваринами проводилося відповідно до Європейської конвенції про захист хребетних тварин, що використовуються для експериментальних та інших наукових цілей [23].

Отримані результати обробляли статистичним методом варіаційних рядів з використанням критерію Манна-Уїтні. Усі розрахунки велися за загальноприйнятими формулами. Результати представлені як M±m, де M - вибіркове середнє, m - помилка середнього.

Результати представлені у таблиці 2.

Таблиця 2

Протизапальна активність капсул з іонізованим 3,3',4',5,7-пентагідроксифлавоном на моделі карагенінового набряку $n=6$, ($M \pm m$)

Умови досліджу	Доза, ⁸ мг/кг	Показники	Динаміка розвитку запалення, години			
			1	2	3	4
Контрольна патологія		ΔV , у.о.	0,47	0,84	1,10	1,16
Індометацин	2	ΔV , у.о.	0,29* $\pm 0,02$	0,36* $\pm 0,03$	0,52* $\pm 0,03$	0,52* $\pm 0,03$
		ПА, %	39,1	42,8	53,00	55,0
Диклофенак натрію	8	ΔV , у.о.	0,20*/** $\pm 0,01$	0,52*/** $\pm 0,04$	0,71*/** $\pm 0,04$	0,73*/** $\pm 0,04$
		ПА, %	58,0	38,0	35,0	37,0
"Квертин"	3,5	ΔV , у.о.	0,20*/** $\pm 0,01$	0,51*/** $\pm 0,04$	0,84*/** $\pm 0,04$	0,78*/** $\pm 0,04$
		ПА, %	43,0	39,0	24,0	30,0
Іонізований 3,3',4',5,7- пентагідроксифлавоном в капсулах	4,3	ΔV , у.о.	0,29*/**/# $\pm 0,02$	0,65*/**/# $\pm 0,04$	0,82*/**/# $\pm 0,05$	0,81*/**/# $\pm 0,05$
		ПА, %	38,0	30,0	25,0	30,0
Іонізований 3,3',4',5,7- пентагідроксифлавоном в капсулах	8,7	ΔV , у.о.	0,26*/*/\$ $\pm 0,01$	0,33*/*/\$ $\pm 0,02$	0,59*/*/\$ $\pm 0,04$	0,55*/*/\$ $\pm 0,03$
		ПА, %	45,0	40,0	46,0	47,5

Примітки:

1* - рівень статистичної значущості щодо групи КП

2. ** □ значення достовірні відносно препарату порівняння індометацин;

3. # □ значення достовірні відносно препарату порівняння диклофенак гель;

4 *** □ значення достовірні відносно препарату порівняння "Квертин"

4 \$ - значення достовірні відносно іонізованого 3,3',4',5,7-пентагідроксифлавоном у капсулі в дозі 6,5 мг/кг;

5. ПА - протизапальна активність

6. ΔV - величина набряку

7. n - кількість тварин у кожній групі

8. Доза іонізованого 3,3',4',5,7-пентагідроксифлавоном і "Квертину" перерахована на кверцетин

Згідно з отриманими даними, представленими в таблиці 1, можна зробити висновок, що жодна сполука не здатна блокувати всі прозапальні ферменти, тільки комбінація сполук здатна зупинити розвиток запального процесу. Іонізаційна форма 3,3',4',5,7-пентагідроксифлавоном при $pH > 9$ A^{5-} здатна блокувати більшість прозапальних ферментів, за винятком механізму - NF- κB . На другому місці знаходяться сполуки, що блокують два з чотирьох вибраних ферментів: 3,3',4',5,7-пентагідроксифлавоном (pH 8-13) HA^{4-} , 3,3',4',5,7-пентагідроксифлавоном (pH 8-11) H_2A^{3-} , 3,3',4',5,7-пентагідроксифлавоном (pH 6,5-10,5) H_3A^{2-} , індометацин, мелоксикам. Також в ході молекулярного докінгу було встановлено, що 3,3',4',5,7-пентагідроксифлавоном (pH 4-10) HA^{4-} , 3,3',4',5,7-пентагідроксифлавоном (pH 1,5-8) H_5A нейтральна форма, 3,3',4',5,7-пентагідроксифлавоном ($pH < 1-4$) H_6A^{+} , напроксен натрію та диклофенак натрію, які ніяк не інгібують прозапальні ферменти. До цього списку сполук входить і популярний "золотий стандарт" медицини - диклофенак натрію, напроксен натрію.

Відповідно до результатів, представлених у таблиці 2 іонізованого 3,3',4',5,7-пентагідроксифлавоном у капсулах у дозі 8,7 мг/кг значно зменшив набряк лапи на 38 % порівняно з контрольною групою вже з першої години. Надалі набряк лапи зменшився на 40,0, 46,0 та 47,5 % через 2, 3 та 4 години, відповідно, порівняно з контрольною групою. Рівень протиексудативної активності іонізованого 3,3',4',5,7-пентагідроксифлавоном у дозі 4,3 мг/кг був достовірно ($p > 0,05$) нижче порівняно з прийомом дози іонізованого 3,3',4',5,7-пентагідроксифлавоном 8,7 мг/кг. Застосування іонізованого 3,3',4',5,7-пентагідроксифлавоном у дозі 8,7 мг/кг показало значне зменшення набряку через 3 та 4 години порівняно з препаратом порівняння диклофенаком натрію. При порівнянні експериментальних груп препарату порівняння індометацину та іонізованого 3,3',4',5,7-пентагідроксифлавоном у капсулах у дозі 8,7 мг/кг не спостерігалася значна різниця ($p < 0,05$). В експериментальній групі іонізованого 3,3',4',5,7-пентагідроксифлавоном у дозі 8,7 мг/кг рівень протиексудативної дії був вище на 3 і 4 години, що було

статистично значущим ($p < 0,05$) порівняно з групою препарату порівняння "Квертин". А у дозі 4,3 мг/кг іонізованого 3,3',4',5,7-пентагідроксифлавону значно поступався антиексудативній дії індометацину, а при порівнянні з препаратом порівняння "Квертином" не спостерігалася значна різниця ($p < 0,05$).

Таким чином, заявлений спосіб одержання засобу у формі капсул з протизапальною дією на основі іонізованого 3,3',4',5,7-пентагідроксифлавону, відзначається рядом переваг:

- 1) висока біодоступність до активних центрів прозапальних ферментів;
- 2) наявність вираженої протизапальної активності іонізованого 3,3',4',5,7-пентагідроксифлавону, одержаного за заявленим способом.

ДЖЕРЕЛА ІНФОРМАЦІЇ:

1. Animal Models of Inflammation for Screening of Anti-inflammatory Drugs: Implications for the Discovery and Development of Phytopharmaceuticals / K. R. Patil et al. *International Journal of Molecular Sciences*. - 2019. - Vol. 20, № 18. - P. 4367. DOI: <https://doi.org/10.3390/ijms20184367> (date of access: 03.02.2024).

2. Natural medicines of targeted rheumatoid arthritis and its action mechanism / X. Liu et al. *Frontiers in Immunology*. - 2022. - Vol. 13. DOI: <https://doi.org/10.3389/fimmu.2022.945129> (date of access: 03.02.2024).

3. The Update Immune-Regulatory Role of Pro-and Anti-Inflammatory Cytokines in Recurrent Pregnancy Losses / X. Yang et al. *International Journal of Molecular Sciences*. - 2022. - Vol. 24, № 1. - P. 132. DOI: <https://doi.org/10.3390/ijms24010132> (date of access: 03.02.2024).

4. Alizadeh S. R., Ebrahimzadeh M. A. Quercetin derivatives: Drug design, development, and biological activities, a review. *European Journal of Medicinal Chemistry*. - 2022. - Vol. 229. - P. 114068. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2021.114068> (date of access: 06.09.2025).

5. Antioxidant Activities of Quercetin and Its Complexes for Medicinal Application / D. Xu et al. *Molecules*. - 2019. - Vol. 24, № 6. - P. 1123. URL: <https://doi.org/10.3390/molecules24061123> (date of access: 06.09.2025).

6. Chiang M.-C., Tsai T.-Y., Wang C.-J. The Potential Benefits of Quercetin for Brain Health: A Review of Anti-Inflammatory and Neuroprotective Mechanisms. *International Journal of Molecular Sciences*. - 2023. - Vol. 24, № 7. - P. 6328. URL: <https://doi.org/10.3390/ijms24076328> (date of access: 06.09.2025).

7. Quercetin, Inflammation and Immunity / Y. Li et al. *Nutrients*. - 2016. - Vol. 8, № 3. - P. 167. URL: <https://doi.org/10.3390/nu8030167> (date of access: 06.09.2025).

8. Reyes-Farias M., Carrasco-Pozo C. The Anti-Cancer Effect of Quercetin: Molecular Implications in Cancer Metabolism. *International Journal of Molecular Sciences*. - 2019. - Vol. 20, № 13. - P. 3177. URL: <https://doi.org/10.3390/ijms20133177> (date of access: 06.09.2025).

9. Deepika, Maurya P. K. Health Benefits of Quercetin in Age-Related Diseases. *Molecules*. - 2022. - Vol. 27, № 8. - P. 2498. URL: <https://doi.org/10.3390/molecules27082498> (date of access: 06.09.2025).

10. Dabeek W. M., Marra M. V. Dietary Quercetin and Kaempferol: Bioavailability and Potential Cardiovascular-Related Bioactivity in Humans. *Nutrients*. - 2019. - Vol. 11, № 10. - P. 2288. URL: <https://doi.org/10.3390/nu11102288> (date of access: 06.09.2025).

11. Quercetin: A Potential Polydynamic Drug / N. Georgiou et al. *Molecules*. - 2023. - Vol. 28, № 24. - P. 8141. URL: <https://doi.org/10.3390/molecules28248141> (date of access: 06.09.2025).

12. Chopra B., Dhingra A. K. Natural products: A lead for drug discovery and development. *Phytotherapy Research*. - 2021. URL: <https://doi.org/10.1002/ptr.7099> (date of access: 06.09.2025).

13. Evaluation of Anti-Inflammatory, Antioxidant Activities and Molecular Docking Analysis of *Rubus idaeus* Leaf Extract / O. Maslov et al. *Jordan Journal of Pharmaceutical Sciences*. - 2024. - Vol. 17, № 1. - P. 105-122. URL: <https://doi.org/10.35516/jjps.v17i1.1808> (date of access: 06.09.2025).

14. Anti-inflammatory and antioxidant activity of *Rubus idaeus* shoot extract: An in silico molecular docking study / O. Maslov et al. *Notulae Scientiae Biologicae*. - 2025. - Vol. 17, № 3. - P. 12463.

15. Ibuprofen-containing soft gelatin capsules: patent 2005/063219A2: A61K 36/00. No. РСТ/ІВ2004/004185; applied on 17.12.2004; published on 14.07.2005. 30 p.

16. Фармацевтична композиція протизапальної та протиревматичної дії у формі таблетки або капсули: пат. 108991 Україна: А61К 31/19. № u201600679; заявл. 28.01.2016; опубл. 10.08.2016, Бюл. № 15. 2 с.

17. Morris G. M., Huey R., Olson A. J. Using AutoDock for Ligand-Receptor Docking. *Current Protocols in Bioinformatics*. - 2008. - Vol. 24, № 1. URL: <https://doi.org/10.1002/0471250953.bi0814s24> (date of access: 06.09.2025).

18. Updated resources for exploring experimentally-determined pdb structures and computed structure models at the RCSB protein data bank / S. Burley et al. *Nucleic Acids Research*. - 2025. Vol. 5, № D1 - P. D564-D574. DOI: <https://doi.org/10.1093/nar/gkae1091> (date of access: 06.09.2025).

19. Tian W, Chen C, Lei X, Zhao J. CASTp 3.0: computed atlas of surface topography of proteins. *Nucleic Acids Research*. - 2025. - Vol. 46, № W1. - P. W363-W367. DOI: <https://doi.org/10.1093/nar/gky473>

20. PubChem 2025 update/ S. Kim et al. *Nucleic Acids Research*. - 2025. - Vol. 53, № D1. - P. D1516-D1525. DOI: <https://doi.org/10.1093/nar/gkae1059>

21. Kondža M., Brizić I., Jokić S. Flavonoids as CYP3A4 Inhibitors In Vitro. *Biomedicines*. - 2024. - Vol. 12, № 3. - P. 644. DOI: <https://doi.org/10.3390/biomedicines12030644> (date of access: 06.09.2025).
 22. Anti-inflammatory and antioxidant activity of *Rubus idaeus* shoot extract: An in silico molecular docking study / O. Maslov et al. *Notulae Scientia Biologicae*. - 2025. - Vol. 17, № 3. - P. 12463.
- Directive 2010/63/EU of the European Parliament and of the Council of 22 September 2010 on the protection of animals used for scientific purposes. OJEU2010; L276: 33-79.