ФАРМАКОГНОСТИЧНІ, ФІТОХІМІЧНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

УДК 615.3.015.076:547.587.51-12 DOI: 10.32352/0367-3057.5.24.05

О. В. ГРЕЧАНА [1] (https://orcid.org/0000-0002-1756-6372), канд. фарм. наук, доцент,
А. Г. СЕРБІН [2] (https://orcid.org/0000-0002-6247-7520), д-р фарм. наук, проф.,
О. О. САЛІЙ [3] (https://orcid.org/0000-0001-7103-2083), канд. фарм. наук, доцент,
О. Є. ОКСЕНЮК [2] (https://orcid.org/0000-0003-4151-6719), канд. фарм. наук, доцент,
Л. А. ФУКЛЕВА [1] (https://orcid.org/0000-0002-2930-0619), канд. фарм. наук, старший викладач

[1] Запорізький державний медико-фармацевтичний університет
[2] Державний заклад «Луганський державний медичний університет», м. Рівне
[3] Київський національний університет технологій та дизайну

ВИЗНАЧЕННЯ ФАРМАКОФОРІВ СИНТЕТИЧНИХ ТА ПРИРОДНИХ ПОХІДНИХ КУМАРИНУ

Ключові слова: похідні 4-оксикумарину, фармакофор, біологічна активність

АНОТАЦІЯ

У клінічній практиці широко використовують ентеральні антикоагулянти кумарин і дикумарин як структурні похідні 4-гідроксикумарину. Їх терапевтичний ефект залежить від пригнічення здатності низки факторів печінки до згортання крові.

Метою роботи є дослідження природи атомів у молекулах кумарину та дикумарину, квантово-хімічні розрахунки електронної густини та фармакогностичне вивчення складу і кількісного вмісту вільних кумаринів у сировині *Lupinus luteus* L. роду *Lupinus* (Tourn.) L. родини *Fabaceae*. Люпин у народній медицині використовують при карбункулах, родимках, як засіб від глистів і болю в животі та печінці, з косметичною метою. Траву збирали в період активного цвітіння рослин (травень–червень 2018–2021 рр.) у передмісті м. Запоріжжя.

Матеріали та методи. Дослідження квантово-хімічних розрахунків електронної густини здійснювали методом Хюкеля з використанням програми Chemoffice; *L. luteus* L. досліджували на газовому хроматографі Agilent Technologies з мас-спектрометричним детектором і з використанням гелію як газу-носія. Компоненти ідентифікували за допомогою джерела мас-спектрів із програмами для ідентифікації. Для кількісних розрахунків використовували метод внутрішнього стандарту.

Було виявлено 64 сполуки, з них ідентифіковано 31: жирні кислоти (пальмітинова, олеїнова, стеаринова, лінолева, ліноленова), біологічно активні продукти біосинтезу сапонінів (лупеол, α-амірин, β-амірин, кемпестерол, стигмастерин, γ-ситостерин). Кількість вільного кумарину становила 1,6 мг на 1 000 г сухої рослинної сировини. Визначено високий рівень електронної густини на C_8 (позиція 6 молекули кумарину) за даними квантово-хімічних розрахунків молекул. Відзначено спрямованість реакції електрофільного заміщення на цьому атомі в кумарині. У дикумарині реакція S_E в першу чергу буде проходити по C_8 (-0,0884071) і C_{19} (-0,09679487), потім – C_9 (-0,838344) і C_{20} (-0,0317847).

Співіснування молекул із первинними фармакофорами або з групами, що виникають у результаті біологічних перетворень, сьогодні активно досліджують для корекції терапії захворювань або у разі вивчення відповідальної медичної практики захворювань.

© Колектив авторів, 2024

O. V. GRECHANA [1] (https://orcid.org/0000-0002-1756-6372),
A. G. SERBIN [2] (https://orcid.org/0000-0002-6247-7520),
O. O. SALIY [3] (https://orcid.org/0000-0001-7103-2083),
O. Ye. OKSENIUK [2] (https://orcid.org/0000-0003-4151-6719),
L. A. FUKLEVA [1] (https://orcid.org/0000-0002-2930-0619)
[1] Zaporizhzhia State Medical and Pharmaceutical University
[2] State establishment «Luhansk State Medical University», Rivne
[3] Kyiv National University of Technologies and Design

DETERMINATION OF SYNTHETIC AND NATURAL COUMARIN'S DERIVATIVES PHARMACOPHORES

Key words: 4-hydroxycoumarin's derivative, pharmacophore, biological activity

A B S T R A C T

Enteral anticoagulants coumarin and bishydroxycoumarin as structural derivatives of 4-hydroxycoumarine are widely used in clinical practice. Their therapeutic effect depends on suppressing the ability of several liver factors to cause blood clotting to contribute.

The work aims to explain the nature of atoms in coumarine molecules, quantum-chemical calculations of the electron density, pharmacognostic study composition, and quantitative content free coumarins in raw materials *Lupinus luteus* L. genus *Lupinus* (Tourn.) L., belonging to the *Fabaceae* family. Lupin is used against carbuncles and moles, as a remedy for worms and pain in the abdomen and liver in folk medicine, with cosmetic purposes. The grass was harvested during the active flowering plants (May–June, 2018–2021) in the Zaporizhzhia suburbs.

Materials and Methods. Was taken by the Huckel method using the program Chemoffice for the investigation of quantum-chemical calculations of the electron density; *L. luteus* L. was studied by gas-chromatograph Agilent Technologies, USA with a mass-spectrometric detector and using Helium as gas-agent. The components were identified using mass spectra sources with identification programs. The internal standard method was used for the assay.

Found 64 compounds. Of these, 31 were identified. There were from a fatty acids class (palmitic, oleic, stearic, linoleic, linolenic), biologically active products of saponins biosynthesis (lupeol, α-amiryn, β-amiryn, kempestrol, stygmasterol, γ-sitosterol). Free coumarin was identified as 1,6 mg per 1 000 g of dry plant material. A high level of electron density was determined on the C_8 (position 6 of the coumarin molecule) according to quantum-chemical calculations of coumarin and bicoumarin molecules. It was decided the directionality of the electrophilic substitution reaction on this coumarin atom. At first, the S_E reaction will go by C_8 (-0.0884071) and C_{19} (-0.09679487), then C_9 (-0.838344) and C_{20} (-0.0317847) in bicoumarin. Today actively investigated the molecule's coexistence with primary pharmacophores or groups that appear as a result of biological transformations for the disease therapy correction or study of the responsible medical practice of diseases.

В с т у п

Джерела літератури містять відомості про молекулярну стабільність і реакційну здатність молекул, які залежать від їх «твердості» і «м'якості». З отриманням системою додаткових електронних зарядів від реакційного середовища вчені повідомляють про відповідне зростання індексу реактивності. Напрямок переносу електрону вимірюється за електронним хімічним потенціалом молекули, граничні молекулярні орбіталі відповідають за силу взаємодії молекул під час реакції. Пояснення змін є важливою базою розуміння причинно-наслідко-

вої, інтерпретованої та передбачуваної моделі у внутрішньомолекулярних взаємодіях в організмах [4, 6, 10].

Фармакологічна група ентеральних антикоагулянтів містить кумарин, дикумарин, що за хімічною структурою є похідними 4-гідроксикумарину. Нами знайдені повідомлення про інтенсивні дослідження в області синтезу похідних α-пірону, цікавим для науки є здатність до пригнічення синтезу протромбіну в печінці через вплив на низку функціональних станів, що сприяють згортанню крові (синтез білка, проконвертину та інші фактори згортання крові), які описані як вітамін-К залежні, оскільки їх біосинтез гепатоцитами частково пов'язаний із метаболізмом гепатичного вітаміну К [2, 5].

Завищена доза пероральних антикоагулянтів спричинює низку побічних дій з боку ряду систем: центральної нервової, серцево-судинної та системи крові, шлунково-кишкового тракту, печінки, нирок, алергічних реакцій [2, 5, 6]. Сучасні харчові добавки та рослинні препарати з подібними за хімічною структурою компонентами також додаються до системи реакцій та небажаних ефектів на прикладі виявленого кумарину як складової хімічних компонентів люпину жовтого, представника роду *Lupinus* (Tourn.) L. родини *Fabaceae*.

Переважна кількість видів люпину зростає в західній півкулі, у Південній та Північній Америці. Вченими встановлено відмінності серед американських та середземноморських видів люпину за деякими морфологічними і біологічними ознаками [3, 7].

Люпин є одним із найдавніших культурних рослин. Перші письмові повідомлення про рослину знайдено у книгах античного лікаря Гіпократа та ботаніка Теофраста; про корисну їстівну та лікувально-косметичну дію рослини повідомляли вчені стародавнього світу Діоскорид, Авіценна, Гален та ін. [3, 7].

Народна медицина загострює увагу на застосуванні рослини при болях у животі, печінці, наривах, родимих плямах, для збудження апетиту, як протиглисний засіб; з косметичними цілями – для стимуляції росту волосся та проти зморшок [9, 11].

Україна та країни Прибалтики в промислових кількостях вирощують люпин [13, 14].

Lupinus luteus L. (люпин жовтий) інтенсивно культивується, а дикі форми його трапляються на узбережжі Середземного моря та на Європейському континенті [12, 13].

При широкому застосуванні представників роду *Lupinus* L., люпин жовтий не піддавався системному фармакогностичному вивченню на вміст біологічно активних речовин, їх накопичення, взаємодії між собою та навколишнім середовищем. Квантово-хімічні розрахунки електронної густини на ідентичних ділянках молекул із відомими за впливом на систему згортання крові лікарськими речовинами давали можливість визначити їх як фармакофорні угруповання з можливістю до потенціювання в живих біологічних системах.

Метою роботи є пояснення природи атомів у молекулах кумарину та дикумарину з квантово-хімічних розрахунків електронної густини, фармакогностичне дослідження складу та кількісного вмісту вільних кумаринів у сировині *L. luteus* L. роду *Lupinus* (Tourn.) L. родини *Fabaceae*.

Матеріали та методи дослідження

Квантово-хімічні розрахунки електронної густини здійснювали за методом Хюкеля з використанням програми Chemoffice 11.0.1.

Рослинний матеріал (траву) заготовляли в період активного цвітіння рослини (травень–червень 2018–2021 рр.) у передмісті Запоріжжя (смт. Приморське). Висушували на протязі під навісом.

Для аналізу використовували газовий хроматограф Agilent Technologies 6890 (Agilent Technologies, США) з мас-спектрометричним детектором (модель 5973); газ-носій – гелій; хроматографічна колонка капілярна з внутрішнім діаметром 0,25 мм і завдовжки 30 м. Ідентифікували компоненти за допомогою бібліотеки мас-спектрів NIST 05 та WILEY 2007 зі загальною кількістю спектрів більш 470 000 спільно з програмами для ідентифікації AMDIS і NIST.

Для кількісних розрахунків використовували метод внутрішнього стандарту [1].

Розрахунок вмісту (мг/1 000г) компонентів виконували за рівнянням:

$$C = K_1 \cdot K_2,$$

де $K_1 = S_1/S_2$ (S_1 – площа піка досліджуваної речовини; S_2 – площа піка стандарту);

$K_2 = 50/M$ (50 – маса внутрішнього стандарту, що введено до зразка, мкг; М – наважка зразка, г).

Здійснювали квантово-хімічні розрахунки електронної густини кумарину та дикумарину (3,3'-метиленбіс(4-гідрокси-2Н-хромен-2-он)) для визначення реакційних центрів електрофільної та нуклеофільної атак, визначення наявності фрагментів впливу на систему згортання крові (фармакофорне угруповання), пояснення їх токсичності [4, 8].

Результати дослідження та обговорення

У молекулі кумарину (рис. 1) дванадцять рухливих електронів знаходяться на шести зв'язуючих орбіталях, утворюючи стійку оболонку.

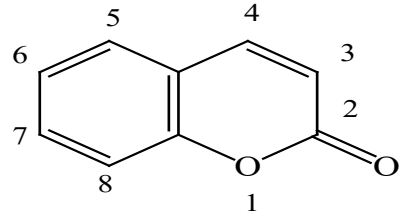
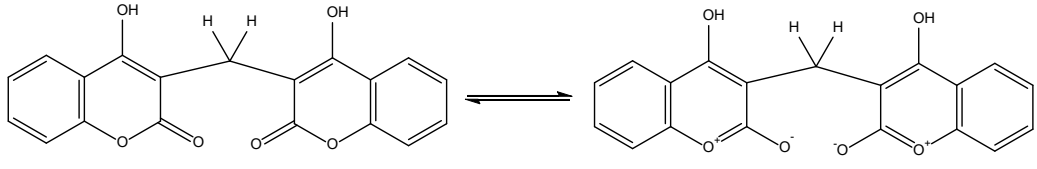


Рис. 1. **Структурна формула кумарину (1,2-бензопірон)**

Структура дикумарину складається з двох фрагментів α-пірону (атоми оксигену та по п’ять атомів карбону у стані sp^2-гібридизації).

Неподілена пара електронів гетероциклічного атома оксигену та π-електрони C=O-групи утворюють спільну циклічну супряжену систему в кумарині або знаходиться в супряженні з π-електронами двох подвійних зв’язків циклу та карбонільної групи в дикумарині. Тому, в останньому електронна густина делокалізована, має вигляд двох резонансних структур: супряжений димер (*A*) та ароматична система (*B*), внаслідок чого збільшується OH- та CH-кислотність (рис. 2).



структура *A* структура *B*

Рис. 2. **Резонансні структури дикумарину**:
A – 3,3'-метиленбіс(4-гідрокси-2H-хромон-2-он); *B* – 3,3'-метиленбіс (4-гідроксихромоній-2-олат)

За квантово-хімічними розрахунками молекул кумарину та дикумарину (табл. 1) визначено відносно високий рівень електронної густини на атомі C_8 (положення 6 молекули кумарину), що зумовлював направленість реакції електрофільного заміщення по цьому атому в кумарині; у дикумарині реакція S_E в першу чергу буде проходити по C_8 (-0,0884071) та C_{19} (-0,09679487), потім C_9 (-0,838344) та C_{20} (-0,0317847), у подальшому C_{18} (-0,0402952) та C_7 (-0,0535792).

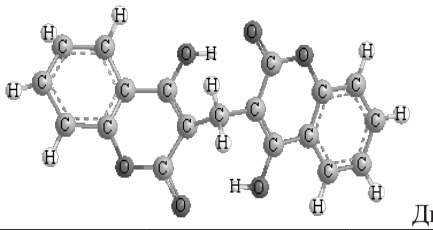
Наявність подвійного зв’язку між третім та четвертим атомами карбону кумарину та цієї самої структури в обох кільцях дикумарину зумовлюють можливість протікання реакцій A_E, що підтверджують розрахунки електронної густини.

Високий позитивний заряд на атомі карбону лактонного циклу кумарину зумовлює протікання реакцій S_N із розкриттям циклу. У дикумарину може відбутися нуклеофільна атака по O_1 та O_{12}, що також призводить до розкриття циклів.

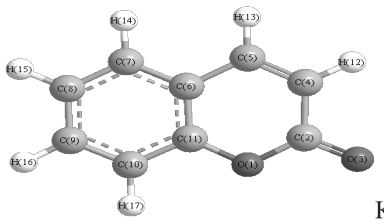
Наявність електроноакцепторних властивостей кумарину та двох його залишків, з’єднаних з атомом Карбону C_{19} у молекулі дикумарину, зумовлюють електрофільне приєднання внаслідок високої CH-кислотності метиленової групи (високий позитивний заряд атомів гідрогену, рис. 3).

Таблиця 1

Квантово-хімічний розрахунок електронної густини



Дикумарин (Д)



Кумарин (К)

Речовина		Характер атомів		Електронна густина	
Д	**К**	**Д**	**К**	**Д**	**К**
O(1)	O(1)	Ocarboxyl	O Carboxyl	0,131203	0,0460202
C(2)	C(2)	Ccarbonyl	C Carbonyl	0,527726	0,539273
O(3)	O(3)	O carbonyl	O Carbonyl	-0,817464	-0,707409
C(4)	C(4)	C alkene	C Alkene	0,0302456	-0,1224
C(5)	C(5)	C alkene	C Alkene	-0,032563	0,0519898
C (6)	C(6)	C alkene	C Alkene	0,019823	-0,0110741
C(7)	C(7)	C alkene	C Alkene	-0,053579	-0,029393
C(8)	C(8)	C alkene	C Alkene	-0,088407	-0,0946001
C(9)	C(9)	C alkene	C Alkene	-0,083834	-0,0211762
C(10)	C(10)	C alkene	C Alkene	-0,090764	-0,0673342
C(11)	C(11)	C alkene	C Alkene	0,25649	0,262728
O(12)	H(12)	O carboxyl		0,043438	0,0316152
C(13)	H(13)	C carbonyl		0,531098	0,021198

Продовження табл. 1

Речовина		Характер атомів		Електронна густина	
Д	К	Д	К	Д	К
O(14)	H(14)	O carbonyl		-0,69877	0,0224525
C(15)	H(15)	C alkene		0,014282	0,0249582
C(16)	H(16)	C alkene		-0,02113	0,0248639
C(17)	H(17)	C alkene		-0,01062	0,0282875
C(18)		C alkene		-0,04029	
C(19)		C alkene		-0,06795	
C(20)		C alkene		-0,03179	
C(21)		C alkene		-0,09553	
C(22)		C alkene		0,252738	
C (23)		C alkane		-0,06520	
H(24)				0,0235998	
H(25)				0,0299779	
H(26)				0,0417086	
H(27)				0,0424132	
H(28)				0,0317513	
H(29)				0,0191304	
H(30)				0,0223332	
H(31)				0,0249744	
H(32)				0,0248943	
H(33)				0,0283197	
H(34)				0,0503479	
H(35)				0,0513829	

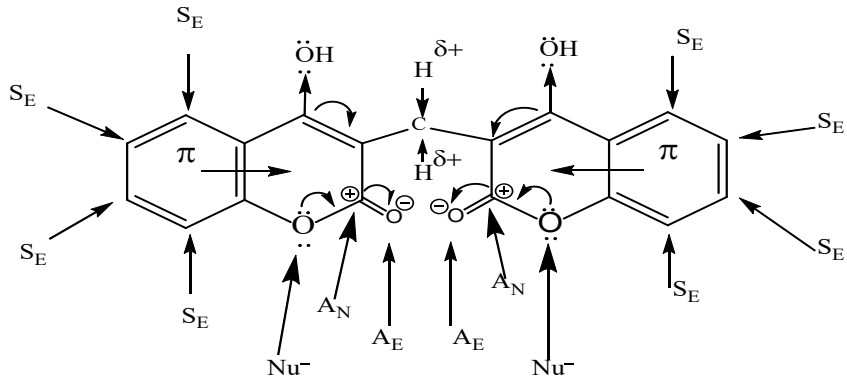


Рис. 3. **Розрахунок реакційних центрів молекули дикумарину**

Під час виконання ГХ було знайдено 64 сполуки, серед яких ідентифіковано 31 (рис. 4).

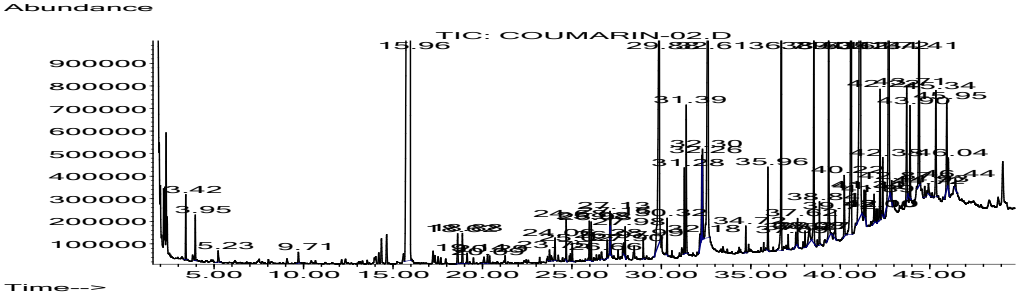


Рис. 4. **Хроматограма сировини *Lupinus luteus* L.**

Дані, що було одержано методом ГХ витягу трави *Lupinus luteus* надано в табл. 2.

Таблиця 2

Склад сировини *Lupinus luteus* L. (мг/1 000 г, *n* = 6)

№	Компонент	Вміст	№	Компонент	Вміст
1	Не визначено	4,6	33	Лупанін	6,9
2	Не визначено	3,5	34	Гептакозан	45,7
3	Не визначено	1,3	35	Фталат	1,2
4	Не визначено	1,2	36	Не визначено	1,1
5	Тридекан	532,0	37	Не визначено	2,1
6	2-Феноксиетанол	3,3	38	Неофітадієн	1,3
7	Тетрадекан	2,9	39	Не визначено	3,3
8	Пірол-2,5-діон	1,2	40	Нонакозан	24,1
9	Не визначено	1,0	41	Не визначено	3,6

Продовження табл. 2

№	Компонент	Вміст	№	Компонент	Вміст
10	Не визначено	1,0	42	Не визначено	23,1
11	Не визначено	1,2	43	Не визначено	2,8
12	Кислота додеканова	2,5	44	Не визначено	6,3
13	Ізопропіллаурат	2,9	45	Гентриаконтан	93,4
14	Кумарин	1,6	46	Не визначено	186,9
15	Не визначено	3,3	47	Не визначено	1,8
16	Дигідроактинідіолід	3,2	48	Не визначено	2,1
17	Не визначено	1,2	49	Не визначено	3,0
18	Не визначено	1,6	50	Не визначено	1,5
19	Кислота тетрадеканова	3,3	51	Не визначено	1,2
20	Неофітадієн	3,5	52	Не визначено	10,7
21	Не визначено	1,1	53	Не визначено	4,6
22	Гексагідрофарнезилацетон	2,1	54	Не визначено	79,4
23	Не визначено	1,7	55	Не визначено	1,7
24	Кислота пальмітинова	59,8	56	Не визначено	11,3
25	Лоліолід	3,2	57	Кемпестрол	7,5
26	Фталат	5,9	58	Стигмастерол	32,0
27	Фітол	12,0	59	γ-Ситостерол	1,3
28	Кислота олеїнова	2,0	60	Не визначено	1,5
29	Кислота стеаринова	7,9	61	β-Амірин	12,3
30	Кислота лінолева	10,5	62	Лупеол	9,8
31	Кислота ліноленова	70,1	63	α-Амірин	3,3
32	Пентакозан	2,2	64	Не визначено	1,5

Встановлено компоненти, що належать до класу жирних кислот – пальмітинова, олеїнова, стеаринова, лінолева, ліноленова, у концентраціях (мг/1 000 г) 59,8; 2,0; 7,9; 10,5; 70,1 відповідно.

У сировині люпину жовтого ідентифіковано біологічно активні продукти біосинтезу сапонінів – лупеол, α-амірин, β-амірин, кемпестрол, стигмастерол, γ-ситостерол.

Кількість кумарину в рослинному матеріалі у вільному стані становила 1,6 мг на 1 000 г сухої сировини.

На підставі квантово-хімічних розрахунків електронної густини молекул кумарину та дикумарину встановлено, що фармакофорами в молекулах досліджуваних сполук є -OH, CH- кислотні центри, фрагменти складноефірного угрупо-

вання, ароматичних кілець, ідентичні фрагментам молекули ацетилсаліцилової кислоти, яка виявляє вплив на систему згортання крові (рис. 5).

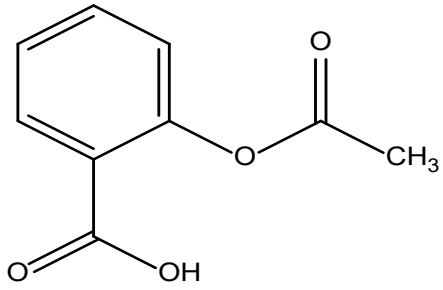


Рис. 5. **Структурна формула кислоти ацетилсаліцилової**

Висновки

1. Розрахунки електронної густини кумарину, дикумарину за методом Хюкеля з використанням програми Chemoffice 11.0.1. дали змогу спрогнозувати наявність активних центрів впливу на систему згортання крові в живих системах.

2. Фармакофорні елементи структур досліджених молекул ідентичні класично відомому лікарському засобу (кислота ацетилсаліцилова) із впливом на систему згортання крові.

3. Сумісну присутність молекул із первинними фармакофорами, або з угрупованнями, що з'являються в результаті біологічних перетворень (фаза 1 – окиснення/відновлення, гідроліз; або фаза 2 – утворення активних, неактивних метаболітів) інтенсивно досліджують для корекції терапії захворювань та у разі вивчення відповідальної медикаментозної практики захворювань, пов'язаних з тромбозами.

Список використаної літератури

1. *Анзіна К. М., Гудзенко А. В.* Дослідження летких сполук трави самосилу гайового (*Teucrium chamaedrys* L.) методом газової хроматографії з мас-детекцією // Фармац. журн. – 2022. – Т. 77, № 3. – С. 77–83. https://doi.org/10.32352/0367-3057.3.22.09

2. *Li Y. M. D., Xu Y. M. D., Shi P. M. D. et al.* Antiplatelet/anticoagulant agents for preventing thrombosis events in patients with severe COVID-19. A protocol for systematic review and meta-analysis // Medicine. – 2020. – V. 99, N 32. https://doi.org/10.1097/MD.0000000000021380

3. *Martinelli F., Vollheyde A.-L., Cebrián-Piqueras M. A. et al.* LEGU-MED: Developing Biodiversity-Based Agriculture with Legume Cropping Systems in the Mediterranean Basin // Agronomy. – 2022. – V. 12, N 1. – P. 132. https://doi.org/10.3390/agronomy12010132

4. *McArdle S., Endo S., Aspuru-Guzik A. et al.* Quantum computational chemistry // Rev. Mod. Phys. – 2020. – V. 92, N. 1. – P. 15003. https://doi.org/10.1103/RevModPhys.92.015003

5. *Menacher G., Masberg B., Elsinghorst P. W.* Methods in food defence: a simple and robust // Analytical and Bioanalytical Chem. – 2022. – V. 414. – P. 5829–5836// https://doi.org/10.1007/s00216-022-04145-w

6. *Murphy M. J.* Superwarfarins. Handbook of Toxicology of Chemical Warfare Agents. – Toronto: Academic Press, 2020. – 1284 p. https://doi.org/10.1016/b978-0-12-819090-6.00017-9

7. *Musco N., Cutrignelli M. I., Calabrò S. et al.* Comparison of nutritional and antinutritional traits among different species (*Lupinus albus* L., *Lupinus luteus* L., *Lupinus angustifolius* L.) and varieties of lupin seeds // J. Anim. Physiol. Anim. Nutr. – 2017 – N 101. – P. 1227–1241. https://doi.org/10.1111/jpn.12643

8. *Nosa D. G., Feinstein D. L., Chen L., van Breemen R. B.* Separation and Quantification of Superwarfarin Rodenticide Diastereomers – Bromadiolone, Difenacoum, Flocoumafen, Brodifacoum, and Difethialone – in Human Plasma // J. AOAC Int. – 2020. – V. 103, N 3. – P. 770–778. https://doi.org/10.1093/jaoacint/qsaa007

9. *Ponce-España E., Cruz-Chamorro I., Santos-Sánchez G. et al.* Anti-obesogenic effect of lupin-derived protein hydrolysate through modulation of adiposopathy, insulin resistance and gut dysbiosis in a diet-induced obese mouse // Biomed. Pharmacother. – 2024. – V. 178. – N 117198. https://doi.org/10.1016/j.biopha.2024.117198

10. *Skogh M., Dobrautz W., Lolur Ph. et al.* The electron density: a fidelity witness for quantum computation // Chem. Sci. – 2024. – N 15. – P. 2257–2265. https://doi.org/10.1039/D3SC05269A

11. *Straková E., Všetičková L., Kutlvašr M. et al*. Beneficial effects of substituting soybean meal for white lupin (*Lupinus albus*, cv. Zulika) meal on the biochemical blood parameters of laying hens // Ital. J. Animal Sci. – 2021. – V. 20, N 1. – P. 352–358. https://doi.org/10.1080/1828051X.2021.1884006

12. *Struți D. I., Mierlita D., Bunea A.* Improving the Use of White Lupine in the Laying Quail Feeding by Enzymes Addition: Effects on Productive Performances, Digestion, Blood Biochemical Indices and Eggs Quality // Agriculture. – 2023. – V. 13, N 3. – P. 575. https://doi.org/10.3390/agriculture13030575

13. The Biology of *Lupinus* L. (lupin or lupine). Australian Government. Department of Health and Ageing. Office of the Gene Technology Regulation. Version 1: April 2013. – URL: https://www.ogtr.gov.au/resources/publications/biology-lupinus-l-lupin-or-lupine

14. *Valente I. M., Sousa C., Almeida M. et al.* Insights from the yield, protein production, and detailed alkaloid composition of white (*Lupinus albus*), narrow-leafed (*Lupinus angustifolius*), and yellow (*Lupinus luteus*) lupin cultivars in the Mediterranean region // Frontiers Plant Sci. – 2023. – V. 14. https://doi.org/10.3389/fpls.2023.123177

References

1. *Anzina K. M., Hudzenko A. V.* Doslidzhennia letkikh spoluk travy samocylu haiovoho (*Teucrium chamaedrys* L.) metodom hazovoi khromatohrafii z mas-detektsiieiu // Farmats. zhurn. – 2022. – № 3. – S. 77–83. https://doi.org/10.32352/0367-3057.3.22.09

2. *Li Y. M. D., Xu Y. M. D., Shi P. M. D. et al.* Antiplatelet/anticoagulant agents for preventing thrombosis events in patients with severe COVID-19. A protocol for systematic review and meta-analysis // Medicine. – 2020. – V. 99, N 32. https://doi.org/10.1097/MD.0000000000021380

3. *Martinelli F., Vollheyde A.-L., Cebrián-Piqueras M. A. et al.* LEGU-MED: Developing Biodiversity-Based Agriculture with Legume Cropping Systems in the Mediterranean Basin // Agronomy. – 2022. – V. 12, N 1. – P. 132. https://doi.org/10.3390/agronomy12010132

4. *McArdle S., Endo S., Aspuru-Guzik A. et al.* Quantum computational chemistry // Rev. Mod. Phys. – 2020. – V. 92, N. 1. – P. 15003. https://doi.org/10.1103/RevModPhys.92.015003

5. *Menacher G., Masberg B., Elsinghorst P. W.* Methods in food defence: a simple and robust // Analytical and Bioanalytical Chem. – 2022. – V. 414. – P. 5829–5836// https://doi.org/10.1007/s00216-022-04145-w

6. *Murphy M. J.* Superwarfarins. Handbook of Toxicology of Chemical Warfare Agents. – Toronto: Academic Press, 2020. – 1284 p. https://doi.org/10.1016/b978-0-12-819090-6.00017-9

7. *Musco N., Cutrignelli M. I., Calabrò S. et al.* Comparison of nutritional and antinutritional traits among different species (*Lupinus albus* L., *Lupinus luteus* L., *Lupinus angustifolius* L.) and varieties of lupin seeds // J. Anim. Physiol. Anim. Nutr. – 2017 – N 101. – P. 1227–1241. https://doi.org/10.1111/jpn.12643

8. *Nosa D. G., Feinstein D. L., Chen L., van Breemen R. B.* Separation and Quantification of Superwarfarin Rodenticide Diastereomers – Bromadiolone, Difenacoum, Flocoumafen, Brodifacoum, and Difethialone – in Human Plasma // J. AOAC Int. – 2020. – V. 103, N 3. – P. 770–778. https://doi.org/10.1093/jaoacint/qsaa007

9. *Ponce-España E., Cruz-Chamorro I., Santos-Sánchez G. et al.* Anti-obesogenic effect of lupin-derived protein hydrolysate through modulation of adiposopathy, insulin resistance and gut dysbiosis in a diet-induced obese mouse // Biomed. Pharmacother. – 2024. – V. 178. – N 117198. https://doi.org/10.1016/j.biopha.2024.117198

10. *Skogh M., Dobrautz W., Lolur Ph. et al.* The electron density: a fidelity witness for quantum computation // Chem. Sci. – 2024. – N 15. – P. 2257–2265. https://doi.org/10.1039/D3SC05269A

11. *Straková E., Všetičková L., Kutlvašr M. et al*. Beneficial effects of substituting soybean meal for white lupin (*Lupinus albus*, cv. Zulika) meal on the biochemical blood parameters of laying hens // Ital. J. Animal Sci. – 2021. – V. 20, N 1. – P. 352–358. https://doi.org/10.1080/1828051X.2021.1884006

12. *Struți D. I., Mierlita D., Bunea A.* Improving the Use of White Lupine in the Laying Quail Feeding by Enzymes Addition: Effects on Productive Performances, Digestion, Blood Biochemical Indices and Eggs Quality // Agriculture. – 2023. – V. 13, N 3. – P. 575. https://doi.org/10.3390/agriculture13030575

13. The Biology of *Lupinus* L. (lupin or lupine). Australian Government. Department of Health and Ageing. Office of the Gene Technology Regulation. Version 1: April 2013. – URL: https://www.ogtr.gov.au/resources/publications/biology-lupinus-l-lupin-or-lupine

14. *Valente I. M., Sousa C., Almeida M. et al.* Insights from the yield, protein production, and detailed alkaloid composition of white (*Lupinus albus*), narrow-leafed (*Lupinus angustifolius*), and yellow (*Lupinus luteus*) lupin cultivars in the Mediterranean region // Frontiers Plant Sci. – 2023. – V. 14. https://doi.org/10.3389/fpls.2023.123177

Надійшла до редакції 4 вересня 2024 р.
Прийнято до друку 15 жовтня 2024 р.

Електронна адреса для листування з авторами: 1310grechanaya@ukr.net
(Гречана О. В.)