

ВІРТУАЛЬНИЙ СКРИНІНГ ТА СИНТЕЗ НОВИХ N-АЦИЛЬНИХ ПОХІДНИХ S-(2-МЕТИЛХІНОЛІН-4-ІЛ)-L-ЦИСТЕЇНУ ЯК ПОТЕНЦІЙНИХ БІОРЕГУЛЯТОРІВ НАПРАВЛЕНОЇ ДІЇ

Проведено віртуальний скринінг потенційних біорегуляторів серед нових N-ацильних похідних S-(2-метилхінолін-4-іл)-L-цистеїну. Створено комбінаторну бібліотеку та встановлено можливі спектри біологічної активності цих сполук. Синтезовано нові N-ацильні похідні S-(2-метилхінолін-4-іл)-L-цистеїну та підтверджено ідентичність отриманих сполук.

КЛЮЧОВІ СЛОВА: віртуальний скринінг, комбінаторна бібліотека, біорегулятори, синтез.

ВСТУП. На сьогодні виявлено зв'язок між багатьма захворюваннями та процесами вільнорадикального окиснення. Процеси вільнорадикального окиснення можуть бути причиною багатьох захворювань: запальні процеси, гіпоксичні й реперфузійні пошкодження тканин, бронхолегеневі захворювання, старіння та ін. Тому створення ефективних направлених біорегуляторів є одним з актуальних завдань фармацевтичної, медичної та біоорганічної хімії.

Пошук препаратів – антиоксидантів, направлених на пригнічення цих процесів, ускладнився тим, що було переглянуто відомий механізм прямого антиоксидантного захисту клітини і тканин. З'являється все більше доказів того, що загальна ефективність таких препаратів здебільшого пов'язана з багатьма іншими особливостями хімічної будови сполук, тому перспективними є продовження пошуку та вдосконалення нових направлених антиоксидантів і встановлення механізму їх дії.

Активация вільнорадикального пероксидного окиснення ліпідів – провідний механізм дії багатьох несприятливих чинників та хімічних агентів, тому необхідним є використання препаратів, що здатні протистояти окисному стресу [17].

У ході досліджень останніх років виявлено антиоксидантні, гепатопротекторні, радіопротекторні властивості, мембранозахисну дію 4-тіопохідних хіноліну, S-(хінолін-4-іл)заміщених цистеїну [1, 3-7, 9, 10, 14, 16], а також N-ацильних похідних S-(2-метилхінолін-4-іл)-

© Є. О. Уліщенко, О. А. Бражко, Л. О. Омелянчик, В. І. Генчева, О. О. Бражко, 2012.

L-цистеїну, які нормалізують гемостаз на фоні їх малої токсичності [2, 12].

У роботах [11, 13] наведено комп'ютерний прогноз біологічної активності деяких S-(хінолін-4-іл)заміщених цистеаміну як основу для пошуку та оптимізації базових структур біологічно активних сполук, а також віртуальний скринінг N-ацетильних похідних S-(гетерил)-L-цистеїну, де проаналізовано прогнозовані види активності, залежність структури від прогнозованого виду біологічних активностей.

Метою даної роботи було продовжити пошук нових перспективних біорегуляторів серед N-ацильних похідних S-(2-метилхінолін-4-іл)-L-цистеїну шляхом модифікації в карбоксильній групі (збільшення ліпофільності, отримання водорозчинних форм) та введення нових N-ацильних залишків у структуру цистеїну.

МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ. Прогноз біологічної активності N-ацильних похідних S-(2-метилхінолін-4-іл)-L-цистеїну проведено за допомогою комп'ютерної програми *PASS (Prediction of Activity Spectra for Substances)*. Комп'ютерна програма *PASS* прогнозує за структурною формулою хімічної речовини понад 1200 видів біологічної активності, що включають основні й побічні фармакологічні ефекти, механізм дії, мутагенність, канцерогенність, тератогенність та ембріотоксичність. Прогноз імовірної активності характеризується показниками вірогідності прояву активності (Pa) та її відсутності (Pi), що мають значення від 0 до 1. Оскільки ці ймовірності розраховуються незалежно по підвибірках активних та неактивних сполук, їх сума не дорівнює 1. Через те, що Pa і Pi є мі-

рами приналежності сполуки до активних або неактивних речовин, то найочікуванішими в експерименті будуть такі активності, що матимуть більше значення (Pa) та менше значення (Pi). Робота даної системи основана на аналізі залежностей “структура–активність” для речовин з вибірки біологічно активних речовин (субстанції лікарських препаратів, фармакологічно активні сполуки) [8, 15].

РЕЗУЛЬТАТИ Й ОБГОВОРЕННЯ. В результаті віртуального скринінгу відібрали N-ацильні похідні S-(2-метилхінолін-4-іл)-L-цистеїну, які в подальшому було синтезовано. Дані попередньої оцінки біологічної активності сполук наведено в таблиці 1.

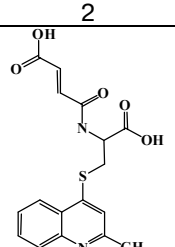
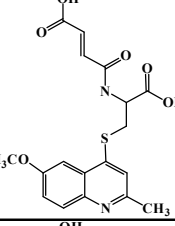
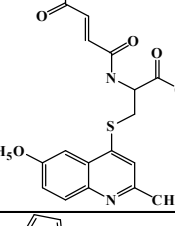
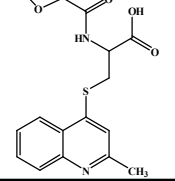
Для похідних малеїнової кислоти (сполуки 1–3) прогноуються противираzkова (Pa=0,684–0,693), противірусна (Pa=0,600–0,636), антибактеріальна (Pa=0,525–0,623), антиметастатична (Pa=0,556–0,611) активності. Поява метоксигрупи в 6-му положенні хінолінового циклу (сполука 2) призводить до поси-

лення антиметастатичної, зниження прояву антибактеріальної активності, появи кардіопротекторної активності порівняно зі сполукою 1. Заміна метоксигрупи у 6-му положенні хінолінового циклу на етоксигрупу (сполука 3) впливає на незначне посилення противираzkової активності, зниження антиметастатичної активності, появи активності у лікуванні репродуктивних дисфункцій, цитопротекторної активності порівняно зі сполукою 2.

Перехід до гетерилацильних похідних значною мірою змінює вид біологічної активності (сполуки 4–9): протизапальна активність, антирадикальна, лікування м'язової дистрофії, бічного аміотрофічного склерозу, лікування психосексуальних дисфункцій. Вірогідність прояву (Pa) активностей доволі висока.

В ряді фуруїлзаміщених S-(2-метилхінолін-4-іл)-L-цистеїну (сполуки 4–6) зі значною інтенсивністю прогноуються активність при лікуванні бічного аміотрофічного склерозу (Pa=0,640–0,701), антирадикальна активність (Pa=0,526–0,567), активність при лікуванні

Таблиця 1 – Прогноз біологічної активності нових N-ацильних похідних S-(2-метилхінолін-4-іл)-L-цистеїну

№ сполуки	Структура сполуки	Вид біологічної дії	Pa	Pi
1	2	3	4	5
1		Противираzkова Антибактеріальна Противірусна (<i>Arbovirus</i>) Антиметастатична	0,684 0,623 0,636 0,556	0,005 0,033 0,054 0,041
2		Противираzkова Противірусна (<i>Arbovirus</i>) Антиметастатична Антибактеріальна Кардіопротекторна	0,671 0,600 0,611 0,525 0,499	0,006 0,075 0,005 0,050 0,016
3		Противираzkова Антиметастатична Муколітична Цитопротекторна Лікування репродуктивних дисфункцій	0,693 0,581 0,541 0,514 0,575	0,005 0,018 0,020 0,076 0,087
4		Лікування бічного аміотрофічного склерозу Антирадикальна Протизапальна (кишечник) Лікування психосексуальних дисфункцій	0,701 0,567 0,583 0,560	0,029 0,033 0,057 0,053

1	2	3	4	5
5.		Лікування бічного аміотрофічного склерозу Протизапальна (кишечник) Антирадикальна Лікування психосексуальних дисфункцій	0,673 0,598 0,558 0,556	0,074 0,049 0,048 0,031
6		Лікування бічного аміотрофічного склерозу Протизапальна (кишечник) Антирадикальна Лікування психосексуальних дисфункцій	0,640 0,609 0,526 0,495	0,088 0,044 0,037 0,079
7		Противірусна (Arbovirus) Протизапальна (кишечник) Лікування м'язової дистрофії Лікування бічного аміотрофічного склерозу Лікування хронічної обструктивної хвороби легень Антирадикальна	0,767 0,725 0,634 0,659 0,558 0,540	0,009 0,012 0,017 0,080 0,005 0,034
8		Противірусна (Arbovirus) Протизапальна (кишечник) Лікування м'язової дистрофії Лікування бічного аміотрофічного склерозу Лікування психосексуальних дисфункцій Антирадикальна	0,751 0,721 0,563 0,632 0,578 0,556	0,013 0,013 0,032 0,091 0,048 0,031
9		Противірусна (Arbovirus) Протизапальна (кишечник) Лікування м'язової дистрофії Лікування хронічної обструктивної хвороби легень Лікування бічного аміотрофічного склерозу Антирадикальна	0,742 0,715 0,555 0,665 0,584 0,526	0,006 0,012 0,034 0,055 0,098 0,037

психосексуальних дисфункцій ($P_a=0,495-0,560$).

Наявність метокси-, етоксигруп у 6-му положенні хінолінового циклу (сполуки 5, 6) знижує прогнозовані активності щодо лікування бічного аміотрофічного склерозу, лікування психосексуальних дисфункцій; антирадикальної активності, впливає на підвищення прояву протизапальної активності порівняно зі сполукою 4.

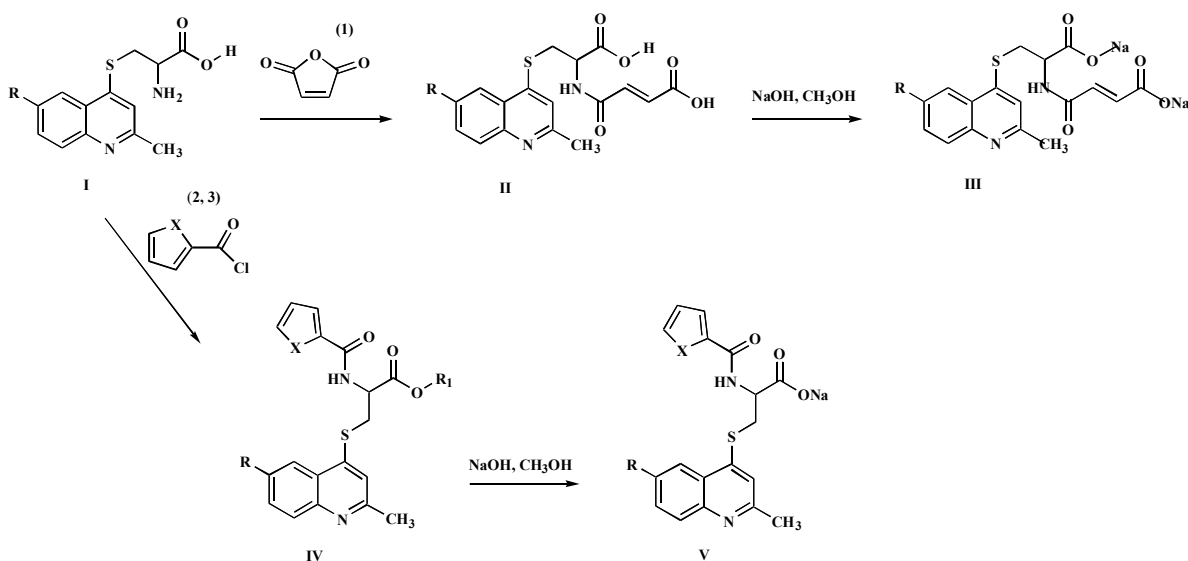
В ряді тієноїлзаміщених S-(2-метилхінолін-4-іл)-L-цистеїну (сполуки 7-9) прогноуються висока противірусна ($P_a=0,742-0,767$), протизапальна ($P_a=0,715-0,725$) активності, лікування хронічної обструктивної хвороби легень ($P_a=0,558-0,665$), лікування м'язової дистро-

фії ($P_a=0,555-0,634$), лікування бічного аміотрофічного склерозу ($P_a=0,584-0,659$), антирадикальної активності ($P_a=0,526-0,540$), дія яких також дещо зменшується при введенні в 6-те положення хінолінового ядра алкоксигруп (сполуки 8, 9).

Проведення комп'ютерного прогнозу біологічної активності N-ацильних похідних S-(2-метилхінолін-4-іл)-L-цистеїну за допомогою програми PASS показало перспективність вивчення даних речовин як ефективних субстанцій при лікуванні психосексуальних дисфункцій, бічного аміотрофічного склерозу, м'язової дистрофії, хронічної обструктивної хвороби легень, а також як пасток вільних радикалів, противірусних, протизапальних препаратів.

Синтез N-ацильних S-(2-метилхінолін-4-іл)-L-цистеїну проводили в лабораторії біотехноло-

гії фізіологічно активних речовин Запорізького національного університету за такою схемою:



Для отримання похідних дикарбонових кислот (сполук 1–3) до сполуки 1 додавали 12 ммоль малеїнового ангідриду (1) і розчиняли у мінімальній кількості свіжоперегнаного ацетону. Реакція перебігала 15 хв, після чого спостерігали випадання карамелі. Надосадову рідину зливали; карамель розчиняли при нагріванні в надлишку метанолу. Надлишок метанолу (2/3 частини) відганяли під вакуумом водострумною помпи й охолоджували до температури -10 °С, осад (II за схемою; сполуки 1–3) відфільтровували та сушили. Перекристалізували в системі метанол–оцтова кислота (10:1). Вихід продуктів – 70–82 % (сполуки 1–3).

Для отримання N-фуроїл-, тієноїлзаміщених S-(2-метилхінолін-4-іл)-L-цистеїну 10 ммоль дигідрохлориду (I) (розчиняли в 5 мл дистильованої води), який охолоджували до температури 3 °С при інтенсивному перемішуванні, по краплях додавали 12 ммоль відповідного хлорангідриду (II або III за схемою) і охолоджений 40 % водний розчин натрію гідроксиду так, щоб середовище розчину зберігалось у межах pH=7–7,5. Отримали фуроїл-, тієноїлзаміщені N-ацильні похідні S-(2-метилхінолін-4-іл)-L-цистеїну (IV за схемою). Провели перекристалізацію в системі метанол–оцтова кислота (10:1). Вихід продуктів – 75–82 % (сполуки 4–9).

Для одержання водорозчинних форм натрієвих (III) і динатрієвих солей (V) відповідні кислоти (II, IV) розчиняли у метанолі при додаванні еквімолярної кількості насиченого метанольного розчину натрію гідроксиду (у

разі похідних дикарбонових кислот 2 еквівалента натрію гідроксиду), перемішували, охолоджували до температури 7 °С. Отримані розчини упарювали під вакуумом. Вихід – 88–90 % (III, V за схемою).

Експериментальні дані елементного аналізу досліджуваних сполук відповідають розрахунковим, які здійснено за допомогою хімічної програми ChemDraw 11.0.

Індивідуальність синтезованих N-ацильних похідних S-(2-метилхінолін-4-іл)-L-цистеїну підтвердили ПМР-спектрами, які було знято на приладі Bruker AC-300 (300 МГц) в ДМСО₆+CCl₄ (1:1), внутрішній стандарт – ТМС, величини хімічних зміщень (δ) вимірювали з точністю до 0,01 м.ч.

Фізико-хімічні властивості, ПМР-спектри N-ацильних похідних S-(2-метилхінолін-4-іл)-L-цистеїну наведено в таблиці 2.

Значення LogP, як видно з таблиці 2, коливається в межах 1,66–3,81; цей показник збільшується у зв'язку з різними N-ацильними залишками у 4-му положенні хінолінового циклу. Введення метоксигрупи в 6-те положення хінолінового циклу зменшує ліпофільність (сполука 2), етоксигрупи – збільшує (сполука 3). Ця тенденція спостерігається і для фуроїл-, тієноїлзаміщених S-(2-метилхінолін-4-іл)-L-цистеїну (сполуки 4–9).

ПМР-спектри N-ацильних S-(2-метилхінолін-4-іл)-L-цистеїну мають сигнал у вигляді мультиплету при δ=6,60–8,10 м.ч., що відповідає протонам ароматичного кільця хінолінового ядра.

Таблиця 2 – Фізико-хімічні властивості, ПМР-спектри N-ацильних похідних S-(2-метилхінолін-4-іл)-L-цистеїну

№ сполуки	Брутто-формула	LogP	Хімічний зсув, δ , м.ч.		
			H аром. м	NH, д	Інші протони
1	C ₁₇ H ₁₆ N ₂ O ₅ S	1,66	7,35–7,90	8,50	2,56 (CH ₃ , c); 3,60 (SCH ₂ , т/м)
2	C ₁₈ H ₁₈ N ₂ O ₆ S	1,54	7,55–7,90	8,30	2,50 (CH ₃ , c); 3,40 (SCH ₂ , т/м); 3,60 (OCH ₃ , c)
3	C ₁₉ H ₂₀ N ₂ O ₆ S	1,87	7,20–7,80	8,45	2,40 (CH ₃ , c); 3,60 (SCH ₂ , т/м); 4,0 (OCH ₂ , k)
4	C ₁₈ H ₁₆ N ₂ O ₄ S	2,23	6,70–8,10	8,80	2,60 (CH ₃ , c); 3,60 (SCH ₂ , т/м)
5	C ₁₉ H ₁₈ N ₂ O ₅ S	2,10	6,75–7,90	8,90	2,60 (CH ₃ , c); 3,65 (SCH ₂ , т/м); 3,85 (OCH ₃ , c)
6	C ₂₀ H ₂₀ N ₂ O ₅ S	2,44	6,60–7,90	8,75	2,60 (CH ₃ , c); 3,60 (SCH ₂ , т/м); 4,75 (NCH, k); 4,0 (OCH ₂ , k)
7	C ₁₈ H ₁₆ N ₂ O ₃ S ₂	3,60	7,2–7,90	8,95	2,60 (CH ₃ , c); 3,60 (SCH ₂ , т/м); 4,75 (NCH, k)
8	C ₁₉ H ₁₈ N ₂ O ₄ S ₂	3,47	7,1–7,85	8,85	2,60 (CH ₃ , c); 3,65 (SCH ₂ , т/м); 3,80 (OCH ₃ , c); 4,70 (NCH, k)
9	C ₂₀ H ₂₀ N ₂ O ₄ S ₂	3,81	7,15–7,90	8,80	2,60 (CH ₃ , c); 3,75 (SCH ₂ , т/м); 4,1 (OCH ₂ , k); 4,75 (NCH, k)

Для протона амідної групи в більш слабкому полі спостерігається сигнал у вигляді дуплету при $\delta=8,30-8,95$ м.ч.

Тіометиленовий фрагмент (SCH₂) розчеплюється в подвійний мультиплет, наближений від середнього поля до більш сильного ($\delta=3,40-3,75$ м.ч.).

Замісники в 6-му положенні хінолінового циклу відбиваються характерними синглетами та квадруплетами в середньому полі, відповідно, для метокси-(-OCH₃) та етоксигруп (-OCH₂) ($\delta=3,60-3,80$ м.ч., $\delta=4,00-4,10$ м.ч. відповідно).

Таким чином, результати аналізу ПМР-спектрів отриманих сполук вказують на відповідність структур синтезованих сполук.

ВИСНОВКИ. 1. Створено комбінаторну бібліотеку нових N-ацильних похідних S-(2-метилхінолін-4-іл)-L-цистеїну та визначено найбільш перспективні сполуки для їх подальшого біологічного дослідження.

2. Проведено синтез N-ацильних похідних S-(2-метилхінолін-4-іл)-L-цистеїну та підтверджено їх структуру за допомогою ПМР-спектрів.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Антиоксидантна та гепатопротекторна активність натрієвих солей похідних β -(2-метилхінолін-4-ілтіо)-молочної кислоти / [М. П. Завгородній, І. Ф. Беленічев, Л. О. Омелянчик та ін.] // Питання біоіндикації та екології. – Запоріжжя, 2004. – Вип. 9, № 2. – С. 149–157.

2. Біологічна активність нових S-гетерилзаміщених ацетилцистеїну / [І. Б. Лабенська, Л. О. Омелянчик, Н. В. Гаврюшенко та ін.] // Вісник Запорізького національного університету : Збірник наукових статей. Біологічні науки. – Запоріжжя : Запорізький національний університет, 2005. – № 1. – С. 113–119.

3. Бражко О. А. Дослідження біологічної дії 4-тіопохідних хіноліну / О. А. Бражко, Л. О. Омелянчик, І. Ф. Беленічев [та ін.] // Мед. хімія. – 2003. – 3, № 1. – С. 20–23.

4. Генчева В. І. Вивчення біологічної дії деяких 4-S-похідних хіноліну / В. І. Генчева, Л. О. Омелянчик, О. А. Бражко // Біополімери і клітина. – 2006. – 22, № 6. – С. 475–479.

5. Генчева В. І. Дослідження антирадикальної активності похідних 2-метил-8-метокси-4-тіохіноліну / В. І. Генчева, Л. О. Омелянчик, О. А. Бражко // Вісник Запорізького національного університету :

Збірник наукових статей. Біологічні науки. – Запоріжжя : Запорізький національний університет, 2005. – № 1. – С. 71–74.

6. Генчева В. І. Пошук антиоксидантів серед похідних 8-метоксизаміщених 4-меркаптохінолінів / В. І. Генчева, Л. О. Омелянчик, О. А. Бражко // Питання біоіндикації та екології. – 2006. – Вип. 11, № 1. – С. 194–199.

7. Громова В. П. Дослідження антиоксидантної активності тіопохідних хіноліну / В. П. Громова, О. А. Бражко, М. П. Завгородній // Укр. біохім. журн. – 2005. – 77, № 3. – С. 87–95.

8. Інтернет-система прогноза спектра біологічної активності хімічних сполук / А. В. Садим, А. А. Лагунин, Д. А. Филимонов, В. В. Поройков // Хіміко-фармац. журн. – 2001. – 36, № 10. – С. 21–26.

9. Корнет М. М. Біологічна активність деяких S-(хінолін-4-іл)заміщених цистеїну / М. М. Корнет, О. А. Бражко, М. П. Завгородній // Біологія XXI століття: теорія, практика, викладання : матеріали Міжнародної конференції. – Київ : Фітосоціоцентр, 2007. – С. 62–63.

10. Корнет М. М. Біологічна активність деяких S-(хінолін-4-іл)заміщених цистеїну / М. М. Корнет,

О. А. Бражко, М. П. Завгородній // Мед. хімія. – 2007. – 9, № 2. – С. 65-69.

11. Корнет М. М. Комп'ютерний прогноз біологічної активності деяких S-(хінолін-4-іл)заміщених цистеаміну як основа для пошуку та оптимізації базових структур біологічно активних сполук / М. М. Корнет, О. А. Бражко, Л. О. Омелянчик // Вісник Запорізького національного університету : Збірник наукових статей. Біологічні науки. – Запоріжжя : Запорізький національний університет, 2007. – № 1. – С. 106–111.

12. Лабенська І. Б. Біологічна активність S-гетерилзаміщених L-ацетилцистеїну / І. Б. Лабенська, Л. О. Омелянчик, О. А. Бражко // Актуальні питання фармацевтичної та медичної науки та практики : зб. наук. статей. – 2006. – Вип. 15, Т. 3. – С. 596.

13. Лабенська І. Б. Віртуальний скринінг N-ацетильних похідних S-гетерил-L-цистеїну / І. Б. Лабенська, Л. О. Омелянчик, О. А. Бражко // Збірка матеріалів Міжнародної конференції "Сучасні проблеми біології, екології та хімії", присвяченої 20-річчю біологічного факультету ЗНУ, 29 березня–1 квітня 2007 р. – Запоріжжя, 2007. – С. 556–558.

14. Омелянчик Л. О. Пошук біорегуляторів з антиоксидантною дією серед S-похідних 4-меркаптохінолінів / Л. О. Омелянчик, Д. М. Федоряк, О. А. Бражко // *Ukrainica Bioorganica Acta*. – 2007. – № 2. – С. 17–24.

15. Поройков В. В. Компьютерный прогноз биологической активности химических соединений как основа для поиска и оптимизации базовых структур новых лекарств / В. В. Поройков, Д. А. Филимонов // Азотистые гетероциклы и алкалоиды. – М. : Иридиум-пресс, 2001. – Т. 1. – С. 123–129.

16. Рильський О. Ф. Дослідження біологічної активності деяких похідних хіноліну / О. Ф. Рильський, О. А. Бражко, М. М. Корнет // Вісник Запорізького національного університету : Збірник наукових статей. Біологічні науки. – Запоріжжя : Запорізький національний університет, 2005. – № 1. – С. 146–151.

17. Шаповал Г. С. Механизмы антиоксидантной защиты организма при действии активных форм кислорода / Г. С. Шаповал, В. Ф. Громова // Укр. біохім. журн. – 2003. – № 2. – С. 5–13.

Е. А. Улищенко, А. А. Бражко, Л. А. Омелянчик, В. И. Генчева, Е. А. Бражко
ЗАПОРОЖСКИЙ НАЦИОНАЛЬНЫЙ УНИВЕРСИТЕТ

ВИРТУАЛЬНИЙ СКРИНІНГ І СИНТЕЗ N-АЦИЛЬНИХ ПРОИЗВОДНИХ S-(2-МЕТИЛХИНОЛІН-4-ІЛ)-L-ЦИСТЕЇНИ КАК ПОТЕНЦІАЛЬНИХ БІОРЕГУЛЯТОРОВ НАПРАВЛЕННОГО ДЕЙСТВИЯ

Резюме

Проведен виртуальний отбор потенціальних біорегуляторів среди нових N-ацильних производних S-(2-метилхінолін-4-іл)-L-цистеїна. Создана комбінаторна бібліотека і определены возможные спектры биологической активности этих соединений. Синтезированы новые N-ацильные производные S-(2-метилхінолін-4-іл)-L-цистеїна і подтверждена идентичность полученных соединений.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: виртуальний скринінг, комбінаторна бібліотека, біорегулятори, синтез.

Ye. O. Ulishchenko, O. A. Brazhko, L. O. Omelyanchyk, V. I. Hencheva, O. O. Brazhko
ZAPORIZHIAN NATIONAL UNIVERSITY

VIRTUAL SCREENING AND SYNTHESIS OF N-ACYL DERIVATIVES OF S-(2-METHYLQUINOLIN-4-YL)-L-CYSTEINE AS POTENTIAL BIOREGULATORS OF THE DIRECTED ACTION

Summary

A virtual selection of potential bioregulators of the new N-acyl derivatives S-(2-methylquinolin-4-yl)-L-cysteine was conducted. Combinatorial library was designed and possible spectrum of biological activity of given compounds was identified. New N-acyl derivatives of S-(2-methyl-quinolin-4-yl)-L-cysteine were synthesized, the identity of the compounds was confirmed.

KEY WORDS: virtual selection, combinatorial library, bioregulators, synthesis.

Отримано 06.03.12

Адреса для листування: Е. О. Улищенко, вул. Леніна, 51, кв. 21, Запоріжжя, 69097, Україна, e-mail: astra-sintez@rambler.ru.