

УДК 615.1:547

Гамада В.Р.

Національний університет «Львівська політехніка»

Колб Ю.І.

Національний університет «Львівська політехніка»

Конечна Р.Т.

Національний університет «Львівська політехніка»

Паращин Ж.Д.

Національний університет «Львівська політехніка»

Новіков В.П.

Національний університет «Львівська політехніка»

ВИКОРИСТАННЯ МЕТОДІВ *IN SILICO* У ДОСЛІДЖЕННЯХ *ADONIS VERNALIS*

Рослини – це цінне джерело біологічно активних речовин, проте ще недостатньо вивчене. Початковим етапом вивчення та пошуку біологічно активних речовин є використання методів in silico. У статті проаналізовано та досліджено окремі біологічно активні речовини, що входять до складу Adonis vernalis. За допомогою пакетів програм PASS та Molinspiration отримано дані щодо прогнозованої біологічної активності біологічно активних речовин Adonis vernalis, а також визначено можливі побічні ефекти. Встановлено, що Adonis vernalis є перспективною рослиною для подальших досліджень.

Ключові слова: Ranunculaceae, Adonis vernalis, біологічно активні речовини, лікоподібні характеристики, параметри Лінінського, in silico, комп'ютерний скринінг, PASS, Molinspiration.

Постановка проблеми. Лікарські рослини – це джерело біологічно активних речовин. Лікарську рослинну сировину застосовують у медичній, фармацевтичній, косметологічній та ветеринарній практиках. Лікарські рослини – джерело отримання лікувальних і профілактичних засобів. Активність їх зумовлена комплексом біологічно активних речовин. Лікарські властивості перевірені багатовіковим досвідом людей.

Переваги рослинних препаратів над синтетичними препаратами: фізіологічна близькість до організму; складові частини рослин за хімічною структурою подібні до фізіологічно активних речовин організму і виявляють більш природну дію, ніж синтетичні ліки; лікарські рослини нормалізують функцію окремих органів, позитивно впливають на обмін речовин в організмі, рідко викликають алергічні реакції на відміну від синтетичних препаратів; ліки рослинного походження дешевші за синтетичні, можуть замінити їх і знизити собівартість.

Сьогодні майже 1/3 лікарських препаратів отримують із лікарських рослин, а фітопрепарати посідають важливе місце у фармацевтичній та

медичній практиці. Можливості лікарських рослин не використовуються повною мірою. Основними проблемами впровадження лікарських рослин у практику є недостатній рівень вивчення біологічно активних речовин, їх екстракція та очищення від баластних речовин [3].

Протягом останніх десятиліть зростає попит на лікувально-профілактичні засоби природного походження. За даними Food Agricultural Organization (Всесвітньої продовольчої організації при ООН), на кінець минулого століття обсяг продажу лікарських рослин перевищив 1 млрд. дол. США. Сучасні тенденції розвитку вітчизняного ринку лікарських рослин свідчать про його перспективність [8].

Ranunculaceae – це велика родина квіткових рослин, що складається із 50–65 родів, за оцінками, близько 1500–2500 видів лікарських рослин [5].

Об'єктом наших досліджень є вид *Adonis vernalis*, представник родини *Ranunculaceae*. Рослина є лікарською та є джерелом цінних біологічно активних речовин.

Використання методів in silico є початковим та дуже інформативним етапом дослідження

лікарських рослин. У роботі використано пакети даних програм PASS [12] та Molinspiration Cheminformatics server [11].

Аналіз останніх досліджень і публікацій. *Adonis vernalis* – багаторічна рослина родини *Ranunculaceae*. Як лікарська рослинна сировина використовується трава, що містить: серцеві глікозиди (адонітоксин, цимарин, К-строфантин-β, ацетиладонітоксин, адонітоксол та вернадигін); геніни (β-строфантиндин, строфадогенін, ацетилстрофадогенін та інші), флавоноїди (адоніверніт, вітексин, гомоадоніверніт, фітостерин, спирт адоніт тощо). Офіційна медицина використовує як сировину для галенових препаратів [4]. Проте багатовіковий досвід застосування етномедициною показує, що фармакологічні властивості ще вивчено недостатньо. Комплекс біологічно активних речовин *Adonis vernalis* має ширші можливості до застосування.

Спроби введення *Adonis vernalis* у культуру як лікарської сировини проводяться у Німеччині, Угорщині, Польщі, Болгарії та Україні [9].

О.М. Вінзар та ін. говорять, що *Adonis vernalis* – найцінніша лікарська рослина, що цікава в систематичному, біологічному та еволюційному сенсі [2].

В.В. Зажарський описує сприятливу дію етанольного екстракту рослини на мікроорганізми роду *Staphylococcus*, а також рекомендує рослинну настоянку для боротьби з полірезистентними штамами роду *Staphylococcus* [6].

В.В. Вівсяник та ін. вказують, що *Adonis vernalis* використовується у лікарському засобі «Кардіолін», що є комплексним рослинним препаратом, у якому до складу 1 мл крапель входять настойка з лікарської рослинної сировини (1:12,5), трави горицвіту весняного, плоди ялівцю звичайного, квіти арніки та листя м'яти [1].

Постановка завдання. Метою роботи є доекспериментальне дослідження потенціалу біологічно активних речовин *Adonis Vernalis*, використовуючи комп'ютерні програми PASS та Molinspiration Cheminformatics server з установленням перспектив подальших фітохімічних та фармакологічних досліджень.

Виклад основного матеріалу дослідження. Для проведення віртуального скринінгу нами вибрано сполуки: вітексин, цимарин, адонітоксин, вернадигін, строфантиндин, строфідоенін, адоніверніт, фітостерин, орієнтин, ізоорієнтин.

Для оцінки сполук на ефективність на першому етапі досліджень використано пакет програми Molinspiration Cheminformatics server, яка

характеризує їх за правилами Ліпінського, або «лікоподібність» (рис. 1).

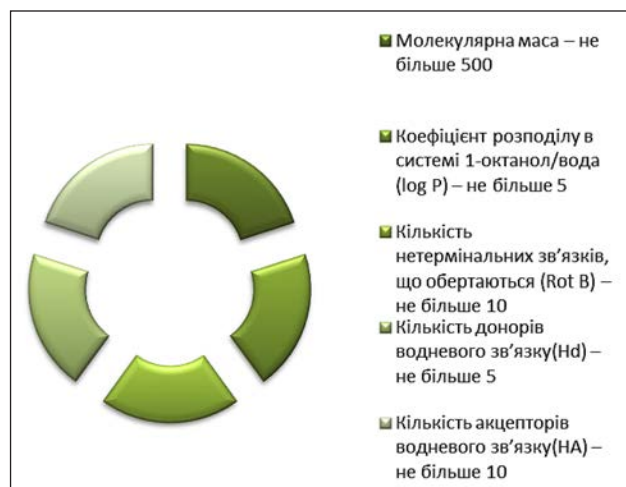


Рис. 1. Критерії Ліпінського («лікоподібність»)

Окрім основних п'яти критеріїв, сполуки-кандидати мають відповідати таким значенням:

- логарифм розчинності у воді (г/мл) при $pH=7,4$ ($\log Sw$, не менше -5);
- кількість ароматичних кілець (не більше 4);
- частка речовини, яка проникає з шлунково-кишкового тракту в кровообіг унаслідок пасивної дифузії і без врахування метаболічної градації (FA, не менше 75%) [7].

Завдяки таким критеріям уже на початку роботи зі сполуками-кандидатами можна відбракувати до 20% структур як не перспективні у розробленні ліків [10]. Такі критерії характеризують структуру сполуки, її властивості, наприклад токсичність, метаболізм, адсорбція, виділення та ін. [7]. Для проведення оцінки вибраних біологічно активних речовин було використано пакет програми Molinspiration Cheminformatics server [11].

Сполуки строфантиндин та строфідогенін відповідають усім правилам «лікоподібності», тому їх можна використовувати для розроблення складу нових ефективних лікарських препаратів. Інші досліджувані біологічно активні речовини не відповідають правилам «лікоподібності», але є актуальними для подальшого дослідження.

Наступним етапом роботи було дослідження сполук у програмі PASS (Prediction of Activity Spectra for Substances), що передбачає понад 3 500 видів біологічної активності, включаючи фармакологічні ефекти, механізми дії, токсичні та несприятливі ефекти, взаємодію з метаболічними ферментами та транспортними засобами, вплив на експресію генів та ін. Прогнозування базується на аналізі структурних зв'язків активності

Критерії Ліпінського досліджуваних біологічно активних речовин

№	Назва сполуки	Log P	Молекулярна полярна поверхня, Å ²	Кількість водневих атомів	Молекулярна маса	Кількість акцепторів водневого зв'язку (атоми O та N)	Кількість донорів водневого зв'язку (групи NH та OH)	Кількість зв'язків, що обертаються	Молекулярний б'єм, Å ³
1	Вітексин	0,52	181,04	31	432,38	10	7	3	355,20
2	Цимарин	1,42	131,76	39	548,67	9	3	5	508,10
3	Адонітоксин	0,14	162,98	39	550,64	10	5	4	498,96
4	Вернадигін	0,50	151,99	40	564,67	10	4	5	516,14
5	Строфантин	0,80	104,06	29	404,50	6	3	2	374,75
6	Строфідогенін	-0,35	124,29	29	406,48	7	4	2	366,56
7	Адоніверніт	-1,25	260,19	41	580,50	15	10	5	470,50
8	Фітостерин	8,74	20,23	31	428,75	1	1	6	472,75
9	Орієнтин	0,03	201,27	32	448,38	11	8	3	363,22
10	Ізоорієнтин	0,03	201,27	32	448,38	11	8	3	363,22

більше ніж 250 тис. біологічно активних речовин. Середня точність прогнозу, оцінена в процедурі крос-валідації, становить близько 95% [12].

Під час проведення оцінки відібрано активності перспективні у разі зовнішнього застосування з показником P_a більше ніж 0,7 (табл. 2).

Отже, у результаті проведеного віртуального скринінгу програмою PASS встановлено, що:

- вітексин, адоніверніт, орієнтин проявили високу здатність до поглинання вільних радикалів;
- вітексин, орієнтин, ізоорієнтин проявили здатність до кардіопротектування;
- вітексин, адоніверніт, орієнтин, ізоорієнтин проявили високу гепатопротекторну активність;
- цимарин, адонітоксин, вернадигін, строфантин, строфідогенін проявили високу кардіотонічну активність;
- ізоорієнтин, адоніверніт, вернадигін, адонітоксин, цимарин проявили високу хеміпрофілактичну здатність;
- фітостерин проявив високу активність як антагоніст холестерину;
- цимарин, адонітоксин проявили високу знеболюючу активність;
- цимарин, адонітоксин, вернадигін, адоніверніт проявили високу протипухлинну активність;

– фітостерин проявив високу антигіперхолестеринемічну активність.

Одержані результати досліджень за допомогою пакетних даних програм PASS (Prediction of Activity Spectra for Substances) та Molinspiration Cheminformatics server указують на доцільність подальшого дослідження біологічно активних речовин *Adonis vernalis* для створення на її основі нових лікарських засобів.

Висновки. Проведено віртуальний скринінг та отримано прогнози величин активності біологічно активних сполук *Adonis vernalis*.

Досліджувані біологічно активні речовини показали високу кардіопротекторну, гепатопротекторну, хеміпрофілактичну, кардіотонічну, протипухлинну та інші активності.

Розраховано набір молекулярних дескрипторів, у результаті виявлено сполуки строфантин та строфідогенін, які не мають жодних відхилень від «правил Ліпінського» та вимагають більш детальних досліджень.

Отримані результати досліджень вказують на доцільність подальшого фітохімічного та фармакологічного вивчення біологічно активних сполук *Adonis vernalis* із подальшою перспективою створення на їх основі нових безпечних лікарських засобів.

Результати прогнозу величин активності досліджуваних сполук

№ 1	Досліджувана сполука 2	P _n 3	Активність 4
1	Вітексин	0,950	Кардіопротектор
		0,948	Поглинач вільних радикалів
		0,920	Гепатопротектор
		0,869	Цитостатична
		0,866	Антиканцерогенний
		0,864	Хеміопрофілактичний
		0,852	Вазопротектор
		0,842	Радіопротектор
		0,826	Антигеморрагічний
		0,820	Антимутагенний
		0,815	Антиоксидант
		0,812	Лікування капілярної крихкості
		0,812	Лікування печінкових розладів
		0,798	Антигіперхолестеринемік
		0,781	Антидіабетичний
		0,753	Противірусний (герпес)
		0,740	Противірусний (грип)
		0,736	Агоніст апоптозу
		0,723	Лікування поліферативних захворювань
0,721	Протигрибковий		
0,718	Проносний		
2	Цимарин	0,968	Кардіотонічний
		0,922	Знеболюючий
		0,918	Протипухлинний
		0,910	Хеміопрофілактичний
		0,882	Лікування поліферативних захворювань
		0,815	Агоніст апоптозу
		0,785	Протипухлинна (рак легенів)
		0,780	Протипухлинна (рак молочної залози)
0,742	Імунодепресант		
3	Адонітоксин	0,959	Хемопротектор
		0,937	Кардіотонічний
		0,918	Протипухлинна
		0,902	Знеболюючий
		0,900	Дихальний аналептик
		0,878	Лікування поліферативних захворювань
		0,844	Аналептик
		0,839	Протипухлинна (рак легенів)
		0,833	Агоніст апоптозу
		0,798	Протипухлинна (рак молочної залози)
		0,742	Лікування деменції
		0,730	Протипухлинний (колоректальний рак)
0,726	Протипухлинний (рак товстої кишки)		
0,702	Протигрибковий		
4	Вернадигін	0,973	Кардіотонічний
		0,919	Протипухлинна
		0,918	Хемопротектор
		0,860	Лікування поліферативних захворювань
		0,839	Знеболюючий
		0,800	Протипухлинна (рак легенів)
		0,795	Протипухлинна (рак молочної залози)
		0,787	Агоніст апоптозу
0,715	Імунодепресант		
5	Строфантин	0,960	Кардіотонічний
		0,824	Знеболюючий
		0,818	Протипухлинна
		0,775	Протипухлинна (рак молочної залози)
		0,754	Протипухлинна (рак легенів)
		0,746	Агоніст апоптозу

1	2	3	4
6	Строфідогенін	0,956	Кардіотонічний
		0,810	Протипухлинний
		0,795	Агоніст апоптозу
		0,769	Протипухлинна (рак молочної залози)
		0,752	Протипухлинна (рак легенів)
7	Адоніверніт	0,981	Поглинач вільних радикалів
		0,973	Гепатопротектор
		0,956	Хемопротектор
		0,938	Антиканцерогенний
		0,890	Кардіопротектор
		0,886	Лікування поліферативних захворювань
		0,887	Цитостатика
		0,875	Антигіперхолестеринемік
		0,872	Вазопротектор
		0,851	Протипухлинна
		0,847	Антипротозойний (Leishmania)
		0,844	Антиоксидант
		0,819	Радіопротектор
		0,802	Протигрибковий
		0,801	Лікування поліферативних захворювань
		0,790	Лікування печінкових розладів
		0,777	Антидіабетичний
		0,774	Противірусний (герпес)
		0,742	Підсолонджувач
8	Фітостерин	0,977	Антигіперхолестеринемік
		0,957	Анагоніст холестерину
		0,933	Гіполінемічний
		0,881	Знеболюючий
		0,858	Лікування аденоматозного поліпозу
		0,852	Хемопротектор
		0,849	Дихальний аналептик
		0,815	Гепатопротектор
		0,804	Лікування поліферативних захворювань
		0,796	Протицеземний
		0,782	Антигіперліпопротеїнемічний
		0,762	Антиспушний
		0,762	Імунодепресант
		0,758	Дерматологічний
		0,717	Лікування кісткових захворювань
0,708	Лікування розладів простати		
0,704	Антиостеопоротичний		
9	Орієнтин	0,955	Поглинач вільних радикалів
		0,952	Кардіопротектор
		0,927	Гепатопротектор
		0,884	Вазопротектор
		0,881	Хемопротектор
		0,875	Цитостатика
		0,872	Антиканцерогенний
		0,842	Радіопротектор
		0,841	Протипухлинний
		0,835	Антимутагенний
		0,832	Антигеморрагічний
		0,826	Антиоксидант
		0,824	Лікування капілярної крихкості
		0,826	Антиоксидант
		0,812	Лікування печінкових розладів
		0,791	Антигіперхолестеринемік
		0,772	Антидіабетичний
		0,760	Агоніст апоптозу
		0,749	Противірусний (герпес)
		0,745	Противірусний (грип)
		0,731	Лікування поліферативних захворювань
		0,719	Проносний
		0,714	Протигрибковий
		0,709	Гемостатичний

1	2	3	4
10	Ізоорієнтин	0,963	Кардіопротектор
		0,913	Гепатопротектор
		0,903	Хемопротектор
		0,890	Цитостатика
		0,877	Вазопротектор
		0,871	Поглинач вільних радикалів
		0,863	Антиканцерогенний
		0,835	Радіопротектор
		0,821	Антигеморрагічний
		0,815	Антиоксидант
		0,813	Антимутагенний
		0,811	Лікування капілярних крихкості
		0,804	Протипухлинний
		0,801	Антидіабетичний
		0,781	Проносний
		0,758	Лікування печінкових розладів
		0,731	Агоніст апоптозу
		0,725	Противірусний (герпес)
0,709	Противірусний (грип)		
0,705	Антипротозойний (Leishmania)		

Список літератури:

- Деякі патогенетичні механізми ефективності застосування кардіоліну у хворих на ІХС із супутньою патологією ЦД / В.В. Вівсяник та ін. *Young*. 2017. № 43.3. URL: <http://molodyvcheny.in.ua/files/journal/2017/3/18.pdf> (дата звернення: 24.03.2019).
- Вінзар О.М., Романюк В.В. Популяційні особливості *Adonis vernalis* у Прут-Дністровському межиріччі чернівецької області. Організаційний комітет конференції. 2018, 35. (дата звернення: 23.03.2019).
- Гальчинська О.К., Вишневіська О.В. Фармакологія : електронний підручник. URL: [http://192.162.132.48:555/elektr%20pidr/veterynarnamed/Ел-Пос_ФАРМАКОЛОГІЯ%20\(1\)/ЕлПос_ФАРМАКОЛОГІЯ/4/4.htm#e41](http://192.162.132.48:555/elektr%20pidr/veterynarnamed/Ел-Пос_ФАРМАКОЛОГІЯ%20(1)/ЕлПос_ФАРМАКОЛОГІЯ/4/4.htm#e41) (дата звернення: 24.03.2019).
- Горицвіт весняний. *Вікіпедія: вільна енциклопедія*. URL: https://uk.wiki-pedia.org/wiki/Горицвіт_весняний (дата звернення: 25.03.2019).
- Жовтецеві (Ranunculaceae). *Вікіпедія: вільна енциклопедія*. URL: <https://uk.wikipedia.org/wiki/жовтецеві> (дата звернення: 25.03.2019).
- Бактерицидні властивості етанольних екстрактів рослин на мікроорганізми роду *Staphylococcus* / В.В. Зажарський та ін. 2018. URL: <https://dspace.dsau.dp.ua/jspui/handle/123456789/441> (дата звернення: 25.03.2019).
- Колб Ю.І., Конечна Р.Т., Новіков В.П. Прогнозування біологічної активності та drug-like сполук родини ranunculaceae як пошук нових ефективних діючих речовин. *Вчені записки*. URL: http://www.tech.vernadskyjournal.in.ua/journals/2018/6_2018/part_2/6-2_2018.pdf#page=78 (дата звернення: 22.03.2019).
- Мірзоєва Т.В. Особливості вітчизняного ринку лікарських рослин в умовах сьогодення. *Інноваційна економіка*. 2013. № 6. URL: <https://pharmj.org.ua/in-dex.php/journal/article/download/48/45/> (дата звернення: 24.03.2019).
- Парубок М.І., Мамчур Т.В., Свистун О.В. Вирощування *Adonis vernalis* в культурі та його охорона. Організаційний комітет конференції. 2018. 1:153. (дата звернення: 23.03.2019).
- Ярмолюк С. Чи існує в Україні раціональний дизайн – новітня технологія розробки ліків? *Український науковий портал*. 2012. URL: <http://labprice.ua/statti/chi-isnuye-v-ukrayini-ratsionalniy-dizayn-novitnya-tehno-logiya-rozrobki-likiv/> (дата звернення: 20.03.2019).
- Molinspiration Cheminformatics. URL: <http://www.molinspiration.com/cgibin/pr-o-perties>.
- PASS (Prediction of Activity Spectra for Substances). URL: <http://www.way2drug.com/PASSOnline/info.php>.

ИСПОЛЬЗОВАНИЕ МЕТОДОВ *IN SILICO* В ИССЛЕДОВАНИЯХ *ADONIS VERNALIS*

Растения – это ценный источник биологически активных веществ, однако еще недостаточно изученный. Начальным этапом изучения и поиска биологически активных веществ является использование методов in silico. В статье проанализированы и исследованы отдельные биологически активные вещества, входящие в состав Adonis vernalis. С помощью пакетов программ PASS и Molinspiration получены данные о прогнозируемой биологической активности биологически активных веществ Adonis vernalis, а также определены возможные побочные эффекты. Установлено, что Adonis vernalis является перспективным растением для дальнейших исследований.

Ключевые слова: *Ranunculaceae, Adonis vernalis, биологически активные вещества, лекарственноподобные характеристики, параметры Липинского, in silico, компьютерный скрининг, PASS, Molinspiration.*

IN SILICO METHODS IN RESEARCH OF ADONIS VERNALIS

Plants are a valuable source of biologically active substances however; currently, they are not sufficiently studied. The initial stage of the study and search for biologically active substances is the use of in silico methods. The article analyzes and investigates certain biologically active substances that are part of Adonis vernalis. Using the programs packages "PASS" and "Molinspiration" the data on the predicted biological activity of biologically active substances of Adonis vernalis have been obtained, as well as possible side effects have been identified. It has been established that Adonis vernalis is a promising plant for further research.

Key words: *Ranunculaceae, Adonis vernalis, biologically active substances, drugs-like characteristics, Lipinsky parameters, in silico, computer screening, PASS, Molinspiration.*