

УДК 615.038; 615.244;
615.322

ТАРАСЕНКО Г. В., ГЕТЬМАН Я. О.

Київський національний університет технологій та дизайну

**ПРОГНОЗУВАННЯ ГЕПАТОПРОТЕКТОРНИХ
ВЛАСТИВОСТЕЙ БІОЛОГІЧНО АКТИВНИХ СПОЛУК,
ЩО МІСТЯТЬСЯ У GLYCYRRHIZAE RADICES ЗА
ДОПОМОГОЮ СИСТЕМИ PASS**

Мета. Провести комп'ютерне прогнозування ймовірної біологічної активності сполук різних хімічних класів, що містяться у лікарській рослинній сировині корені солодки на основі структурних формул, та встановити, які з них надають екстракту солодкового кореня гепатопротекторні властивості.

Методика. Комп'ютерне прогнозування ймовірної біологічної активності сполук здійснювалось за допомогою системи PASS із використанням інформації з бази даних PubChem.

Результати. В результаті прогнозування активності сполук встановлено їх ймовірні активність та токсикологічну дію, а також визначено, які саме сполуки можуть мати гепатопротекторну активність. Проведено комп'ютерний аналіз активності груп речовин, що містяться у лікарській рослинній сировині корені солодки.

Наукова новизна. Встановлено можливість розширення раніше відомого спектру фармакологічної дії екстракту з коренів солодки. Визначено сполуки, які можуть надавати екстракту солодкового кореня гепатопротекторні властивості.

Практична значимість. У результаті прогнозування ймовірної біологічної активності сполук, що містяться у лікарській рослинній сировині корені солодки встановлено, що саме гліциризинова кислота значною мірою визначає гепатопротекторні властивості екстракту солодкового кореня.

Ключові слова: гліциризинова кислота, корінь солодки, гепатопротекторна активність, комп'ютерне прогнозування, система PASS.

Вступ. На даний час на українському фармацевтичному ринку екстракт солодкового кореня використовується переважно у вигляді сиропу, що застосовується при кашлі та застудних захворюваннях як засіб, що полегшує відходження мокротиння [1-2]. Корінь солодки має багатий склад – містить тритерпенові сапоніни (до 23%), серед яких найбільш цінними для сучасних досліджень є гліциризин і кислота гліциризинова, кумарини (умбеліферон, герніарин), флавоноїди (серед яких ліквіритин, рамноліквіритин, ізокверцитрин, рутин, сапонаретин, уралозид, астрагалін та інші), вуглеводи (глюкоза, сахароза, мальтоза, фруктоза), ефірні олії, жирні кислоти (олеїнова і пальмітинова), кислота аскорбінова, пектинові речовини. Однією із основних речовин, які надають кореню солодки лікувальну дію, є гліциризинова кислота [3]. Науково доведено, що відхаркувальна дія препаратів з *Glycyrrhizae radices* пов'язана із наявністю у її складі: гліциризину (який посилює секреторну функцію слизових оболонок дихальних шляхів), флавонових сполук (які мають спазмолітичну дію) та гліциризинової кислоти, яка має протизапальний ефект і утворюється внаслідок гідролізу гліциризину [4]. Але дані сполуки як окремо, так і у комплексному складі разом з іншими речовинами, що містяться у сировині кореня солодки здатні проявляти широкий спектр інших властивостей, більшість з яких зараз вивчаються або є недостатньо вивченими.

Однією із таких властивостей є гепатопротекторна дія екстракту кореня солодки, спричинена високим вмістом гліциризинової кислоти. У Японії гліциризинова кислота вже близько 30 років успішно застосовується для лікування цирозів печінки та її уражень при

гепатитах В і С [5-6], також дослідженнями доведена її ефективність у лікуванні гепатоцелюлярної карциноми [7].

У наш час в умовах погіршення екологічної ситуації довкілля, швидкого темпу життя з одночасним нераціональним харчуванням та обмеженістю рухової активності питання різноманітних захворювань печінки набуває особливої гостроти. Тому існує постійна необхідність створення нових та вдосконалення існуючих гепатопротекторних препаратів. Одним із нових перспективних гепатопротекторних препаратів цілком може стати лікарський засіб на основі екстракту солодкового кореня.

Постановка завдання. Враховуючи той факт, що корені солодки містять значну кількість біологічно активних речовин різноманітних хімічних класів (тритерпенові сапоніни, флавонові глікозиди, ізофлаваноїди, гідроксикумарини, вуглеводи, ефірні олії, жирні кислоти, пектинові речовини), доцільним є проведення дослідження властивостей даних речовин та визначення, які з них можуть надавати екстракту солодкового кореня гепатопротекторної дії. Цікавими для подальших досліджень є біологічно активні сполуки класів тритерпенових сапонінів, флавонових глікозидів, ізофлаваноїдів та гідроксикумаринів.

Для прогнозування ймовірної біологічної активності сполук даних класів використано комп'ютерну програму PASS (Prediction of Activity Spectra for Substances) та інформацію щодо структурних формул із загально відомої бази даних PubChem. Прогнозування активності сполук за допомогою системи PASS засновано на використанні опису хімічної структури та універсального математичного алгоритму встановлення залежностей «структура-активність». Основа програми – концепція спектру біологічної активності, що є сукупністю властивих для кожної окремої сполуки фармакологічних ефектів, визначених механізмів дії, можливого токсичного впливу для надання оцінки «подібності» або «відмінності» щодо інших речовин.

Результати дослідження. Для дослідження були обрані такі сполуки: кислота гліциризинова, ліквіритин, ліквіритогенін, формонетин, глабрен, герніарин та умбеліферон. Гліциризин за матеріалами бази даних PubChem ототожнюється із кислотою гліциризиною, яка утворюється при його гідролізі. Вищеназвані сполуки було проаналізовано і визначено їхні найбільш ймовірні властивості, можливі токсикологічні властивості та наявність гепатопротекторної дії. Аналіз речовин здійснювався за величиною значень «Pa» та «Pi». «Pa» визначає ймовірну активність сполуки, «Pi» – ймовірну відсутність активності. Якщо значення $Pa > 0,71$ молекула, ймовірно, має передбачену активність. Дані щодо ймовірної біологічної активності сполук із значенням $Pa \geq 0,95$ та ймовірної гепатопротекторної дії кожної з досліджуваних речовин наведено у таблиці 1. За даними, наведеними у таблиці 1, можна зробити висновок, що у складі кореня солодки містяться різні за своєю прогнозованою дією речовини. Деякі подібні властивості мають дві пари речовин: ліквіритин та ліквіритогенін, герніарин та умбеліферон.

Таблиця 1.

Прогнозована біологічна активність сполук, що містяться у сировині солодки
 корені

Речовина	Властивості	Pa	Pi
1	2	3	4
Гліциризинова кислота	Гепатопротекторні	0,995	0,000
	Противухлинні	0,994	0,001
	Протиотрутні	0,993	0,001
	Інгібування вивільнення гістаміну	0,978	0,001
	Загоювальні	0,959	0,002
	Протизапальні	0,950	0,002
Ліквіритин	Агоніст цілісності мембран	0,976	0,002
	Інгібітор монофенол монооксигенази	0,972	0,001
	Гепатопротекторні	0,928	0,002
Ліквіритогенін	Агоніст цілісності мембран	0,955	0,003
	Гепатопротекторні	0,651	0,009
Формононетин	Інгібітор альдегід оксидази	0,971	0,002
	Гепатопротекторні	0,620	0,011
Глабрен	Інгібітор експресії HIF-1 α	0,960	0,003
	Гепатопротекторні	0,351	0,043
Герніарин	Субстрат CYP2C12	0,962	0,003
	Гепатопротекторні	0,532	0,018
Умбеліферон	Субстрат CYP2C12	0,976	0,002
	Гепатопротекторні	0,599	0,012

Найбільш широкий спектр прогнозованої активності має гліциризинова кислота, причому значення ймовірної активності високі (Pa більше 0,950), а ймовірної відсутності активності – низькі (Pi менше 0,002). Встановлено, що дана сполука з великою ймовірністю має гепатопротекторні властивості (Pa=0,995 та Pi=0,000). Також гепатопротекторні властивості може мати і ліквіритин, але в даній речовині значення ймовірної активності нижчі (Pa=0,928), а ймовірної відсутності активності – вищі (Pi=0,002). Інші досліджувані субстанції мають значно меншу ймовірність наявності гепатопротекторної дії (не вище 0,651). Тому можна зробити висновок, що саме гліциризинова кислота більшою мірою визначає гепатопротекторні властивості екстракту кореня солодки, а також є перспективною для подальших досліджень речовиною, адже має прогнозовану різнобічну дію з великою ймовірністю.

Дуже важливим фактором активності будь-якої сполуки є її можливі побічні ефекти, від незначної несприятливої дії до здатності викликати серйозне отруєння організму. Якщо користь від використання певної субстанції менша за несприятливі наслідки від її використання, застосування такої сполуки є нераціональним. Дані щодо ймовірних токсикологічних властивостей із значенням Pa \geq 0,8 для гліциризинової кислоти, ліквіритину, ліквіритогеніну, герніарину, умбіліферону, Pa \geq 0,71 для формононетину та Pa \geq 0,65 для глабрену наведені у таблиці 2. Така різниця у значеннях Pa обумовлена різною

прогнозованою активністю вищеназваних сполук, у деяких вона є невеликою та відрізняється від середніх показників.

Таблиця 2.

Прогнозовані побічні властивості сполук, що містяться у сировині солодки корені

Речовина	Побічна дія	Pa	Pi
1	2	3	4
Гліциризинова кислота	М'язова слабкість	0,996	0,001
	Слабкість	0,996	0,001
	Алергія	0,995	0,002
	Нефротоксичність	0,990	0,002
	Порушення координації	0,983	0,003
	Гематотоксичність	0,965	0,004
	Сонливість	0,948	0,005
	Порушення сну	0,895	0,012
	Гіпертонія	0,849	0,011
Ліквіритин	Алергія	0,934	0,005
	Діарея	0,869	0,015
	Сонливість	0,841	0,016
	Гіперглікемія	0,824	0,006
	Нефротоксичність	0,820	0,010
	Гематотоксичність	0,829	0,021
	Токсичність	0,817	0,025
	Порушення координації	0,816	0,022
Ліквіритогенін	Тремор	0,824	0,028
	Гематемезис	0,807	0,013
Формононетин	Гіпотермія	0,792	0,007
	Гіпокаліємія	0,759	0,002
Глабрен	Абстинентний синдром	0,657	0,031
Герніарин	Токсичність	0,802	0,017
Умбеліферон	Гематемезис	0,880	0,005
	Тремор	0,852	0,018
	Токсичність	0,835	0,011

Як можна побачити з таблиці 2, речовини, що містяться у корені солодки, мають досить різноманітні можливі побічні властивості з значною ймовірністю ($Pa \geq 0,8$). Більшість побічних явищ наведені у офіційних інструкціях до застосування екстракту солодкового кореня [8-9]: алергічні реакції, нефротоксичність, порушення водно-електролітного балансу при тривалому застосуванні і в окремих випадках підвищення артеріального тиску, виникнення міопатії. Зазвичай ці явища виникають у випадку тривалого неконтрольованого вживання екстракту кореня солодки та у випадку передозування.

Висновки. Проведено комп'ютерне прогнозування біологічної активності сполук, що містяться у сировині солодки корені за допомогою програми PASS. Встановлено, що гепатопротекторні властивості екстракту солодкового кореня більшою мірою визначає наявність гліциризинової кислоти, яка має широкий спектр різнобічної активності та є перспективною речовиною для подальших досліджень.

Література

1. Рухмакова О.А., Ярних Т.Г. Перспективи використання солодки голої як імуномодулюючого засобу у педіатрії / Актуальні питання фармацевтичної і медичної науки та практики. – 2014 – №1 (14) – С. 47-49.
2. Амосов А.С. Солодка – технология, препараты, применение в мировой практике: краткий обзор патентных источников / А.С. Амосов, В.И. Литвиненко / Фармаком. – 2003. – № 4. – С. 30-48.
3. Гетьман Я.О., Тарасенко Г.В. Розробка та обґрунтування складу гепатопротекторного препарату на основі гліциризинової кислоти/ Тези доповідей XVI Всеукраїнської наукової конференції молодих учених та студентів «Наукові розробки молоді на сучасному етапі» – 2017. – Т. 1. – С. 565-566.
4. Амосов А.С. Природные тритерпеновые соединения родов Glycyrrhiza L. и Meristotropis Fisch. et Mey. (обзор) / А.С. Амосов, В.И. Литвиненко / Фармаком. – 2002. – № 4. – С. 1-8.
5. Hidaka I., Hino K., Korenaga M. et al. (2007) Stronger Neo-Minophagen C, a glycyrrhizin-containing preparation, protects liver against carbon tetrachloride-induced oxidative stress in transgenic mice expressing the hepatitis C virus polyprotein. *Liver international: official journal of International Association for the study of the Liver*, Vol. 27(6): 845-853.
6. Korenaga M., Hidaka I., S.Nishina et al. (2011) A glycyrrhizin-containing preparation reduces hepatic steatosis induced by hepatitis C virus protein and iron in mice. *Liver international: official journal of International Association for the study of the Liver*, Vol. 31(4): 552-560.
7. Kuang P., Zhao W., Su W. et al (2013) 18 β -glycyrrhetic acid inhibits hepatocellular carcinoma development by reversing hepatic stellate cell-mediated immunosuppression in mice. *International Journal of Cancer* Vol. 132: 1831–1841
8. Інструкція до медичного застосування препарату солодки корені – Режим доступу: https://liktravy.ua/uploads/products/instructions/Інструкція_Солодка.pdf.
9. Інструкція до медичного застосування лікарського засобу солодки кореня сироп: – Режим доступу: <http://bcpp.com.ua/files/instructions/солodka%20укр.pdf>.

References

1. Rukhmakova O.A., Yarnykh T.H. (2014) Perspektivy vykorystannia solodky holoї yak imunomoduliuuchoho zasobu u pediatrii [Perspectives of using licorice as an immunostimulant in pediatrics]. *Aktualni pytannia farmatsevychnoi i medychnoi nauky ta praktyky*, 1, (14), 47-49 [in Ukrainian].
2. Amosov A.S. (2003) Solodka – tekhnologiya, preparaty, primenenie v mirovoy praktike: kratkiy obzor patentnykh istochnikov [Licorice - technology, preparations, application in world practice: a brief review of patent sources]. *Farmakom*, 4, 30-48 [in Russian].
3. Hetman Ia.O., Tarasenko H.V. (2017) Rozrobka ta obgruntuvannia skladu hepatoprotekturnoho preparatu na osnovi hlytsyryzynovoi kysloty [Development and substantiation of the composition of hepatoprotective drug based on glycyrrhizic acid]/ *Tezy dopovidei XVI Vseukrainskoi naukovoї konferentsii molodykh uchenykh ta studentiv «Naukovi rozrobky molodi na suchasnomu etapi»*, 1, 565-566 [in Ukrainian].
4. Amosov A.S. (2002) Prirodnye triterpenovye soedineniya rodov Glycyrrhiza L. i Meristotropis Fisch. et Mey. (obzor) [Natural triterpene compounds of the family Glycyrrhiza L. and Meristotropis Fisch. et Mey. (overview)]. *Farmakom*, 4, 1-8 [in Russian].
5. Hidaka I., Hino K., Korenaga M. et al. (2007) Stronger Neo-Minophagen C, a glycyrrhizin-containing preparation, protects liver against carbon tetrachloride-induced oxidative stress in transgenic mice expressing the hepatitis C virus polyprotein. *Liver international: official journal of International Association for the study of the Liver*, 27, (6), 845-853 [in English].
6. Korenaga M., Hidaka I., S.Nishina et al. (2011) A glycyrrhizin-containing preparation reduces hepatic steatosis induced by hepatitis C virus protein and iron in mice. *Liver international: official journal of International Association for the study of the Liver*, 31, (4), 552-560 [in English].
7. Kuang P., Zhao W., Su W. et al (2013) 18 β -glycyrrhetic acid inhibits hepatocellular carcinoma development by reversing hepatic stellate cell-mediated immunosuppression in mice. *International Journal of Cancer*, 132, 1831-1841 [in English].
8. Instruksiiia do medychnoho zastosuvannia preparatu solodky koreni [Instruction for medical use of the drug licorice root], URL: https://liktravy.ua/uploads/products/instructions/Instruksiiia_Solodka.pdf [in Ukrainian].
9. Instruksiiia do medychnoho zastosuvannia likarskoho zasobu solodky korenia syrop [Instruction for medical use of licorice root syrup], URL: <http://bcpp.com.ua/files/instructions/solodka%20ukr.pdf> [in Ukrainian].

ПРОГНОЗИРОВАНИЕ ГЕПАТОПРОТЕКТОРНЫХ СВОЙСТВ БИОЛОГИЧЕСКИ АКТИВНЫХ ВЕЩЕСТВ, КОТОРЫЕ СОДЕРЖАТСЯ В GLYCYRRHIZAE RADICES С ПОМОЩЬЮ СИСТЕМЫ PASS

ТАРАСЕНКО А. В., ГЕТЬМАН Я. О.

Киевский национальный университет технологий и дизайна

Цель. Провести компьютерное прогнозирование вероятной биологической активности соединений разных химических классов, которые содержатся в лекарственном растительном сырье корни солодки на основе структурных формул и установить, какие из них придают экстракту солодкового корня гепатопротекторные свойства.

Методика. Компьютерное прогнозирование вероятной биологической активности веществ осуществлялось с помощью системы PASS с использованием информации из базы данных PubChem.

Результаты. В результате прогнозирования активности соединений установлено их вероятные активность и токсическое действие, а также определено какие именно вещества могут иметь гепатопротекторную активность.

Научная новизна. Проведено компьютерный анализ активности групп веществ, которые содержатся в лекарственном растительном сырье корни солодки. Установлено возможность расширения ранее известного спектра фармакологического действия экстракта из корней солодки. Определено вещества, которые могут придавать гепатопротекторные свойства экстракту солодкового корня.

Практическая значимость. В результате прогнозирования вероятной биологической активности соединений, которые содержатся в растительном сырье корня солодки установлено, что именно глицирризиновая кислота в большей степени определяет гепатопротекторные свойства экстракта корня солодки.

Ключевые слова: глицирризиновая кислота, корень солодки, гепатопротекторная активность, компьютерное прогнозирование, система PASS.

PREDICTION OF HEPATOPROTECTIVE PROPERTIES OF BIOLOGICALLY ACTIVE SUBSTANCES WHICH CONTAINED IN GLYCYRRHIZAE RADICES BY PASS

TARASENKO H., HETMAN Y.

Kyiv National University of Technologies and Design

Purpose. Predict possible biological activity of substances of different chemical classes, which contained in licorice root and identify those compounds which have hepatoprotective activity.

Methodology. Prediction of possible biological activity of substances was carried out through program PASS and PubChem database.

Findings. As a result of prediction of activity of compounds possible properties of substances is established. Also defined compounds which have hepatoprotective properties.

Originality. Was conducted a computer analysis of activity of group of substances which contained in licorice root. The possibility of expanding the spectra of pharmacology properties of licorice root is established. Were defined compounds which can determine the properties of licorice root.

Practical value. As a result of prediction of possible biological activity of substances which contains in licorice root is established that precisely glycyrrhizic acid largely determines the hepatoprotective properties of the extract of licorice root.

Keywords: glycyrrhizic acid, licorice root, hepatoprotective activity, computer prediction, program PASS.