

УДК 615.017:615.37

ДОСЛІДЖЕННЯ СПЕКТРУ БІОЛОГІЧНОЇ АКТИВНОСТІ IN SILICO
СПОЛУК, ЩО МІСТЯТЬСЯ В ТРАВІ ДЕРЕВІЮ ЗВИЧАЙНОГО

Тарасенко Г.В., Антагулова Л.О.

Київський національний університет технологій та дизайну, м. Київ, Україна

Вступ. Останнім часом усе більшим попитом користуються препарати рослинного походження, які у багатьох випадках є вагомою альтернативою лікарським засобам хімічної природи. За даними Державного реєстру лікарських засобів станом на вересень 2017 р. зареєстровано 10382 готових лікарських засоби, з них: 32,5% – вітчизняного виробництва, а 67,5% – іноземного виробництва [1]. В сучасному арсеналі лікарських засобів препарати рослинного походження (фітопрепарати) складають близько 11%, а в деяких групах лікарські засоби, отримані з рослин, досягають 70%. Тому лікування фітопрепаратами посідає належне місце в клінічній практиці. Застосування лікарських рослин у медичній практиці обумовлено наявністю в їх складі біологічно активних речовин – діючих речовин, які при введенні в організм навіть у дуже малих кількостях викликають певний фізіологічний ефект. До найбільш важливих біологічно активних речовин рослин відносяться наступні: глікозиди, ферменти, вітаміни, ліпіди, органічні кислоти, кумарини, алкалоїди, смоли, ефірні масла та дубильні речовини [3].

Відомо, що фармакотерапевтичний ефект рослин обумовлений вмістом в них широкого спектру хімічно простих і достатньо складних сполук. Препарати рослинного походження мають меншу токсичність, проявляють більш високу біодоступність, краще переносяться організмом, дають менше побічних ефектів, ніж синтетичні аналоги, рідше викликають алергічні реакції. Крім того, перевагою лікарських рослинних препаратів є те, що при лікуванні хронічних захворювань вони при тривалому застосуванні переважно не викликають побічних дій. Проте, на відміну від більшості хіміотерапевтичних засобів, механізм лікувальної дії багатьох рослин, що застосовуються в медицині до теперішнього часу повністю не вивчений.

Перспективним джерелом для отримання фітопрепаратів може служити трава деревію звичайного (*Achillea Millefolium L.*), що відноситься до сімейства *Asteraceae* і яка містить широкий спектр біологічно активних речовин.

У народній медицині ця рослина відома з давніх часів. Вперше настоями деревію почали лікувати гнійні рани, екземи, псоріаз. Навіть друга назва рослини – ахалей – походить з Стародавньої Греції. Так в ті часи називали рослину в знак пам'яті Ахілла, який використовував його зілля для лікування ран. За часів Стародавнього Риму Гален ефективно використовував деревій для лікування кровотеч і гнійних ран. Деревію сік застосовували в XV ст. на Русі, як ранозагоювальний і кровоспинний засіб. У XVIII і XIX ст. препарати деревію вживали при дизентерії та різних кровотечах. Пізніше його кровоспинну дію було забуто, а в науковій медицині деревій використовували тільки як гіркоти, що поліпшували травлення і збуджували апетит. В даний час перелік рецептів і

препаратів на основі деревію досить широкий, що обумовлено великою кількістю лікувальних компонентів, що входять до його складу.

В емпіричній медицині її застосовують для лікування захворювань шлунково-кишкового тракту, гепатиту, астеничних станів, неврозів та психічних розладів, респіраторних інфекцій, грипу, вірусних інфекцій, бронхіальної астми і інших. На даний час практична медицина потребує розширення спектру адаптогенних та імуномодуючих лікарських засобах рослинного походження, що мають здатність пом'якшувати негативні дії на організм людини несприятливих екологічних, виробничих та інших чинників. Біологічно активні речовини, що містяться в деревію звичайному, індивідуально надають широкий спектр фармакологічної дії. Проте, у вітчизняній офіциналній медицині трава, квітки, і рідкий екстракт деревію звичайного застосовуються в основному лише як гемостатичні засоби [2].

Мета дослідження. Визначити ймовірний спектр біологічної активності сполук та можливих фармакологічних ефектів, що містяться в траві деревію звичайного з метою розширення спектру фармакологічної дії безпосередньо лікарської рослинної сировини та препаратів, до складу яких входять екстракти з трави деревію звичайного, шляхом проведення комп'ютерного прогнозу з використанням бази даних системи PASS з розрахунковими оцінками ймовірностей наявності (P_a) та відсутності кожного виду активності (P_i) в межах значень від 0 до 1.

Методи дослідження. Дослідження біологічної активності сполук, що містяться в лікарській сировині деревію звичайного трава, проводили з використанням веб-ресурсу PASS (Prediction of Activity Spectra for Substances) Online, що забезпечує прогнозування більш 4 тисяч видів біологічної активності з середньою точністю вище 95%, з метою прогнозування спектрів біологічної активності сполук за їх хімічними формулами. Прогноз проводили на основі аналізу взаємозв'язку «структура/активність» з застосуванням програми PASS Online, яка містить інформацію о структурі та біологічній активності більше 300 тисяч органічних сполук.

Основні результати. Відомо, що в деревію міститься до 0,8% ефірного масла, досить складного складу, до якого входять проазулен, α - і β -пінени, камфора, борнеол, туйон, цинеол, каріофілен тощо. У складі лікарської сировини виявлені алкалоїди (стахідрин і ахілеїн), амінокислоти, флавоноїди (лютеолін-7-глікозид, рутин), глікозиди (апигенін і лутеонін), сесквітерпени (ахілін, матрицин, матрикарин, ахалін, мелефін), дубильні речовини (а саме кумарин і танін) та гіркоти, органічні кислоти (оцтова, мурашина, ізовалеріанова) смоли, вітаміни А, С, К, холін і інулін, декілька мікроелементів. Кожен з компонентів має свою специфічну дію на організм. Наприклад, ахілеїн прискорює утворення кров'яних згустків, а вітамін К, додатково сприяє синтезу факторів згортання крові, що посилює прояв кровоспинного ефекту. Смоли і дубильні речовини проявляють антибактеріальні властивості, а вітамін А сприяє регенерації епітелію шкіри і слизових оболонок, покращує зір.

Проведеними дослідженнями на основі хімічної будови досліджуваних сполук та аналізу результатів системи PASS з застосуванням баз даних ChemSpider та PubChem виявлено можливі ефекти біологічної активності сесквітерпенових лактонів: матрицину, матрикарину, ахіліну та мілефіну, що містяться в траві деревію звичайного.

Було встановлено, що всі наведені сполуки можуть виявляти протипухлинні (Antineoplastic) властивості з біологічною активністю $P_a - 0,81; 0,87; 0,83$ та $0,93$ відповідно, причому відсутність активності $P_i = 0,01$ для перших трьох сполук однакова, а для мілефіну $P_i = 0$. Також виявлено для досліджуваних сполук можливість проявляти цитостатичні (Cytostatic) властивості ($P_a - 0,83; 0,92; 0,81$ та $0,92$ відповідно, причому відсутність активності $P_i - 0,01; 0; 0,01$ та 0 відповідно). Останніми дослідженнями встановлено, що механізм протипухлинної дії ряду сесквітерпенових лактонів полягає в здатності ними інгібувати фермент фарнезил-протеїнтрансферазу, яка відповідає за утворення злоякісних пухлин.

Для матрицину та ахіліну встановлено також ймовірну вирогідність виявляти активність як серцево-судинного стимулятора (Cardiovascular analeptic): $P_a - 0,86$ та $0,94$ відповідно, причому відсутність активності P_i для цих сполук дорівнює 0 .

Основною серцево-судинних патологій є атеросклероз. Найбільш ефективним підходом до розв'язання проблеми його профілактики та лікування є застосування лікарських препаратів, які здані нормалізувати ліпідний обмін та знижувати рівень холестерину.

Останніми дослідженнями *in vitro* механізмів гіполіпідемічного ефекту сесквітерпенового γ -лактону ахіліну на культурі клітин гепатоми шурів встановлено, що можливим механізмом гіполіпідемічної дії ахіліну може бути обумовлено збільшенням транспорту і окиснення довголанцюгових жирних кислот в мітохондріях, про що свідчить підвищення експресії гену карнітин-пальмітоїлтрансферази *Cpt2*. Зниження рівня холестеролу може бути пов'язано з підвищенням синтезом жовчних кислот з холестеролу внаслідок підвищеної експресії гена 7-альфа-гідроксилази *Cyp7a1*.

Висновки. Комп'ютерного аналіз фармакологічної активності біологічно активних речовин – матрицину, матрикарину, ахіліну та мілефіну, що входять до складу трави деревію звичайного показав, всі досліджувані сполуки можуть проявляти певну протипухлинну активність. Також виявлено, що матрицин та ахілін можуть проявляти гіполіпідермічну та кардіостимулюючу дії. На основі проведених досліджень встановлено, що склад біологічних активних речовин трави деревію звичайного дозволяє застосовувати її не лише як кровоспинний засіб при легневих, кишкових, гемороїдальних, носових, маткових (при запальних процесах, фіброміомах та ін.) кровотечах та засіб, який покращує діяльність шлунково-кишкового тракту, але і як протипухлинний препарат при лікуванні злоякісних новоутворень та гіполіпідермічний засіб в профілактиці та лікуванні атеросклерозу.

Список літератури

1. Державний реєстр лікарських засобів України / Державний експертний центр Міністерства охорони здоров'я України. 2017. [Електронний ресурс]. – Режим доступу: <http://www.drlz.com.ua/>.
2. Сурнина Н.Т. Изучение химического состава и биологической активности густого экстракта и шрота травы тысячелистника обыкновенного / Н.Т. Сурнина: Автореф. дис. канд. фарм. наук. – Курск, - 2002. - 42 с. – Режим доступу: <http://www.dissercat.com/content/izuchenie-khimicheskogo-sostava-i-biologicheskoi-aktivnosti-gustogo-ekstrakta-i-shrota-travy#ixzz4tj3xs04u/>.
3. Ященко К. С. Фітотерапія – від сировини до готового продукту / К. С. Ященко, Г. В. Тарасенко // Тези доповідей XV Всеукраїнської наукової конференції молодих учених та студентів "Наукові розробки молоді на сучасному етапі". Т. 1 : Секція "Нові наукомісткі технології виробництва матеріалів, виробів широкого вжитку та спеціального призначення" : 28-29 квітня 2016 р. — К. : КНУТД, 2016. — С. 386. — Режим доступу: <http://er.knutd.edu.ua/handle/123456789/4677/>.