

**КОМПЬЮТЕРНЫЙ АНАЛИЗ ФАРМОКИНЕТИКИ И СХОДСТВА С ЛЕКАРСТВАМИ
ОСНОВНЫХ КОМПОНЕНТОВ ЭФИРНОГО МАСЛА *HUMULUS LUPULUS****И.С. Черней, аспирант**Научный руководитель – В.Т. Чещевик, к.б.н., доцент**Полесский государственный университет*

Эфирное масло является источником различных групп биологически активных соединений обладающих фармакологическим эффектом [1]. В среднем количество компонентов в эфирном масле довольно сильно варьируется (от 10 до 170 компонентов), в связи с чем не представляется возможным проанализировать их для определения эффективности в качестве лекарственного препарата. Разработка лекарств занимает значительный период времени и в ходе трудоемких процессов открытий, синтеза и тестирования новых компонентов происходит их оценка по разным параметрам. Так, молекулы должны проявлять высокую биологическую активность при низкой токсичности, также важны показатели их доступа и концентрации для терапевтической мишени в организме. Традиционный способ рассмотрения фармакинетики состоит в том, чтобы выделить определённые параметры (поглощение, распределение, метаболизм и выделение). Для того чтобы облегчить и значительно удешевить поиск потенциальных лекарственных компонентов появились методы тестирования *in silico*, в частности для поиска компонента (лиганда) используют скрининг на основе ЯМР, фармакофорный анализ, виртуальный скрининг, тотальный докинг, методы хемо- и биоинформатики [2].

Основываясь на результатах ранних работ, были определены основные компоненты эфирного масла хмеля: мирцен содержание которого варьируется в пределах $32.88 \pm 3.85\%$, гумулен ($20.11 \pm 5.17\%$), кариофиллен ($7.61 \pm 1.05\%$), β -фарнезен ($9.78 \pm 0.92\%$), также часто встречаемым компонентами являются γ -кадинен ($1.8 \pm 0.27\%$), δ -кадинен ($1.65 \pm 0.01\%$), кариофиллен оксид ($3.45 \pm 0.19\%$), β -пинен ($0.845 \pm 0.23\%$) [3]. Данные компоненты были использованы для метода виртуального скрининга с использованием бесплатного веб - инструмента SwissADME [4].

Учитывалось шесть физико-химических свойств молекулы: липофильность, размер, полярность, растворимость, гибкость, также рассматривались и другие критерии.

Липофильность является одной из ключевых характеристик биологически активных веществ, зная её можно успешно предсказывать кинетику и динамику поведения вещества в организме, способность попадать в клетки через фосфолипидные мембранные барьеры, поэтому важно определить логарифм коэффициента распределения незаряженных форм субстрата, обозначающийся как $\log P$ [5]. Наличие растворимости молекулы значительно облегчает многие виды деятельности по разработке лекарств, в первую очередь простоту обращения и составления рецептуры [6]. По этим критериям был проведен анализ и данные представлены в таблице 1.

Из данных таблицы 1 следует, что почти все молекулы являются липофильными, за исключением фарнезена, он незначительно отклоняется от оптимального диапазона. Также все молекулы являются растворимыми, но при этом не обладают необходимой полярностью. Размер же таких молекул как мирцен и бета-пинен не достигает нужного предела. Несмотря на эти показатели, важными являются также и другие.

При оценке фармакинетики одним из критериев является коэффициент проницаемости кожи ($\log K_p$), чем более отрицательное значение логарифма, тем менее проникающей через кожу является молекула. Также необходимы знания о взаимодействии молекул с цитохромами P450, а именно с пятью основными изоформами (CYP1A2, CYP2C19, CYP2C9, CYP2D6, CYP3A4).

Таблица 1. – Физико-химические свойства основным молекул эфирного масла хмеля обыкновенного

Название компонента	Липофильность XLOGP3 (от -0,7 до +5)	Размер (150-500 г\моль)	Полярность (TPSA 20-130 Å ²)	Растворимость (log S не выше 6)
В-пинен	4,16	136,23	0	-3,31
Мирцен	4,17	136,23	0	-3,05
Кариофиллен	4,38	204,35	0	-3,87
Фарнезен	6,12	204,35	0	-4,57
Дельта-кадинен	3,8	204,35	0	-3,43
Гамма-кадинен	4,31	204,35	0	-3,76
Гумулен	4,55	204,35	0	-3,97

Ингибирование этих изоферментов приводит к токсическим и нежелательным побочным эффектам [7]. Параметр “синтетическая доступность (СД)” является основным при выборе наиболее перспективных виртуальных молекул, которые будут синтезированы и подвергнуты биологическим анализам. Оценка данного параметра варьируется от 1 (очень легкая доступность) до 10 (очень сложная доступность) [4]. В таблице 2 отображены молекулы в соответствии с данными критериями.

Таблица 2. – Фармокинетика основных компонентов эфирного масла хмеля обыкновенного

Название компонента	log Kp (cm/s)	Ингибитор CYP1A2	Ингибитор CYP2C19	Ингибитор CYP2C9	Ингибитор CYP2D6	Ингибитор CYP3A4	СД
Гумулен	-4,32	нет	нет	да	нет	нет	3,66
В-пинен	-4,18	нет	нет	да	нет	нет	3,73
Мирцен	-4,17	нет	нет	нет	нет	нет	2,85
Кариофиллен	-4,44	нет	да	да	нет	нет	4,51
Фарнезен	-3,2	да	нет	да	нет	нет	3,72
Дельта-кадинен	-4,85	нет	да	да	нет	нет	4,14
Гамма-кадинен	-4,49	нет	да	да	нет	нет	4,35

Данные таблицы свидетельствуют о том, что лучшим коэффициентом проницаемости кожи (log Kp), из выбранных компонентов, является фарнезен, хуже всего проницаемость у изомеров кадинена. Ни один из выбранных компонентов не является ингибитором CYP2D6 и CYP3A4, при этом только мирцен не ингибирует ни одну изоформу цитохрома P450. Также основываясь на показателе синтетической доступности (СД) мирцен является наиболее перспективной виртуальной молекулой. Остальные компоненты могут потенциально быть ингибиторами одной или нескольких изоформ цитохрома P450.

Данная статья представлена с целью ознакомления работы с бесплатным веб-ресурсом SwissADME, а также для накопления необходимых знаний при работе с эфирными маслами, содержащими в своем составе данные компоненты.

Список использованных источников

1. Исследование компонентного состава эфирных масел тимьяна ползучего и душицы обыкновенной, произрастающих в самарской области / В.А. Куркин [и др.] // Медицинский вестник Башкортостана / Башкортостан, 2018. Том.13. №2. С. 44-47.

2. Головки Ю.С. Современные методы поиска новых лекарственных средств // Ю.С. Головки, О.А. Ивашкевич, А.С. Головки // Вестник БГУ. 2021. №1. Сер.2 С. 7-15.

3. Влияние эфирных масел *Artemisia absinthium* и *Humulus lupulus* на динамику митохондриального мембранного потенциала клеток *S. cerevisiae* / И. С. Семитко [и др.] // Сборник научных трудов, М., ФГБНУ ВИЛАР, 2021. С.465-473. DOI: 10.52101/9785870191003_2021_465

4. Daina, A. SwissADME: a free web tool to evaluate pharmacokinetics, drug-likeness and medicinal chemistry friendliness of small molecules // A. Daina, O. Michielin, V. Zoete, // Sci Rep №7. 2017. DOI: <https://doi.org/10.1038/srep42717>

5. Tetko I. V. Large-Scale Evaluation of log P Predictors: Local Corrections May Compensate Insufficient Accuracy and Need of Experimentally Testing Every Other Compound // Tetko I. V. [et al.] // Chemistry & biodiversity. 2009. Т. 6. №. 11. P. 1837–1844

6. Ritchie, T. J. Increasing small molecule drug developability in sub-optimal chemical space // Ritchie, T. J. [et al.] // Med. Chem. Commun. №4. 2013. P. 673-679.

7. Di, L. The role of drug metabolizing enzymes in clearance // L.Di // Expert Opin. Drug Metab. Toxicol. №10. 2014. P. 379–393