

Міністерство освіти і науки України
Харківський національний університет імені В.Н.Каразіна

Факультет радіофізики, біомедичної електроніки та комп'ютерних систем

"До захисту"

Зав. кафедри молекулярної
і медичної біофізики
к.ф.- м.н., доц.

_____ В.П. Берест
" ____ " _____ 20__ р.

ДИПЛОМНА РОБОТА МАГІСТРА

"ПРОГНОЗУВАННЯ ФІЗИКО-ХІМІЧНИХ ТА ФАРМАКОКІНЕТИЧНИХ
ВЛАСТИВОСТЕЙ БІОЛОГІЧНО АКТИВНИХ КОМПОНЕНТІВ ХМЕЛЮ ЗА
ДОПОМОГОЮ КОМП'ЮТЕРНОГО МОДЕЛЮВАННЯ"

Виконав студент групи РБ-61,
спеціальність: 105 Прикладна
фізика та наноматеріали

_____ П.В. Лахтін

Науковий керівник
к. б. н, доцент

_____ О. Ю. Боріков

РЕФЕРАТ

Лахтін П.В. Прогнозування фізико-хімічних та фармакокінетичних властивостей біологічно активних компонентів хмелю за допомогою комп'ютерного моделювання. Дипломна робота. Харківський національний університет імені В. Н. Каразіна, 2023. 84 с., 8 рисунків., 25 таблиць, 95 джерел.

Ключові слова: екстракт хмелю, гіркі кислоти, пренілові флавоноїди, флавоноли, катехіни, мультифідолі, фенольні кислоти, стильбени, фармакокінетика, токсичність, прогнозування *in silico*.

Об'єкт дослідження: Структура та фізико-хімічні властивості органічних компонентів з екстракту хмелю *Humulus lupulus L.*

Предмет дослідження: Кластерний аналіз за «відбитками пальців», класифікаційний та кількісний аналіз залежності структура-біологічні властивості продуктів вторинного метаболізму з екстракту хмелю.

Мета роботи: Прогнозування фізико-хімічних, фармакокінетичних та токсикологічних властивостей окремих компонентів з екстракту хмелю за допомогою набору відомих алгоритмів хемо- та біоінформатики, реалізованих за допомогою методу машинного навчання на web-платформах: «SwissAdme», «admetSAR» та «ADMElab».

Результати дослідження: В роботі було проаналізовано 30 індивідуальних хімічних сполук з екстракту хмелю, які відносяться до 8 різних класів органічних речовин. Для кожної сполуки було розраховано ряд макроскопічних дескрипторів, які використовували для аналізу відповідності характеристик окремої сполуки набору емпіричних правил «druglikeness», які дозволяють якісно оцінити перспективність використання хімічної речовини, як потенційного лікарського засобу. За допомогою web-платформ «admetSAR» та «ADMElab» для кожної сполуки були прогнозовані основні фармакокінетичні характеристики, такі як абсорбція, розподіл, метаболізм, та екскреція. Також для кожної сполуки було застосовано моделі прогнозування загальної гострої та тканинспецифічної токсичності

ABSTRACT

Lakhtin P.V. Prediction of physicochemical and pharmacokinetic properties of biologically active components of hops by means of computer modeling Diploma thesis. V. N. Karazin Kharkiv National University, 2023. 84 pp., 8 figures, 25 tables, 95 sources.

Key words: hop extract, bitter acids, prenyl flavonoids, flavonols, catechins, multifidols, phenolic acids, stilbenes, pharmacokinetics, toxicity, in silico prediction.

Research object: Structure and physicochemical properties of organic components from *Humulus lupulus* L. hop extract.

Research subject: Cluster analysis by "fingerprints", classification and quantitative analysis of structure-biological properties dependence of products of secondary metabolism from hop extract.

The purpose of the work: Prediction of physicochemical, pharmacokinetic and toxicological properties of individual components from hop extract using a set of well-known chemo- and bioinformatics algorithms, implemented using the machine learning method on the web platforms: "SwissAdme", "admetSAR " and "ADMElab".

Research results: The work analyzed 30 individual chemical compounds from hop extract, which belong to 8 different classes of organic substances. For each compound, a number of macroscopic descriptors were calculated, which were used to analyze the compliance of the characteristics of an individual compound with a set of empirical "druglikeness" rules, which allow a qualitative assessment of the prospects of using a chemical substance as a potential medicinal product. Using the web-platforms "admetSAR" and "ADMElab" the main pharmacokinetic characteristics, such as absorption, distribution, metabolism, and excretion, were predicted for each compound. Also, prediction models of general acute and tissue-specific toxicity were applied for each compound.

ЗМІСТ

ВСТУП	5
1. ПРОДУКТИ ВТОРИННОГО МЕТАБОЛІЗМУ ХМЕЛЮ (HUMULUS LUPULUS L.).....	6
1.1 Біологічна активність гірких кислот та їх похідних.....	8
1.2 Біологічна активність пренілових флавоноїдів.....	10
1.3 Біологічна активність катехинів	15
1.4 Біологічна активність флавонолів.....	16
1.5 Біологічна активність мультифідолів.....	17
1.6 Біологічна активність фенольних кислот.....	18
1.7 Біологічна активність стильбенів.....	21
2. МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ.....	22
3.РЕЗУЛЬТАТИ ТА ОБГОВОРЕННЯ	36
ВИСНОВКИ.....	72
ПЕРЕЛІК ПОСИЛАНЬ.....	73

ВСТУП

Протягом останніх десятиліть науковий світ зосередився на вивченні біологічних ефектів рослин, які використовуються в народній/традиційній медицині. Такий інтерес здається виправданим, оскільки майже всі описані ефекти лікарських рослин також були продемонстровані в кількох дослідженнях *in vitro* і навіть *in vivo*. Тому доцільно продовжувати дослідження в цій галузі, оскільки отримані знання є основою для розробки нових харчових добавок для профілактики захворювань або навіть для розробки нових ліків, особливо для найпоширеніших загрозливих захворювань нашого часу, таких як серцево-судинні розлади, діабет, хвороба Альцгеймера і навіть рак [1]

Представлена робота зосереджується на численних оздоровчих ефектах хмелю, що включає антиоксидантний, заспокійливий та протизапальний потенціал, від протипухлинних властивостей до естрогенної активності. Таким чином хміль слід використовувати для профілактики та навіть лікування кількох поширених захворювань такі як серцево-судинні розлади та різні види раку. Нові ідеї для майбутніх досліджень хмелю нарешті встановлені: обчислювальні дослідження хімічної реакційної здатності сполук хмелю, нанокапсуляція та синергічні ефекти, котрі призводять до більш високої біодоступності біологічно активних речовин, а також використання відходів біомаси хмелю з пивоварень для виробництва продуктів з високою доданою вартістю відповідно до концепції біопереробки.

Хміль (*Humulus lupulus* L.) постійно використовувався протягом століть або навіть тисячоліття переважно як інгредієнт пива, хоча деякі його лікувальні властивості також були відомі. Сьогодні його седативний ефект є найбільш відомим, деякі харчові добавки на його основі вже існують для лікування розладів сну [2]. Кілька досліджень *in vitro* та *in vivo* також показують, що певні сполуки хмелю можуть стати новими протираковими агентами, оскільки вони мають значні та різноманітні корисні біологічні ефекти. Тому вкрай важливо продовжувати дослідження потенціалу хмелю та його складових як нових терапевтичних або протипухлинних засобів.

1. ПРОДУКТИ ВТОРИННОГО МЕТАБОЛІЗМУ ХМЕЛЮ (HUMULUS LUPULUS L.)

Довгий час вважалося що, хміль має лише заспокійливі і протимікробні властивості [3]. Більш детальні дослідження показали, що екстракт хмелю або його складові і мають ряд інших біологічних властивостей, таких як сильна антиоксидантна дія, естрогенна активність, протизапальна дія та кілька антиканцерогенних властивостей, таких як індукція апоптозу, антиметастатичні, антипроліферативні, антиінвазивні або антиангіогенні ефекти [4, 5]. Вище перелічені особливості рослин хмелю, як правило, приписують біологічно активним сполукам, що належать до групи вторинних метаболітів рослин. Їхня основна роль – захистити рослину від хижаків, паразитів, екстремальних погодних умов та інших загроз [6]. Більшу частину нашого раціону складають рослини та продукти їх переробки. Тому дослідження та використання рослин зі значною цілющою здатністю повинно залишатися головним пріоритетом наукових досліджень. Дана концепція має численні переваги, сполуки з рослин можна легко вводити (додавати) до раціону, так як вони мають низький вплив або навіть позбавлені шкідливих побічних ефектів. Крім того, важливі синергетичні ефекти можуть значуще посилити їх дію або дію існуючих лікарських препаратів [6, 7]. Крім того, такі рослини та продукти на їх основі, включаючи екстракти, можна використовувати для профілактики, зупинки прогресування та лікування різноманітних поширених захворювань. Нарешті, вторинні рослинні метаболіти мають властивості та специфічні реакції в залежності від середовища [7]. Отже, така сама сполука може мати антиоксидантний і проліферативний ефект у здорових живих клітинах і прооксидантний ефект у канцерогенних клітинах, що викликає індукцію апоптозу [7]. У центрі наукової уваги знаходяться шишки жіночої рослини хмелю, які використовуються для виробництва пива завдяки гіркому смаку, аромату та антимікробним властивостям [8]. Шишки хмелю містять кілька функціональних груп сполук, вторинні метаболіти можна

розділити на три основні класи: гіркі кислоти та їх похідні, поліфеноли та компоненти ефірних олій [8]. α -кислоти досить ретельно вивчені, оскільки вони утворюють більшу частину гірких речовин. Однак деякі дослідження показали, що β -кислоти виявляють ще більшу антимікробну активність порівняно з α -кислотами [9]. Подібно до інших рослин, шишки хмелю також містять дуже різноманітну групу сполук, які називаються поліфеноли. Окрім поліфенолів, присутніх у більшості рослин, шишки хмелю також містять пренілові флавоноїди та мультифідольні глюкозиди, які майже виключно містяться в хмелі, принаймні в значній кількості. Було показано, що представники пренілфлавоноїдного класу виявляють кілька корисних біологічних активностей і тому можуть бути використані як нові ліки для терапії та профілактика деяких захворювань, включаючи онкологію [10]. Інші поліфеноли, присутні в хмелі також вже досліджувався, оскільки вони містяться в більшості рослин. Отже, їх біологічні особливості відомі, а певні поліфеноли вже знаходяться на останніх стадіях клінічного дослідження як протипухлинні засоби [11, 12]. Не в останню чергу варто згадати властивості компонентів ефірної олії хмелю як потенційних природних цілющих речовин. На відміну від поліфенолів, основних складових хмелю, ефірні олії - добре відомі речовини, присутні в більшості рослинних ефірних олій. Завдяки високому вмісту біологічно активних сполук біологічна дія хмелю в першу чергу стосується зрілих жіночих шишок хмелю (квітка) та їх екстрактів. Гіркі кислоти і ксантохумол також виявлені в чоловічих суцвіттях: їх концентрації подібні до тих, які виявляються під час раннього жіночого цвітіння. Наявність гірких кислот і халконів також було підтверджено в листі хмелю повного циклу зрощення, навіть якщо їх рівень був загалом нижчим, ніж у шишках хмелю, і залежав від сорту хмелю [13]. Листя хмелю також містять леткі сполуки, але в значно меншій кількості, ніж шишки хмелю (< 0,05%). Речовини, що містяться в хмелі, прийнято називати смолами. Відповідно до їх (не)розчинності в гексані загальноприйнятим є поділ на м'які та тверді смоли; м'які смоли, розчинні в гексані. М'які смоли, виявлені в жовтому порошок, що виділяється лупуліновими залозами, в основному є лупуліновими кислотами,

хімічно ди- або трипренільованими похідними флороглюцину та його гомологами [14, 15].

1.1 Біологічна активність гірких кислот та їх похідних

Через їх гіркий смак у літературі прийнятий термін «гіркі кислоти». Серед м'яких хмелевих гірких кислот прийнято поділ на дві категорії. α -кислоти (альфа-лупулові кислоти або хумулони) та їх гомологи представляють першу категорію та більшу частину м'яких смол, тоді як незначну частину представляють β -кислоти (бета-лупулові кислоти) з гомологами під назвою лупулони [16] (Рис 1.1)

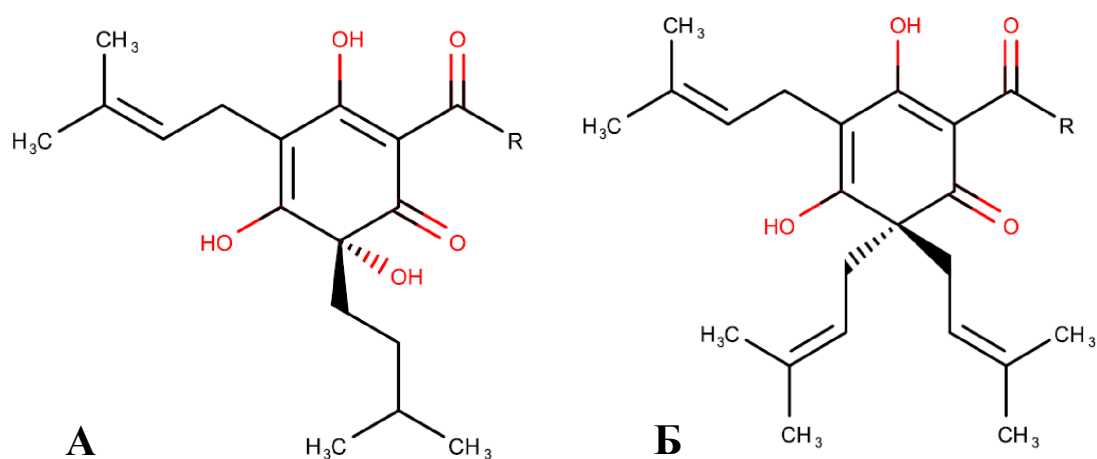


Рисунок 1.1 Загальна структура α -кислот (А) та β -кислот (Б)

Найважливішими представниками α -кислот є хумулон (35–70% від загальної кількості α -кислот), кохумулон (20–65% від загальної кількості α -кислот) і адхумулон (10–15% від загальної кількості α -кислот). Оскільки їх хімічні структури дуже схожі, назви та кількості типових β -кислот аналогічні; лупулон (30–55% загальної кількості β -кислот), колупулон і адлупулон. Інші другорядні представники гірких кислот включають постхумулон/постлупулон, прехумулон/прелупулон і адпрехумулон. Кількості обох типів кислот і їх гомологів можуть сильно відрізнятися, в залежності від сорту хмелю, клімату та умов культивування [17]. Вміст α -кислот у різних сортах хмелю також визначає

вміст ксантохумолу – основного поліфенолу хмелю. Під впливом високих температур (100–130 °C) і рН (8–10), як у випадку кип'ятіння хмелю під час процесу пивоваріння, альфа-кислоти ізомеризуються в ізо- α -кислоти [18].

Курасава з колегами [19] встановили, що сушені екстракти хмелю при пероральному введенні збільшують об'єм шлункового соку, не впливаючи на його кислотність. На основі цих експериментів Занолі та Заватті [20] припустили, що гіркота (смак) хмелю є вирішальним фактором у індукції шлункової секреції через головну фазу. Пізніше Уокер та його співробітники [21] підтвердили, що гіркі кислоти, що складаються з α -, β - та ізо- α -кислот, є потенційними ключовими компонентами, що сприяють секреції шлункової кислоти та регуляції експресії гена *CHRM3*. Гіркий смак, який сприяє травленню, не є єдиною властивістю, яку можна віднести до гірких кислот. Седативні ефекти хмелю були відомі протягом століть; проте нещодавно Шиллер і співавт. [22] встановили, що основним компонентом хмелю, який надає седативну дію, є α -кислоти. Тим не менш, вони чітко стверджують, що внесок інших фракцій, таких як β -кислоти та ефірні олії, також є значним.

Сильна антимікробна активність β -кислот в основному пов'язана з їх гідрофобною природою, що сприяє взаємодії з мембранами клітин мікроорганізмів [23]. З іншого боку, припускають, що іонофорні властивості ізо- α -кислот є основним механізмом їх антимікробної дії [18].

Окрім протимікробної та заспокійливої дії, більшість сполук хмелю має ряд інших терапевтичних значущих властивостей, що зміцнюють здоров'я, таких як антиоксидантна [24], протизапальна дія [25] та різних протипухлинних ефектів. Chen і Lin [25] запропонували, що основний механізм хіміопрофілактичної дії гіркої кислоти хмелю являє собою індукцію апоптозу. Багато подальших досліджень підтвердили, що гіркі кислоти запускають апоптоз, але повний механізм цієї дії ще потрібно розкрити. Однак це так відомо, що апоптоз індукується обома шляхами: внутрішнім мітохондріальним і зовнішнім [26]. Гіркі кислоти впливають на внутрішні шляхи регуляції апоптозу, змінюючи активність білків родини Bcl-2, а також впливають на рецептор-опосередковані шляхи,

посилюючи експресію p38, який активує p53 та TRAIL (Fas і FasL) рецептори [25].

На додаток до апоптоз асоційованих ефектів, гіркі кислоти також здатні інгібувати хімічно індуковане прогресування пухлини *in vivo* [27] та ангиогенез. Показано, що β -кислоти навіть більш активні, ніж α -кислоти, в інгібуванні розвитку пухлин [28] та зменшенні проліферації [27] і росту пухлиногенних клітин.

Нарешті, кілька досліджень *in vivo* [29, 30, 31] продемонстрували, що хумулон, похідні α -кислот такі як ізо- α -кислоти або ро-ізо- α -кислоти і навіть гексагідро- β -кислоти пригнічують різноманітні набряки тварин, тим самим зменшуючи запалення. Ця терапевтична активність, ймовірно, пов'язана з їх впливом на різні прозапальні компоненти, такі як ЦОГ, ІКК (NF- κ B) і N-кінцева кіназа Jun, що було продемонстровано у випадку з хумулоном [30].

1.2 Біологічна активність пренілових флавоноїдів

Одну з найважливіших ролей у захисті рослин від усіх видів зовнішніх загроз відіграють речовини, які відносяться до групи поліфенолів. Багато поліфенолів у великій кількості міститься в різноманітних рослинах, однак клас пренілфлавоноїдів, певною мірою (кількісно), присутній лише в хмелі. Крім того, в хмелі також можна знайти групу метаболічних продуктів вже описаних гірких кислот названих мультифідолглюкозидами. Лупулінові залози виділяють суміш пренільованих, геранільованих, окислених та/або циклізованих халконів поряд з гіркими кислотами та леткими маслами.

Оскільки поліфеноли являють собою вторинні метаболіти, їх можна знайти у всіх частинах рослин. Однак було доведено, що етанольний екстракт шишок хмелю має в 10 разів більший вміст фенольних речовин, ніж листя хмелю [32]. Імовірно, це може бути причиною того, що листя хмелю мають меншу антиоксидантну активність та були позбавлені значної антимікробної активності. Більше того, автори також описали, що фенольні профілі двох частин рослини хмелю значно відрізнялися. Було запропоновано що детальна ідентифікація

фенольних профілів є важливою перед використанням листя хмелю у якості антиоксидантів [32].

Пренілфлавоноїди представляють клас флавоноїдів з принаймі одним пренільним або гераніловим замісником у кільці [33]. Встановлено, що пренільний замісник істотно змінює біологічну активність відповідних флавоноїдів, ймовірно, завдяки підвищеній ліпофільності, яка покращує спорідненість до біологічних мембран [33].

Ксантохумол, який становить понад 1% висушених шишок хмелю, особливо цікавий і залишається темою дослідження для інших предметних областей. Вважається, що десметилксантохумол є попередником для більшості пренілових флавоноїдів в хмелі. Разом з гіркими кислотами вміст десметилксантохумолу і ксантохумолу (XN) підвищується під час формування шишки, що підкреслює їх важливість для рослини хмелю. Крім того, у хмелі міститься кілька інших дуже важливих пренілфлавоноїдів, такі як найпотужніші фітоестрогени 8-пренілнарингенін і 6-пренілнарингенін або ізомер ксантохумола—ізоксантохумол (Рис 2.2).

Кілька досліджень *in vitro* та *in vivo* на гризунах [34, 35], показали, що навіть якщо пренілювання збільшує поглинання вихідних флавоноїдів у травному тракті, посилене накопичення в тканинах призводить до зменшення біодоступності. Дослідження на гризунах [34, 35] показали, що нарингенін накопичується в м'язовій тканині, а кверцетин - у печінці. У разі тривалого використання (як добавки) цей факт вимагає додаткової уваги для уникнення шкідливих наслідків біоаккумуляції в нецільових тканинах, так як детоксикація пренілфлавоноїдів з крові проходить набагато повільніше, ніж їх непренільованих аналогів. Клінічне дослідження пероральної біодоступності пренілфлавоноїдів хмелю показала, що навіть незважаючи на те, що 6-PN значно менш біодоступний, ніж 8-PN, він однаково ефективний у збільшенні життєздатності мононуклеарних клітин периферичної крові [36].

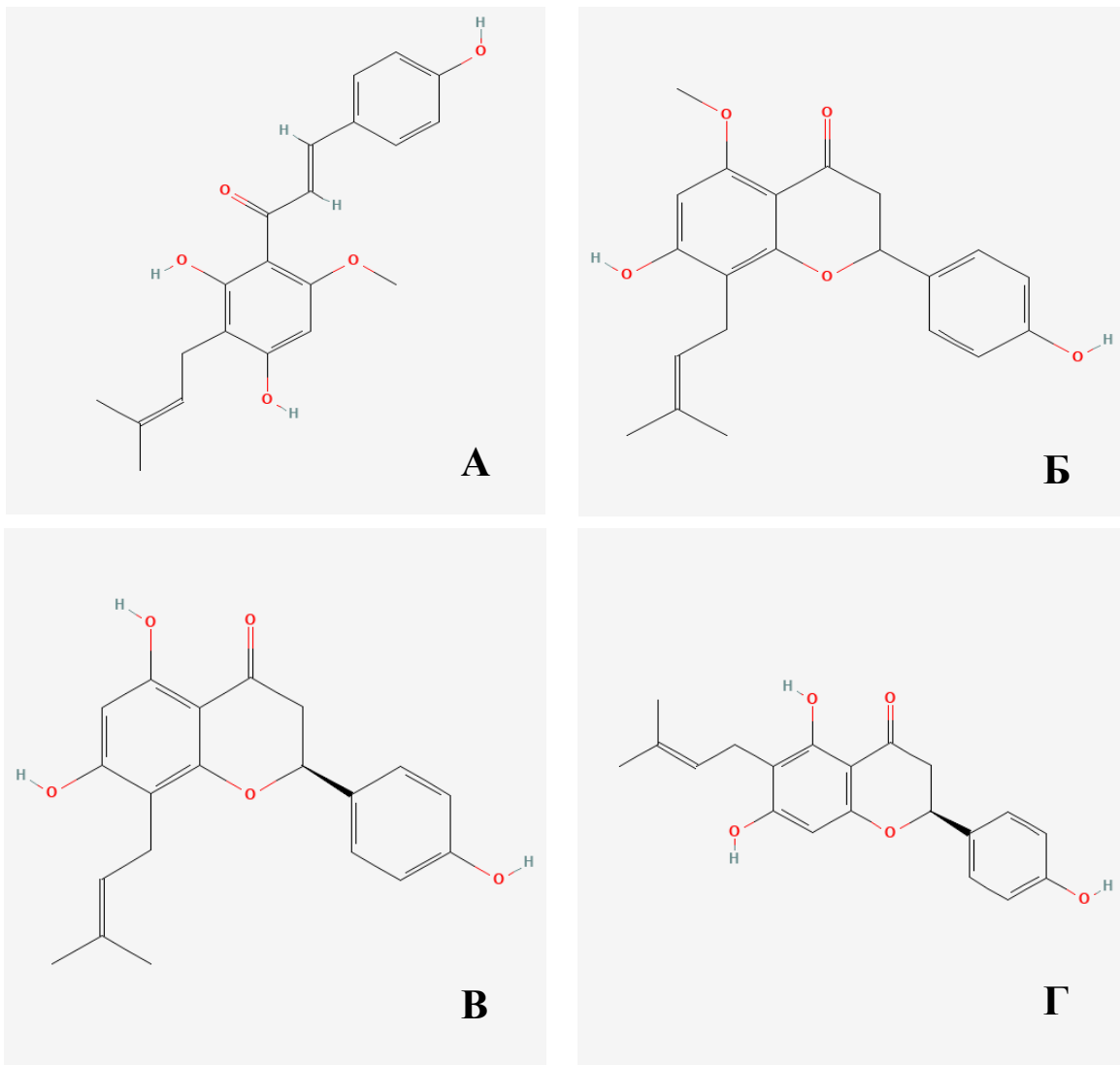


Рисунок 1.2 Пренілфлавоноїди з екстракту хмелю: ксантохумол (А),
ізоксантохумол (Б), 8-пренілнарінгенін (В), 6-пренілнарінгенін (Г)

Численні дослідження виявили великий потенціал ксантохумолу як нового протипухлинного засобу. Крім того ксантохумол володіє значними антимікробними властивостями: з п'яти сполук, виділених із хмелю, його було визнано найбільш ефективним проти патогенних грибів і навіть проти малярії та ВІЛ-1 вірусної інфекції [5]. Крім того, ми не повинні забувати, що ксантохумол діє схожим чином та має схожу нейро-фармакологічну активність, як і гіркі кислоти, що призводить до седативного ефекту. Gerhäuser та співавтори [37] припустили, що хіміопротективні властивості ксантохумолу походять від його здатності інгібувати метаболічну активацію певних проканцерогенів цитохромами P450, таких як бензо[а]пірен (BaP) і 2-аміно-3-метил-3H-імідазо[4,5-f]хінолін (IQ).

Проте Плазар [33] показав, що в зрізах печінки щурів *in vivo* ксантохумол не пригнічує метаболічну активацію, але захищає лише від генотоксичності IQ і BaP, частково навіть від реактивних форм кисню (АФК) і відповідного окисного пошкодження ДНК. Деякі дослідження також підтримують гіпотезу, що індукція детоксикаційних ферментів є ще одним хіміопротекторним механізмом ксантохумолу.

Крім хіміопротекторної, седативної та протимікробної активності ксантохумол також проявляє протизапальні властивості. Принаймні частина цієї дії походить від його здатності впливати на активність ІКК через інгібування TNF-індукованої активації ІКК або через пригнічення ядерної транслокації NF-κB шляхом прямої взаємодії із залишками цистеїну ІКК [38].

Кілька досліджень *in vitro* показали, що ксантохумол може індукувати апоптоз шляхом зниження регуляції Bcl-2 або активації каспазного каскаду і навіть може пригнічувати ріст кількох типів раку, наприклад яєчників, рак молочної залози, товстої кишки, простати, печінки, легенів і раку крові [39]. Другий запропонований механізмом апоптозу, який запускається ксантохумолом, є індукція АФК [40]. Наукове підґрунтя цього ефекту лише нещодавно виявили Чжан та його колеги [41], які виявили, що ксантохумол пригнічує мітохондріальне окисне фосфорилування, що, як наслідок, викликає утворення АФК і тому індукує апоптоз ракових клітин. Крім того, найвідоміший пренілфлавоноїд бере участь у інгібуванні ангіогенезу та метастазування, оскільки було показано, що інгібує мікрокапіляри формування трубок клітин НМЕС-1 [42]. Доведено, що ксантохумол не тільки ефективний проти раку, а також проти остеоартриту [43], діабету [44] та ендометріозу [45].

Загалом, різні дослідження повідомляли про антиоксидантну, антимікробну, седативну, протизапальну, хіміопротекторну дію ксантохумолу та ряд інших ефектів. Кілька механізмів цих ефектів вже запропоновано; проте ще досить багато ще потрібно виявити за допомогою досліджень *in vivo* та клінічних випробувань. Незважаючи на те, що було виявлено, що ізомер ксантохумолу — ізоксантохумол — менш активний, ніж ксантохумол, у дослідженнях

антиканцерогенних властивостей, було показано, що він є більш антимуtagenним і антиангіогенним і навіть виявляє обмежену естрогенну активність [46]. Метаболізм ксантохумолу не завершується ізоксантогумолом, перетворення кишковою мікрофлорою або цитохромом P450 дає один із найпотужніших фітоестрогенів — 8-пренілнарінгенін (8-PN), здатний зв'язуватися з α - та β -рецепторами естрогену [5]. Rad [47] показав, що навіть у високих дозах (750 мг) 8-PN добре переноситься, має швидку абсорбцію та гарну стабільність.

Клінічні випробування підтверджують, що 8-PN є перспективним новим терапевтичним засобом для лікування симптомів менопаузи та постменопаузи [4]. Незважаючи на те, що стандартизований екстракт хмелю, що містить 0,42% 8-PN, не стимулював ріст індукованого метилнітрозосечовиною раку молочної залози та проліферативних явищ у нормальній молочній залозі щурів Вістар, залишаються деякі питання безпеки щодо потенційних несприятливих ефектів, пов'язаних із тривалим прийомом препарату [48]. Однак, на відміну від гормонозамісної терапії прийомом поліфенолів хмелю є більш безпечним та ефективнішим лікуванням для жінок у менопаузі та постменопаузі [49]. Було показано, що регулярне споживання поліфенолів зменшує вазомоторні симптоми та остеопороз, а також полегшує інші поширені симптоми менопаузи [50].

Подібно до ізоксантогумолу, 8-пренілнарінгенін демонструє кілька антиканцерогенних властивостей, таких як сильний антиангіогенний ефект і пригнічення виживання та проліферації клітин, що реагують на естрогени, шляхом втручання в РІЗК-залежний шлях [111]. Показано, що 8-пренілнарінгенін є кращим інгібітором метаболічної активації IQ [28], таким чином підтверджуючи гіпотезу Плазара про те, що продукти метаболізму ксантохумолу більше сприяють його хіміопрофілактиці, ніж сам ксантохумол. І ксантохумол, і 8-PN також виявилися сильними інгібіторами активації NF- κ B у мікрогліальних клітинних лініях, таким чином володіючи здатністю модулювати імунні відповіді в нервовій системі [28]. Delmulle та його співробітники [51] виявили, що пренілфлавоноїди хмелю (ксантонумол, ізоксантохумол, 8-пренілнарінгенін і 6-пренілнарінгенін) індукують неапоптичну, незалежну від каспаз форму загибелі

клітин. Формою загибелі клітин є аутофагія через підвищене утворення вакуолей, однак для ХН цього не спостерігалось. Загалом, доведено, що всі пренілфлавоноїди, отримані з хмелю, включаючи десметилксантохумол, викликають загибель клітин [5]. Як і ксантохумол, десметилксантохумол також пригнічував ріст клітин лейкемії [52], а 6-пренілнарінгенін демонстрував значний протигрибковий і антибактеріальний ефект [53].

1.3 Біологічна активність катехінів

За вмістом у шишках хмелю клас, який слідує безпосередньо за пренілфлавоноїдами, - це катехіни, а також їхні полімери проантоціанідини та конденсовані таніни [5]. Найбільш поширеним у шишках хмелю є флаванол (+)-катехін — третя за поширеністю з окремих сполук [5]. Цей флаванол міститься переважно в ягодах і листі глоду і став однією з діючих речовин рослинних препаратів для зміцнення серцево-судинної функції, що володіють як антиоксидантними, так і судинорозширювальними властивостями [5]. Іншими поширеними флаванолами є (-)-епікатехін і (+)-галокатехін [28] (Рис. 1.3)

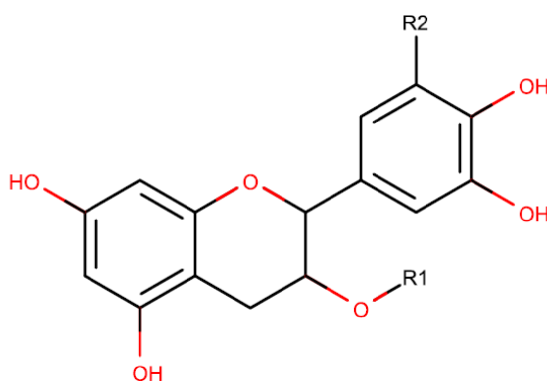


Рисунок 1.3 Загальна структура катехінів

Перераховані катехіни також є важливими компонентами чаю, особливо зеленого, тому дослідження в основному повідомляють про властивості катехінів чаю. У клітинах пухлини передміхурової та молочної залози людини катехін та епікатехін виявляють антиоксидантну та протизапальну дію, а також пригнічують теломеразу [54]. Разом з різними іншими поліфенолами вони залежно від часу та

дози зменшують проліферацію клітин раку молочної залози та простати; здатні взаємодіяти з рецепторами естрогенів і андрогенів навіть на наномолярних рівнях і зменшувати продукцію кількості видів NO [55]. Епікатехін, разом з іншими катехінами чаю, пригнічує ріст різних типів ракових клітин, в клітинах PC12 також має нейропротекторну дію, крім того, він діє як засіб проти старіння. З іншого боку, катехін значно (70%) пригнічує утворення кишкової пухлини та пригнічує ГАК, відповідно зменшуючи рухливість і зниження метастазування [55].

1.4 Біологічна активність флавонолів

Флавоноли - ще один клас флавоноїдів, типовими представниками якого є кверцетин і кемпферол. Обидві сполуки можна знайти в різних фруктах і овочах, не тільки в хмелі. У літературі кверцетин і кемпферол називають одними з найпотужніших антиоксидантів [5, 28] (Рисунок 1.4).

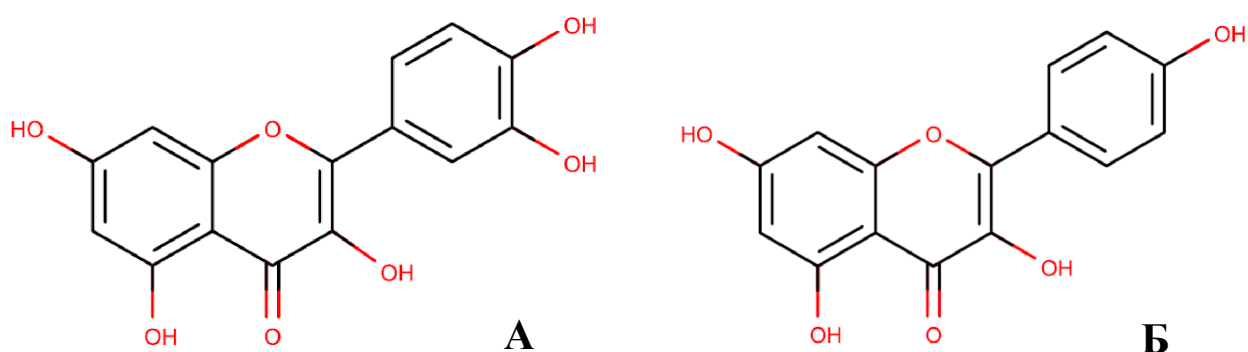


Рисунок 1.4 Структура флавонолів кверцетину (А) та кемпферолу (Б)

Рослини, в тому числі хміль, містять флавоноли переважно у вигляді глікозидів [56]. Їх біодоступність залежить від глікозидної частини. У випадку з кверцетином, глюкозиди є найбільш біодоступною формою (навіть більше, ніж аглікан). На жаль, найменш біодоступна форма кверцетину — рутин — являє собою найпоширенішу форму кверцетину в хмелі [56]. На щастя, існує декілька підходів для покращення біодоступності поліфенолів.

Дослідження *in vitro* і навіть *in vivo* показали, що кверцетин знижує виживання клітин і активацію проліферативних білків, а також індукує апоптоз і залежно від дози впливає на ріст клітин [57, 58]. Апоптоз може бути частково індукований через гіперацетилювання гістонів H3 і H4, про які повідомляється для клітини лейкемії людини та клітинні лінії раку легенів, а також частково шляхом модуляції експресії та активності Mcl-1, антиапоптотичного білка, що належить до родини Bcl-2 [59, 60]. Кверцетин також належить до поліфенолів, які можуть індукувати аутофагію шляхом зниження експресії HSP72 [59]. Крім того, кверцетин має здатність долати клітинну/ядерну мембрану і, як наслідок, здатний брати участь в епігенетичній регуляції, ймовірно, завдяки своїй ліпофільності. Зниження активності ЦОГ-2, блокуючи численні трансактиватори та передачу сигналів p300, нарешті дозволяє кверцетину приймати участь при протизапальних процесах [59].

Кверцетин не тільки здатний діяти сам по собі, але й додатково потенціює ефект встановлених хіміотерапевтичних препаратів, як це було показано, наприклад, у випадку флударабіну для лікування хронічного лімфолейкозу [60]. Кверцетин і кемпферол також вважаються хорошими хіміопрофілактичними засобами через їхню здатність активувати детоксикаційні ферменти II фази [28]. Однак ці припущення ще потребують підтвердження через дослідження *in vivo*. Кверцетин і кемпферол залежно від дози пригнічують ріст різних ракових клітин, що демонструють різну чутливість залежно від клітинної лінії [61]. Додатково водний і метанольний екстракти хмелю істотно пригнічують протеїнкіназу C і, отже, представляють собою потенційні придушувачі експресії онкогенів. Крім того, водні екстракти хмелю, що містять кверцетин і глюкозиди кемпферолу також показали здатність пригнічувати вивільнення гістаміну і, таким чином, розвиток алергічної реакції I типу [62]. Аналогічно кверцетину, кемпферол також виявив здатність індукувати гіперацетилювання гістонового комплексу H3 у клітинних лініях раку печінки та товстої кишки людини, таким чином знижуючи життєздатність онкоклітині швидкість їх проліферації. Нарешті, за допомогою молекулярного докінгу *in silico* та експериментів *in vitro* виявлено, що кемпферол є

пан-інгібітором людських деацетиліз гістонів HDAC I, II та IV класів, останнє означає, що він також може впливати на диференціювання та апоптоз клітин [59].

1.5 Біологічна активність мультифідолів

Назву мультифідол дали Косасі та його співробітники, оскільки вони знайшли сполуку 2-метил-бутирил-флороглюцинол в латексі чагарнику *Jatropha Multifida*, який використовується в народній медицині для лікування інфікованих ран, шкірних інфекцій і корости [63]. В спиртових екстрактах хмелю Бор і колеги [64] пізніше ідентифікували чотири ацилфлороглюцинол-глюкопіранозиди. Перший 1-(2-метилпропаноїл)флороглюцинол-глюкопіранозид був виявлений у хмелі раніше. Інші були мультифідолглюкозидами, 1-(3-метилбутирил) флороглюцинол і 5-(2-метилпропаноїл) флороглюцинол (Рисунок 1.5)

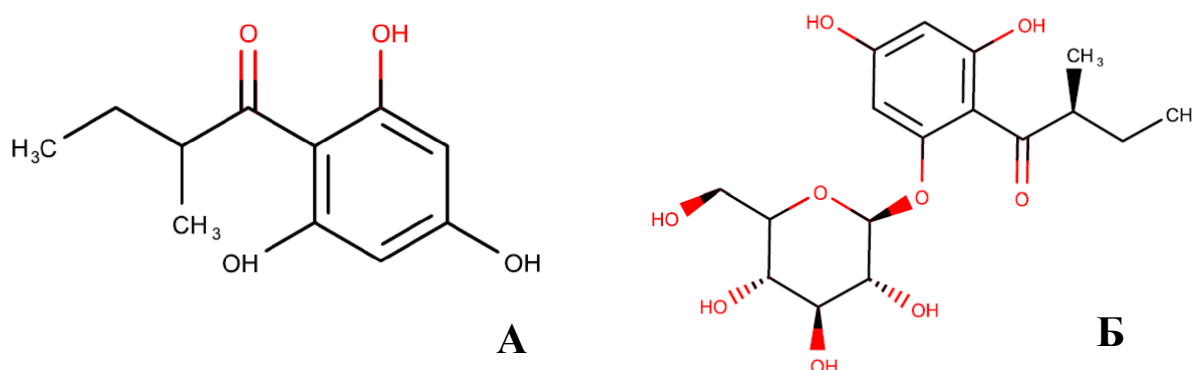


Рисунок 1.5 Структура мультифідола (А) та мультифідолглюкозиду (Б)

Відповідно до номенклатури хмелевих гірких кислот речовини отримали назви ко-, ад-, н- та ко-ізо-мультифідол глюкозидами. Виявлені флороглюциноли перевіряли на інгібіторну активність ЦОГ-1 і всі перелічені речовини виявляли відповідну протизапальну активність [64]. Їх потенціал, однак зменшується зі збільшенням довжини ацильного бічного ланцюга. Автори також відзначили, що ацильні бічні ланцюги ідентифікованих флороглюцинолів ідентичні ізо- α кислотам хмелю, отже, представляючи проміжні продукти в біосинтезі гірких

кислот хмелю [64]. Пізніше Аказава та його колеги [65] виділили нову похідну флороглюцинолу 5-депренілпулонол С, що серед деяких інших флороглюцинолів виявляє інгібуючий вплив на ранній індукційний антиген вірусу Епштейна-Барр (EBV-EA) та запалення, викликане 12-О-тетрадеканоїлфорбол-13-ацетатом (ТРА) у мишей. Похідні флороглюцинолу з хмелю, ймовірно, мають великий антиканцерогенний потенціал, так 2,4-біс(4-фторфенілацетил)флороглюцин індукує, залежну від концентрації, смерть клітин і демонструє антипроліфераційну дію в трьох типах клітин гліоми, але не в первинних астроцитах людини [66].

1.6 Біологічна активність фенольних кислот

Шишки хмелю також містять певну кількість ферулової кислоти, що відноситься до гідроксикоричних кислот з класу фенольних кислот (Рисунок 1.6).

Довгий час ферулової кислотою невикористовували як потенційно корисною речовиною. Її антиоксидантна активність дія подібна до інших поліфенолів, оскільки запобігає перекисному окисленню ліпідів, апоптотичній загибелі здорових клітин, і є ефективним і багатофункціональним поглиначем вільних радикалів. На відміну від багатьох поліфенолів, ферулова кислота у вільній формі дуже ефективно всмоктується, оскільки приблизно 50% прийнятої дози виділяється з сечею. Ферулова кислота потенційно може зменшувати токсичності деяких хімічних речовин, канцерогенних речовин, іонізуючого випромінювання та навіть може виступати сильним УФ-поглиначем.

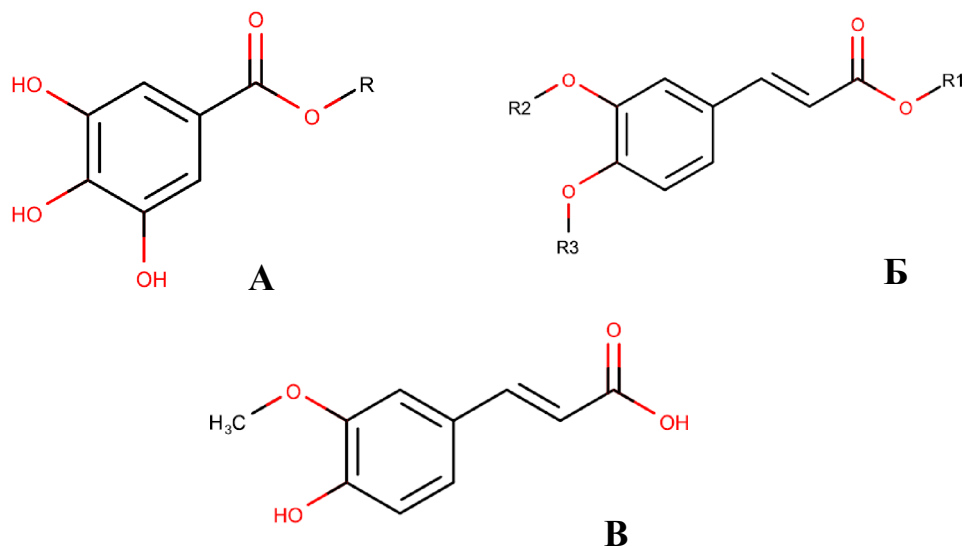


Рисунок 1.6 Загальна структура похідних гідроксибензойної кислоти (А), гідроксицінамінової кислоти (Б) та структура ферулової кислоти (В)

Взаємодія з кількома ферментами дозволяє ферулівій кислоті діяти як протизапальному, антиапоптотичному та антиканцерогеному засобу. Показано, що в ракових клітинах вона зменшує життєздатність клітин і формування колоній, в той самий час пригнічує клітинну міграцію та інвазію ракової тканини [67]. Тому Чжан і співавтори [68] запропонували ферулову кислоту для лікування раку молочної залози. Завдяки антидіабетичним, гепатопротекторним, кардіопротекторним та нейропротекторним властивостям, ферулову кислоту доцільно також використовувати для лікування інших захворювань, таких як діабет, хвороба Альцгеймера, кардіоміопатичні розлади та багато інших [68]. Порівняно з флавоноїдами, які є сильним протимікробним засобом, ферулова кислота виявляє меншу дію, однак вона має значну активність проти кількох грампозитивних бактерій, таких як *S. aureus*, *L. monocytogenes* і грамнегативних бактерій, включаючи *Pseudomonas aeruginosa* [28]. Нарешті не слід випускати з уваги важливі біологічні ефекти димеру ферулової кислоти-куркуміну, який широко використовується як консервант і жовтий барвник у харчових продуктах, ліках і косметиці [69].

1.7 Біологічна активність стилібенів (ресвератролу)

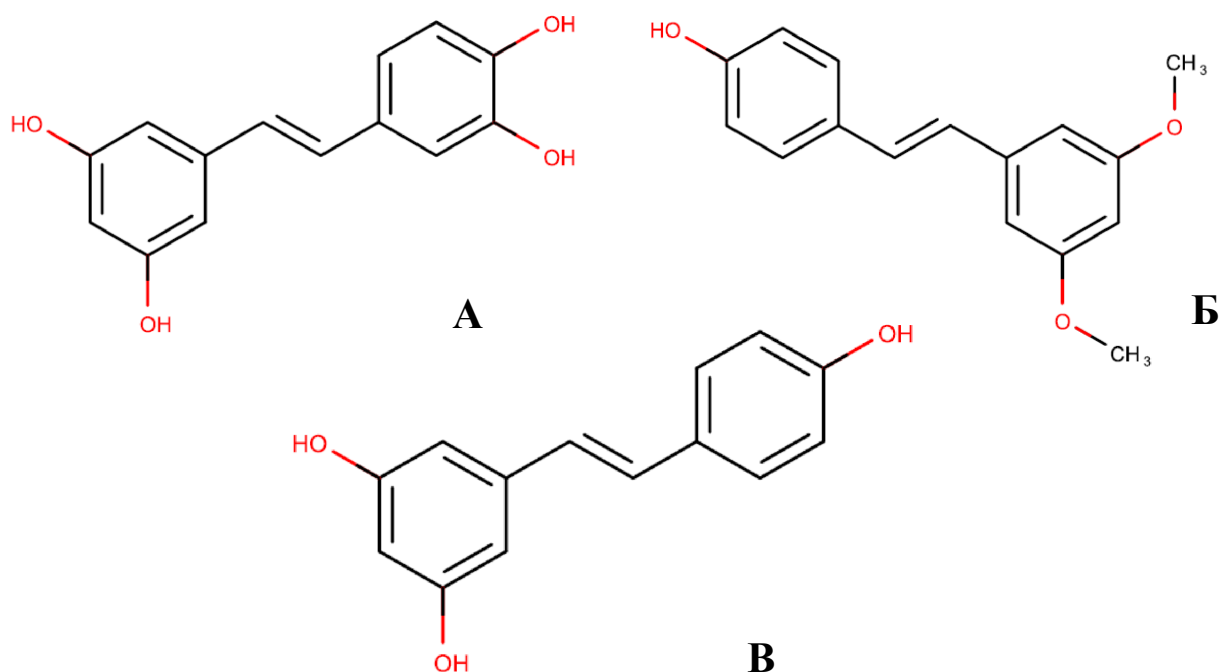


Рисунок 1.7 Структура піцеатанолу (А), птерастилбену (Б) та ресвератролу (В)

Після відкриття (французького парадоксу) ресвератрол став одним із найвідоміших поліфенолів. Численні дослідження, включаючи *in vivo*, повідомляли про його протизапальну та антиканцерогенну дію. При різних видах раку ресвератрол пригнічує утворення та ріст пухлин, ангіогенез, метастазування та індукує апоптоз. Один із можливих механізмів протиракової активності ресвератролу, принаймні в клітинах раку молочної залози, полягає в його здатності індукувати експресію SERCA3 гену, фундаментально важливого для підтримки внутрішньоклітинного гомеостазу Ca²⁺, що призводить до зниження життєздатності клітин раку молочної залози та запускає апоптоз [70]. Цзен і його колеги [71] також припустили, що ресвератрол інактивує передачу сигналів PI3K/Akt-залежним шляхом за рахунок посилення експресії кісткового морфогенетичного протеїну 7 (BMP7). Крім того, ресвератрол має ряд властивостей, які можуть бути корисними для профілактики або терапії хвороб серцево-судинної системи [72].

2. МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

В роботі аналізували 30 індивідуальних хімічних сполук з екстракту хмелю, які відносяться до 8 різних класів органічних речовин (Табл. 2.1). Двомірні структурні формули досліджених сполук та їх код у системі (SMILES), яка є хімічною нотацією, що дозволяє користувачеві представити хімічну структуру обчислювальним способом, отримували за допомогою бази даних ZINC-15 (<https://zinc15.docking.org/substances>). Фізико-хімічні властивості сполук розраховували за допомогою web-платформи Шведського інституту біоінформатики (<http://www.swissadme.ch>) (Рис. 2.1). Для подальшого аналізу були обрані макроскопічні дескриптори, значення яких, як було показано раніше, тісно корелює з потенційними можливостями застосування тої чи іншої хімічної речовини у якості лікарського засобу. А саме: молекулярна маса (MW), кількість важких атомів (NHA), кількість акцепторів водневого зв'язку (HBA), кількість донорів водневого зв'язку (HBD), кількість зав'язків, навколо яких можливе вільне обертання (RB), консенсусний показник розділу (LogP), показник розчинності (LogS), молярна рефракція (A) та загальна площа полярної поверхні (TPSA).

Використовуючи отримані дескриптори, проводили перевірку сполук на відповідність п'яти емпіричним правилам «druglikeness».

Правило п'яти Ліпінськи (L-Ro5) стверджує, що погане поглинання та проникнення більш імовірні, коли молекулярна маса (MW) понад 500 Да, ліпофільність (LogP) і донори водневих зв'язків (HBD) більше 5, а акцепторів водневих зав'язків (HBA) більше десяти [73].

Фільтр Ghose (GF) намагається покращити прогнозування, заявивши, що ймовірне високе поглинання за наступним критерієм: MW від 160 до 480 Да, logP від -0,4 до 5,6, молярний коефіцієнт молярної рефракції (A) від 40 до 130 і загальне число атомів (TNA) від 20 до 70 [74].

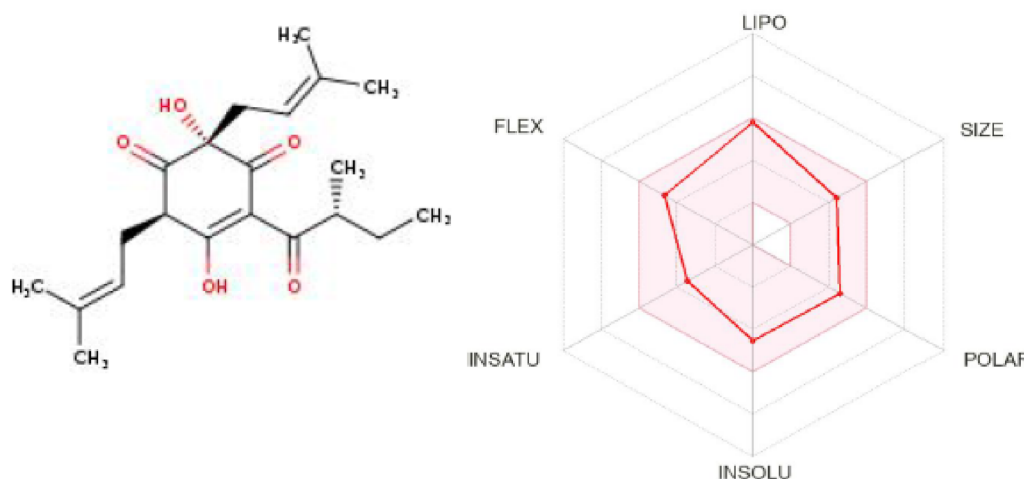
Правило Вебера (VR) додатково підвищує критерії для біодоступності з менш ніж десятьма поворотними зв'язками (RB) і площею полярної поверхні (TPSA) не більше ніж 140 [75].

Таблиця 2.1 Органічні сполуки з екстракту хмелю

Клас речовин	Тривіальна назва сполуки
α-кислоти	Адхумулон
	Адлупулон
	Адпрехумулон
	Кохумулон
	Хумулон
	Постхумулон
	Прехумулон
β-кислоти	Колупулон
	Лупулон
	Прелупулон
Катехіни	Катехін
	Епікатехін
	Епігалокатехін
	Епігалокатехін-3О-галат
Флавоноли	Кампферол
	Кверцетин
Фенольні кислоти	Елагова кислота
	Галова кислота
	Кофеїнова кислота
	Хлоргенінова кислота
	Ферулова кислота
	Розмаринова кислота
Мультифідолі	Мультифідол
	Мультифідолглікозид
Пренілові флавоноїди	Ксантохумол
	Ізоксантохумол
	8-пренилнарінгенін
Стильбени	Піцеатанол
	Птеростильбен
	Ресвератрол

Правило Мюгге (MR) змінило діапазони властивостей і включило інші параметри для диференціації між подібними до ліків і неподібними сполуками. Це MW (200-600), LogP (-2 – 5), PSA ≤ 150, кількість циклів (NR) ≤ 7, кількість атомів

вуглеця (NC)>4, кількість гетероатомів (NH)>1, $RB \leq 15$, $HBD \leq 5$, $HBA \leq 10$ [76]. Ліпофільність (LogP) є однією з найважливіших властивостей для всіх цих правил, визначених як співвідношення коефіцієнта розподілу сполуки між гідрофобною та гідрофільною фазами [77].



SMILE CC[C@H](C(=O)C1=C(O)[C@@H](CC=C(C)C)C(=O)[C@@](C1=O)(O)CC=C(C)C

Physicochemical Properties

Formula	C ₂₁ H ₃₀ O ₅
Molecular weight	362.46 g/mol
Num. heavy atoms	26
Num. arom. heavy atoms	0
Fraction Csp ³	0.57
Num. rotatable bonds	7
Num. H-bond acceptors	5
Num. H-bond donors	2
Molar Refractivity	102.90
TPSA	91,67 Å ²

Рисунок 2.1 Фізико-хімічні властивості адхомулону спрогнозовані за допомогою web-платформи SwissADME

Фільтр Ігана (ER) складається з набору правил ($\log P \leq 5,88$, $TPSA \leq 131,6$ Å²), визначених за допомогою багатовимірної статистики даних про сполуки, які

як добре, так і погано засвоюються організмом людини. Тільки два дескриптори ($\log P$ і $TPSA$) були обрані при визначенні проникності мембрани для хімічних речовин. З фільтрами біодоступності важливо відзначити, що вони можуть видаляти сполуки, які проникають у клітини за допомогою опосередкованого переносником транспорту та активного поглинання, наприклад ендоцитозу [78].

Цікаво, що інші дослідники, які вивчали сотні клінічних пероральних препаратів, дійшли висновку, що можна дозволити більші значення $\log P$, MW , PSA та HBA , особливо для речовин з натуральних джерел. Можна визначити це як розширені правила для натуральних речовин. Діапазони для цих правил $MW \leq 1000$ Да, $-2 \leq \log P \leq 10$, $HB \leq 6$, $HBA \leq 15$, $PSA \leq 250 \text{ \AA}^2$ та $RB \leq 20$. Варто також згадати, що передбачення всіх цих правил встановлені на молекулах, які пасивно транспортуються в клітини. Таким чином, $L-Ro5$, GF , VR , MR , і ER не розглядають субстрати, що активно транспортуються біологічними транспортерами.

За останнє десятиліття оцінка властивостей абсорбції, розподілу, метаболізму, виведення та токсичності ($ADMET$) стала одним із найважливіших питань у процесі відкриття та розробки ліків. Оскільки оцінки *in vivo* та *in vitro* є дорогими та трудомісткими, методи *in silico* широко використовувалися для оцінки властивостей $ADMET$ хімічних сполук [79].

Прогнозування фармакокінетичних властивостей сполук з екстракту хмелю проводили з використанням web-платформи « $admetSAR$ » (<http://lmmd.ecust.edu.cn/admetsar2>) [80].

Прогнозування всмоктування(Absorbition)

Основним бар'єром для хорошої біодоступності є абсорбція у кишковому тракті людини (HIA). Тому зростає потреба у розумінні та вимірюванні впливу фізико-хімічних властивостей препарату на процес всмоктування в кишечнику. Він вимагає розчинення, проходження через кишечник і, нарешті, дифузії або транспортування в кровоток. Наприклад, активність P -глікопротеїну ($P-gp$) у апікальній клітинній мембрані може обмежувати біодоступність, тоді як

поглинання трансцелюлярним (мембранна дифузія, опосередкована носієм) або парацелюлярним шляхом змінює фармакокінетичний профіль сполук. Фактори вартості та часу, задіяні в експериментах *in vivo* та *in situ*, ускладнюють збір достатньої кількості даних для аналізу структурного внеску в швидкість всмоктування в кишечнику. Нещодавні досягнення у високопродуктивному скринінгу та комбінаторному хімічному синтезі підвищили потребу в отриманні апріорної інформації щодо всмоктування в кишечнику різноманітних нових хімічних речовин. Визначення кількості НІА вимагає дорогих експериментів, тому були розроблені простіші моделі *in vitro*. Проникність, виміряна в цих експериментах, загалом узгоджується з НІА і, отже, є корисною для експериментального моделювання поглинання *in vivo*. Виміряні уявні проникності залежать від клітинної культури, факторів росту та інших експериментальних умов, що призводить до дещо різних значень, повідомлених різними групами дослідників. Існує потреба в розробці кількісних і прогностичних математичних моделей, які пов'язують різні фізико-хімічні властивості з кишковою проникністю та всмоктуванням, щоб погано засвоювані сполуки виключалися на початкових стадіях відкриття ліків.

Можливість всмоктування досліджених сполук у гастроінтестинальному тракті людини оцінювали за допомогою трьох моделей: «Human intestinal absorption (НІА)», «Human oral bioavailability (НОВ)» та «Caco-2 permeability». Для моделі НІА використовувався весь набір даних з роботи Шена, яка включала 578 сполук (500 НІА+ і 78 НІА- сполук) [79]. Якщо сполука з НІА% становить менше 30%, вона позначається як НІА-, інакше вона позначається як НІА+. Модель НОВ була побудована на основі робіт Кіма та ін., у який було зібрано 995 молекул, включаючи 509 позитивних і 486 негативних сполук. Сполуки з $\log K(\%F) > 0$ вважалися позитивними. Модель була побудована за відбитками пальців Моргана та використанням методу «випадкового лісу» (random forest). Для моделювання Caco-2 permeability загалом було використано 674 лікарських або лікоподібних молекул з відомою здатністю проникати у трансформовані клітини епітелію товстої кишки Caco-2 [79]. Набір даних було зібрано з роботи Hai Pham The et al.

Модель створена з використанням методу AtomPairs із підтримкою векторної машини.

Прогнозування розподілу (Distribution)

Ефективність або токсичність препарату залежить від розподілу в конкретних тканинах і частково пояснює відсутність кореляції між рівнями в плазмі та ефектами, які спостерігаються. Виходячи з молекулярної структури, препарати мають різний розподіл у різних типах тканин, таких як жир, м'язи та мозок. На відміну від інших тканин, мозок і яєчка унікальні, оскільки вони містять мембранні бар'єри – гематоенцифалічний та гематотестикулярний, відповідно, що робить їх значно менш чутливим до розподілу препарату. Тільки вільні та незв'язані лікарські засоби будуть проходити з судинних просторів до тканин, де відбуватиметься взаємодія ліків і рецепторів, а також дія препарату. На зв'язування з білками впливає не лише концентрація білка, але й рН, метаболічні аномалії (гіперглікемія, уремія), та присутність інших хімічних речовин, які будуть конкурувати за зв'язування з білками [81].

Гематоенцефалічний бар'єр, як частина системи фізіологічних бар'єрів, захищає центральну нервову систему, відокремлюючи тканину мозку від кровотоку. В останні роки проникність ГЕБ стала основною проблемою у фізико-хімічному прогнозуванні ADMET, так як майже всі моделі були побудовані з використанням незбалансованих наборів даних, що спричинило високий рівень хибнопозитивних результатів. На web-платформі admetSAR для прогнозування проникності хімічної сполуки крізь ГЕБ (brain blood barrier – BBB) використовується модель, яка побудована на результатах роботи Ванга, яка включає 1839 сполук (1438 BBB+ і 401 BBB- сполуку). Цю надійну модель класифікації створено за допомогою машинного навчання та методів повторної вибірки [82].

P-глікопротеїн, або білок множинної резистентності до лікарських препаратів, найбільш вивчений АТФ-зв'язуючий касетний транспортер (ABC), функціонує як біологічний бар'єр, витісняючи токсини та ксенобіотики з клітин.

Дослідження *in vitro* та *in vivo* продемонстрували, що Р-глікопротеїн відіграє значну роль у всмоктуванні та розподілі ліків. Через його важливість у фармакокінетиці скринінг транспорту Р-глікопротеїну був включений у процес розробки ліків, чому сприяла доступність трансгенних мишей з нокаутом гену MDR та клітинних систем *in vitro*. При застосуванні скринінгових моделей *in vitro* та *in vivo* для вивчення функції Р-глікопротеїну виникає два фундаментальних питання: (i) чи можна дані *in vitro* точно екстраполювати на ситуацію *in vivo*; та (ii) чи можна безпосередньо масштабувати дані про тварин на людей? Поточна інформація свідчить про те, що активність Р-глікопротеїну *in vivo* для певного препарату можна досить добре екстраполювати з даних *in vitro*. З іншого боку, існують значні видові відмінності в транспортній активності Р-глікопротеїну між людьми і тваринами, і видові відмінності, здається, залежать від субстрату. Інгібування та індукція Р-глікопротеїну, як повідомлялося, є причинами взаємодії між ліками. Потенційний ризик лікарських взаємодій, опосередкованих Р-глікопротеїном, може бути значно недооцінений, якщо контролювати лише концентрацію в плазмі. Дослідження на тваринах показали, що інгібування Р-глікопротеїну завжди має набагато більший вплив на розподіл у тканинах, особливо у мозку, ніж на концентрацію в плазмі. Тому слід ретельно оцінити потенційний ризик опосередкованої Р-глікопротеїном взаємодії лікарських засобів [83].

Субстрати Р-глікопротеїну (pgps+) і несубстрати (pgps-) були зібрані з двох наукових статей. Загалом 718 pgps+ і 847 pgps- було отримано після попередньої підготовки, включаючи видалення солей, повторюваних і неорганічних сполук. Модель була створена компанією Morgan fingerprint з підтримкою векторної машини [84].

Інгібітори Р-глікопротеїну (pgpi+) і неінгібітори (pgpi-) були зібрані з чотирьох наукових статей. Загалом 1172 pgpi+ і 771 pgpi- було отримано після попередньої підготовки, включаючи видалення солей, повторюваних і неорганічних сполук. Модель була побудована за допомогою відбитків AtomPairs із підтримкою векторної машини [85].

Прогнозування обміну (Metabolism)

Загалом, біотрансформація ксенобіотиків — це набір метаболічних шляхів, які змінюють хімічну структуру ксенобіотиків, які є сполуками, чужорідними для нормальної біохімії організму, наприклад, будь-якого лікарського засобу або отрути. Ці шляхи є формою біотрансформації, присутньої в усіх основних групах організмів і вважаються стародавніми. Ці реакції часто спрямовані на детоксикацію отруйних сполук, хоча в деяких випадках проміжні продукти метаболізму ксенобіотиків самі можуть викликати токсичні ефекти. Метаболізм фармацевтичних препаратів є важливим аспектом фармакології та медицини. Наприклад, швидкість метаболізму визначає тривалість і інтенсивність фармакологічної дії препарату. Метаболізм ліків також впливає на резистентність до множинних лікарських засобів при інфекційних захворюваннях і при хіміотерапії раку, а дії деяких ліків як субстратів або інгібіторів ферментів, які беруть участь у метаболізмі ксенобіотиків, є поширеною причиною небезпечної взаємодії ліків. Метаболізм препарату поділяється на три фази. У фазі I ферменти, такі як цитохром P450 оксидази, вводять реактивні або полярні групи в ксенобіотики. Ці модифіковані сполуки потім сполучаються з полярними сполуками в реакціях II фази. Ці реакції каталізуються ферментами трансферазами, такими як глутатіон S-трансферази. Нарешті, у фазі III, кон'юговані ксенобіотики можуть піддаватися подальшій обробці, перш ніж розпізнаватися ефлюксними транспортерами та видалятися з клітин. Метаболізм ліків часто перетворює ліпофільні сполуки в гідрофільні продукти, які легше виводяться

Негативні побічні ефекти взаємодії між ліками, викликані інгібуванням людського цитохрому P450 (CYP), є важливим фактором, особливо на етапі дослідження нових ліків. Дуже бажано розробити обчислювальні моделі, які можуть передбачити інгібуючий ефект сполуки проти конкретної ізоформи CYP. У моделі прогнозування інгібіторів для п'яти основних ізоформ CYP, а саме 1A2, 2C9, 2C19, 2D6 і 3A4, з використанням комбінованого алгоритму класифікатора

на великому наборі даних, що містить понад 24 700 унікальних сполук, отриманих з PubChem. Алгоритм комбінованих класифікаторів — це сукупність різних незалежних класифікаторів машинного навчання, включаючи машину опорних векторів [86].

Прогнозування екскреції (Excretion)

Період напіврозпаду лікарського засобу — це приблизний час, який потрібен, щоб концентрація або кількість цього препарату в організмі зменшилася рівно на половину (50%). Символом періоду напіввиведення є $t_{1/2}$. Вважається, що більшість препаратів мають незначний ефект після чотирьох-п'яти періодів напіввиведення. Однак це не означає, що це не буде виявлено, наприклад, під час перевірки на наркотики. Просто вони не матимуть ефекту. На справді фактичний період напіврозпаду лікарського засобу різниться від людини до людини, оскільки залежить від ряду різних факторів, характерних для пацієнта та препарату. Вони впливають на те, наскільки добре певний препарат розподіляється в організмі людини, так званий об'єм розподілу, або наскільки швидко людина виводить цей препарат, так званий кліренс препарату.

Ліки або хімічні речовини, які мають коротший період напіврозпаду, як правило, діють дуже швидко, але їх дія швидко зникає, тобто їх зазвичай потрібно приймати кілька разів на день, щоб мати той самий ефект. Препаратам із довшим періодом напіврозпаду може знадобитися більше часу, щоб почати діяти, але їхні ефекти зберігаються довше, і прийом даних препаратів може бути лише раз на день, раз на тиждень, раз на місяць або навіть рідше.

Кліренс препарату визначається як об'єм плазми, очищений від препарату за певний період часу. Таким чином, одиницею виміру кліренсу препарату є об'єм/час. З іншого боку кліренс дорівнює швидкості видалення препарату з плазми (мг/хв), поділений на концентрацію цього препарату в плазмі (мг/мл). Загальна здатність організму виводити лікарський засіб із плазми — це нирковий кліренс плюс печінковий кліренс плюс кліренс з усіх інших тканин [87]. Важливо

мати на увазі той факт, що кліренс не говорить нам про кількість виведеного препарату.

Прогнозовані значення періоду напівжиття ($t_{1/2}$) та кліренсу для досліджених сполук були отримані за допомогою web-платформи ADMET Predictin (<https://admet.scbdd.com>).

Прогнозування деяких видів гострої та хронічної токсичності (Toxicity)

За різними оцінками, висока токсичність є причиною відхилення близько 1/3 препаратів-кандидатів і є основною причиною високої вартості розробки ліків, особливо якщо не визнається до кінця клінічних випробувань або постмаркетингового періоду. Причини токсичності ліків можна класифікувати кількома способами, що включає токсичність, засновану на механізмах дії (цільову), імунну гіперчутливість, нецільову токсичність та біоактивацію/ковалентну модифікацію білків. Крім того, ідіосинкратичні відповіді є рідкісними, але одними з найбільш проблемних питань. Хоча ковалентне зв'язування ліків з білками було описано майже 40 років тому, значення для токсичності було важко встановити. Розробка більш корисних біомаркерів і короткочасних аналізів для швидкого скринінгу токсичності ліків на ранніх стадіях відкриття/розробки ліків є головною метою сучасної фармакології.

Мета тестування на гостру токсичність полягає у отриманні інформації про біологічну активність хімічної речовини та уявленні про механізм її дії. Інформація про гостру системну токсичність, використовується для визначення небезпеки та управління ризиками в контексті виробництва, обробки та використання хімікатів. Значення LD_{50} , визначене як отримана доза, яка при введенні в тесті на гостру токсичність, як очікується, спричинить смерть у 50% оброблених тварин за певний період, наразі є основою для токсикологічної класифікації хімічних речовин. Для класичного дослідження LD_{50} зазвичай вибирають лабораторних мишей і щурів. Часто для регулятивних цілей необхідно використовувати обидві статі. При поєднанні перорального введення з

парентеральним отримують інформацію про біодоступність досліджуваної сполуки.

Модель прогнозування LD₅₀ була побудована на основі роботи в якій було зібрано 10207 молекул з відомими значеннями LD₅₀ (моль/кг) для щурів [88]. Модель була побудована за допомогою нейронної мережі, реалізованої в Deepchem.

Гепатотоксичність означає пошкодження печінки хімічними речовинами. Ураження печінки, спричинене прийомом ліків, є причиною гострого та хронічного захворювання печінки, спричиненого саме ліками, і найпоширенішою причиною вилучення препарату з ринку після схвалення.

Печінка відіграє центральну роль у перетворенні та очищенні ксенобіотиків і чутлива до токсичності цих агентів. Певні лікарські засоби при передозуванні (наприклад, парацетамол), а іноді навіть у межах терапевтичного діапазону (наприклад, галотан), можуть пошкодити цей орган. Інші хімічні агенти, такі як ті, що використовуються в лабораторіях і промисловості, природні хімікати (наприклад, мікроцистини) і рослинні лікарські засоби (два яскравих приклади: кава, механізм невідомий, і живокіст через вміст алкалоїду піролізидину) також можуть викликати гепатотоксичність. Хімічні речовини, які викликають ураження печінки, називаються гепатотоксинами. Медикаментозне ураження печінки є причиною 5% усіх випадків госпіталізації та 50% усіх випадків гострої печінкової недостатності [89]. Хімічні речовини часто спричиняють субклінічні ушкодження печінки, які проявляються лише відхиленнями рівня печінкових ферментів.

Понад 900 відомих лікарських препаратів причетні до ураження печінки, і це найпоширеніша причина вилучення препарату з ринку. Гепатотоксичність і ураження печінки, викликане прийомом ліків, також є причиною значної кількості невдач при розробки нових лікарських засобів, що підкреслює потребу в моделях прогнозування гепатотоксичності.

Для побудування моделі прогнозування гепатотоксичності використовували 3115 токсичних молекул і 593 нетоксичні молекули, які були зібрані з публікацій і баз даних, таких як DrugBank [90].

Нефротоксичність визначається як швидке погіршення функції нирок внаслідок токсичної дії ліків і хімічних речовин. Існують різні форми, і деякі препарати можуть впливати на функцію нирок декількома способами. Різні механізми призводять до нефротоксичності, включаючи токсичність ниркових каналців, запалення, пошкодження клубочків, кристалічну нефропатію та тромботичну мікроангіопатію. Традиційними маркерами нефротоксичності та ниркової дисфункції є сечовина крові та креатинін сироватки [91].

Нефротоксичність, спричинена лікарськими засобами, була однією з головних причин невдач при розробці нових ліків. Раннє прогнозування нефротоксичності препаратів-кандидатів має вирішальне значення для успіху клінічних випробувань. Для побудови прогностичної моделі авторами [79] було зібрано 777 дійсних даних про лікарські засоби з відомою нефротоксичністю. Всі сполуки були розділені на негативні та позитивні згідно з клінічними звітами та аналізом *in vivo*.

Кардіотоксичність клінічно проявляється аритмією, зниженням серцевої функції або навіть раптовою смертю. Кардіотоксичність, спричинена традиційними хіміотерапевтичними препаратами, такими як антрацикліни, добре відома.

Людський ген *ether-a-go-go-related* (hERG) кодує одну з субодиниць потенціал-залежного іонного каналу. Канали hERG є членами підродини потенціал-залежних калієвих каналів, які мають характерну структуру і контролюють електричну активність серця шляхом регуляції стадії реполяризації в серцевому потенціалі дії. Збій або пригнічення активності каналу hERG, спричинене молекулами лікарських засобів, може призвести до подовження інтервалу QT, що призводить до серйозних порушень в роботі серцевого м'язу таких, як зупинка серця, аритмія. Тому можливість блокування каналу hERG є серйозною перешкодою для розробки нових ліків. Через кардіотоксичну дію деякі серйозні препарати були вилучені з ринку на пізній стадії розробки. Тому оцінка блокуючої активності hERG стала важливим кроком у успішному відкритті та розробці нових лікарських засобів [92].

Вихідні хімічні речовини з відомими експериментальними значеннями IC_{50} були зібрані з літератури та бази даних ChEMBL Zhang et al. [93]. Для побудови моделі були відібрані лише значення IC_{50} , визначені патч-клямпом на різних лініях клітин ссавців. У цілому було використано 717 кардіотоксичних молекул ($IC_{50} < 30$ мкмоль) і 261 нетоксичну молекулу. Модель була створена на основі методу AtomPairs з підтримкою векторної машини.

Репродуктивна токсичність стосується потенційного ризику негативного впливу певного хімічного агенту на чоловічу та жіночу фертильність, а також на розвиток потомства. Зниження ефективної фертильності однаково пов'язане як з ефектами на чоловіків, так і для жінок і відображається у зменшенні кількості сперматозоїдів, якості сперми та недостатності яєчників.

Репродуктивна токсичність є важливою нормою в оцінці безпеки для здоров'я. Оскільки тести *in vivo* є дорогими, трудомісткими та потребують великої кількості тварин для оцінки потенційної репродуктивної токсичності хімікатів було розроблено альтернативні стратегії *in silico*. Було розроблено деякі моделі прогнозування репродуктивної токсичності, але більшість із них були побудовані лише на основі однієї кінцевої точки, такої як тератогенність ембріона; отже, ці моделі можуть не дати надійних прогнозів для токсичних хімічних речовин з іншими кінцевими точками, такими як зменшення кількості сперматозоїдів або дисгенезія гонад. Для побудови моделі зв'язку структура-активність за допомогою шести підходів машинного навчання з дев'ятьма молекулярними відбитками було використано 1823 хімічні речовини [94].

Канцерогенез, індукований лікарськими засобами, зазвичай починається з пошкодження ДНК. Реактивні препарати або їхні метаболіти можуть зв'язувати ДНК, викликаючи таким чином зсув рамки зчитування або точкові мутації. Коли механізми відновлення ДНК не в змозі виправити помилку, зміни в ДНК зберігаються і піддаються реплікації. Якщо ці мутації впливають на гени, які контролюють поділ клітин, результатом може бути неконтрольований поділ клітин. Канцерогенна дія ліків може бути або безпосередньо пов'язане з їх терапевтичною дією, або є побічним ефектом. Більшість препаратів першої групи

є цитостатичними антибіотиками та протипухлинними агентами, тоді як друга група об'єднує анальгетики, жарознижуючі, імуномодулятори, гормональні ліки, деякі природні засоби тощо, список яких можна продовжувати [95].

Набір даних, використаний для побудови моделі, був зібраний з CPDB, який містить велику кількість хімічних структур (1547 речовин) з даними про пухлини у гризунів. Було відібрано 476 канцерогенів і 440 неканцерогенів, і була побудована бінарна модель за допомогою відбитків пальців Моргана та методу найближчих сусідів [96].

3. РЕЗУЛЬТАТИ ТА ОБГОВОРЕННЯ

α-кислоти

При встановленні відповідності значень прогнозованих фізико-хімічних властивостей сполук з класу α-кислот на відповідність емпіричним правилам «drug-likeness» було встановлено, що адхумулон не відповідає одному з п'яти використаних правил а адлупулон не відповідає трьом з них. Як адхумулон так і адлупулон мають високу ліпофільність, яку визначали за показником розділення LogP, який перевищував максимальні граничні значення наведені у деяких з емпіричних правил (Табл. 3.1, Табл 3.2). Занадто висока ліпофільність потенціальних лікарських речовин може негативно впливати на такі фармакокінетичні параметри як розподіл у тканинах та екскреція. Також за умов довготривалого використання ці сполуки можуть накопичуватись у тканинах багатих на ліпіди (наприклад нервової тканини) та викликати віддалені побічні ефекти.

Прогнозування можливості всмоктування сполук з класу α-кислот у шлунково-кишковому тракті (ШКТ) людини за допомогою моделі «Human intestinal absorption» та «Caco-2 cells permeability» виявило що усі розглянуті речовини можуть з високою вірогідністю всмоктуватись при пероральному застосуванні (Табл. 3.3). В той же час при застосуванні моделі прогнозування абсорбції «Human Oral Bioavailability» більшість α-кислот окрім постхумулону були віднесені до категорії сполук з низькою пероральною біодоступністю. Таким чином питання про біодоступність α-кислот залишається відкритим та потребує досліджень *in vitro* та *in vivo*.

За допомогою класифікаційної моделі усі досліджені α-кислот було віднесено до речовин які можуть проникати крізь гематоенцефалічний бар'єр та потрапляти до центральної нервової системи. Це можна розглядати як позитивну характеристику, якщо мішенями цільової фармакологічної дії цих сполук будуть специфічні білки-мішені у нервовій системі. З іншого боку, здатність α-кислот

проникати крізь гематоенцефалічний бар'єр може мати негативні клінічні наслідки, якщо ці сполуки будуть демонструвати побічні нейротоксичні ефекти.

Спрогнозовано, що α -кислоти з високою вірогідністю не належать до кластеру речовин які можуть бути інгібітором або субстратом білка множинної лікарської резистентності (MDR1/P-glycoprotein). Останнє свідчить про те що усі досліджені α -кислоти можуть накопичуватися в клітинах-мішенях, до яких вони потрапляють шляхом пасивної дифузії, у достатньої кількості для прояву своєї фармакологічної дії.

Встановлено, що більшість α -кислот з високою вірогідністю будуть метаболізуватися у клітинах печінки за участю цитохрому P-450 3A4. Прогнозований середній час напівжиття ($T_{1/2}$) α -кислот становить 1.5 години, а середній кліренс 1,7 мл/хв/кг.

Прогнозування гострої оральної токсичності α -кислот свідчить, що вони відносяться до сполук 2-ої ($LD_{50} \leq 50$ мг/кг) або 3-ої ($LD_{50} \leq 300$ мг/кг) категорії токсичності. У цих сполук також було прогнозовано помірну гепато- та нефротоксичність, а також високу потенційну репродуктивну токсичність. З іншого боку усі α -кислоти за результатами аналізу можна віднести до речовин з низькою кардіотоксичністю.

Бінарна модель передбачення канцерогенності з високою вірогідністю свідчить про відсутність у досліджених сполук значного онкогенного потенціалу.

Таблиця 3.1 Фізико-хімічні властивості α -кислот з екстракту хмелю розраховані за допомогою web-платформи SwissADME

	MW/NHA	HBA/HBD/RB	LogP (consensus)	LogS (ESOL)	A, (cm ³)	TPSA, (Å ²)
Адхумулон	362,5/26	4/2/7	4,12	-5,10	107,50	74,60
Адлупулон	414,58/30	4/2/9	5,55	-6,14	125,90	74,60
Адпрехумулон	376,49/27	5/3/8	3,64	-4,50	108,60	94,83
Кохумулон	346,46/25	4/2/6	3,51	-4,09	102,22	74,60
Хумулон	363/26	5/3/7	3,39	-4,26	103,79	94,83
Постхумулон	332,43/24	4/2/6	3,46	-3,63	97,42	74,60
Прехумулон	376,49/27	5/2/8	3,52	-4,70	107,70	91,67

MW - Молекулярна маса; NHA - кількість важких атомів; HBA - Кількість акцепторів Н-зв'язку; HBD - кількість донорів Н-зв'язку; RB - кількість обертальних зв'язків; A - Молярна рефракція

Таблиця 3.2 Відповідність макроскопічних дескрипторів α -кислот емпіричним правилам «druglikeness»

	L-Ro5	GF	VR	MR	ER
Адхумулон	Так	Так	Так	Ні (XLOGP3>5)	Так
Адлупулон	Так	Ні, 1 порушення: WLOGP>5,6	Так	Ні, 1 порушення: XLOP3>5	Ні, 1 порушення: WLOGP>5,88
Адпрехумулон	Так	Так	Так	Так	Так
Кохумулон	Так	Так	Так	Так	Так
Хумулон	Так	Так	Так	Так	Так
Постхумулон	Так	Так	Так	Так	Так
Прехумулон	Так	Так	Так	Так	Так

L-Ro5 - Lipinski's rule of five; GF - Ghose filter; VR - Veber's rule; MR - Muegge's rule; ER - Egan rule.

L-Ro5: $HBD \leq 5$, $HBA \leq 10$, $MW \leq 500$, $\log P \leq 5$;

GF: $-0.4 < \log P < 5.6$, $40 < A < 130$, $160 < MW < 480$, $20 < TNA < 70$;

VR: $RB \leq 10$, $PSA \leq 140$;

MR: $200 < MW < 600$, $-2 < \log P < 5$, $PSA \leq 150$, $NR \leq 7$, $NC > 4$, $NH > 1$, $RB \leq 15$, $HBD \leq 5$, $HBA \leq 10$;

ER: $WLogP \leq 5,88$, $TPSA \leq 131,6 \text{ \AA}^2$.

Log P - консенсусна LogP (ліпофільність); A - молярна рефракція; HBD - донори водневих зв'язків, HBA - акцептори водневих зв'язків; RB - обертальні зв'язки; PSA - площа полярної поверхні; TNA - загальна кількість атомів; NR - кількість кілець; NH - число гетероатомів; NC – число атомів вуглецю.

Таблиця 3.3 Прогнозовані фармакокінетичні властивості альфа-кислот, отримані за допомогою web-платформи «admetSAR»

ADMET	Адхумулон	Адлупулон	Адпрехумулон	Кохумулон	Хумулон	Постхумулон	Прехумулон
HIA	+/0,9911	+/0,9961	+/0,9367	+/0,9350	+/0,9764	+/0,9829	+/0,9710
Caco-2 permeability	+/0,5868	+/0,6513	+/0,5556	+/0,6103	+/0,9470	+/0,7425	+/0,5275
Human oral bioavailability	-/0,6714	-/0,6286	-/0,6143	-/0,5571	-/0,6143	+/0,5429	-/0,6143
Blood Brain Barrier	+/0,6250	+/0,6750	+/0,6250	+/0,5250	+/0,5500	+/0,6250	+/0,6000
P-gp substrate	-/0,5482	-/0,5967	-/0,6269	-/0,8051	-/0,7157	-/0,7107	-/0,5091
P-gp inhibitor	-/0,7757	-/0,6355	-/0,7303	-/0,8343	-/0,8623	-/0,8308	-/0,7068
CYP3A4 substrate	-/0,5311	-/0,5227	+/0,5470	+/0,5231	+/0,5061	+/0,5215	+/0,5677

CYP2C9 substrate	-/1,0000	-/1,0000	-/1,0000	-/1,0000	-/1,0000	-/1,0000	-/1,000
CYP2D6 substrate	-/0,8815	-/0,8758	-/0,8815	-/0,8815	-/0,8815	-/0,8713	-/0,8789
CYP inhibitory	-/0,9033	-/0,8482	-/0,9560	-/0,9597	-/0,9475	-/0,9404	-/0,9673
Half time (t1/2)	1,528	1,8	1,607	1,49	1,463	1,557	1,586
Renal clearance	1,71	1,644	1,78	1,717	1,656	1,703	1,682
Acute Oral Toxicity	II група 0,3823	II група 0,4519	III група 0,4453	III група 0,4405	III група 0,4185	III група 0,4670	III група 0,4686
Carcinogenicit (binary)	-/0,8800	-/0,7136	-/0,9300	-/0,8900	-/0,9200	-/0,8700	-/0,9000
Reproductive toxicity	+/0,7000	+/0,5556	+/0,7222	+/0,6667	+/0,7000	+/0,6778	+/0,5778

Cardiotoxicity	-/0,7101	-/0,5000	-/0,6545	-/0,6318	-/0,6798	-/0,5218	-/0,6897
Hepatotoxicity	+/0,5355	+/0,5355	+/0,6554	+/0,6054	+/0,7054	+/0,6177	+/0,5429
Nephrotoxicity	+/0,4598	+/0,4810	+/0,7502	+/0,6431	+/0,7742	+/0,5647	+/0,6931

β-кислоти

Встановлено, що колупулон, лупулон та прелуполон не відповідають трьом з п'яти, використаних правил та мають високу ліпофільність, яку визначали за показником розділення LogP, який перевищував максимальні граничні значення наведені у деяких з емпіричних правил (Табл. 3.4, Табл. 3.5)

Прогнозування можливості всмоктування сполук з класу β-кислот у шлунково-кишковому тракті (ШКТ) людини за допомогою моделі «Human intestinal absorption» та «Caco-2 cells permeability» виявило що усі розглянуті речовини можуть з високою вірогідністю всмоктуватись при пероральному застосуванні. В той же час при застосуванні моделі прогнозування абсорбції «Human Oral Bioavailability» β-кислоти були віднесені до категорії сполук з низькою пероральною біодоступністю (Табл 3.6).

За допомогою класифікаційної моделі усі досліджені β-кислоти були віднесені до речовин які можуть проникати крізь гематоенцефалічний бар'єр та потрапляти до центральної нервової системи.

Колупулон та лупулон з високою вірогідністю не належать до кластеру речовин які можуть бути інгібітором або субстратом білка множинної лікарської резистентності (MDR1/P-glycoprotein). Встановлено, що більшість β-кислот з високою вірогідністю не будуть метаболізуватися у клітинах печінки за участю цитохромів P450. Лише релупулон прогнозовано буде метаболізуватися цитохромом CYP3A4. Прогнозований середній час напівжиття ($T_{1/2}$) Бета-кислот становить 1.8 години, а середній кліренс 1,7 мл/хв/кг.

Прогнозування гострої оральної токсичності β-кислот свідчить, що вони відносяться до сполук 2-ої ($LD_{50} \leq 50$ мг/кг) категорії токсичності. У цих сполук також було прогнозовано помірну гепато- та нефротоксичність, а також високу потенційну репродуктивну токсичність. З іншого боку усі бета-кислоти за результатами аналізу можна віднести до речовин з низькою кардіотоксичністю.

Бінарна модель передбачення канцерогенності з високою вірогідністю свідчить про відсутність у досліджених сполук значного онкогенного потенціалу.

Таблиця 3.4 Фізико-хімічні властивості β -кислот з екстракту хмелю розраховані за допомогою web-платформи SwissADME

	MW/ННА	НВА/НBD/ RB	Log P (consensus)	Log S (ESOL)	A, (cm ³)	TPSA, (A ²)
Колупулон	398,58/29	3/1/8	5,78	-6,23	124,32	54,37
Лупулон	398,58/29	3/1/8	5,78	-6,23	124,32	54,37
Релупулон	428,60	4/2/10	5,66	-6,30	130,70	74,60

Таблиця 3.5 Відповідність макроскопічних дескрипторів β -кислот емпіричним правилам «druglikeness»

	L-Ro5	GF	VR	MR	ER
Колупулон	Так	Ні, 1 порушення; WLOGP>5,6	Так	Ні, 1 порушення: (XLOGP3>5)	Ні, 1 порушення: WLOGP>5,88
Лупулон	Так	Ні, 1 порушення: WLOGP>5,6	Так	Ні, 1 порушення: XLOGP3>5	Ні, 1 порушення: WLOGP>5,88
Релупулон	Так	Ні, 3 порушення: WLOGP>5,6, A>130, TNA>70	Так	Ні, 1 порушення: XLOGP3>5	Ні, 1 порушення: WLOGP>5,88

Таблиця 3.6 Прогнозовані фармакокінетичні властивості β -кислот, отримані за допомогою web-платформи «admetSAR»

ADMET	Колупулон	Лупулон	Релупулон
HIA	+/0,9934	+/0,9698	+/0,9636
Caco-2 permeability	+/0,6523	+/0,6256	+/0,6394
Human oral bioavailability	-/0,5429	-/0,5571	-/0,6571
Blood Brain Barrier	+/0,5750	+/0,5250	+/0,5500
P-gp substrate	-/0,7684	-/0,7360	-/0,6442
P-gp inhibitor	-/0,6411	-/0,7631	-/0,5937
CYP3A4 substrate	-/0,5000	-/0,5000	+/0,5363
CYP2C9 substrate	-/1,0000	-/1,0000	-/1,0000
CYP2D6 substrate	-/0,8739	-/0,8758	-/0,8758

CYP inhibitory	-/0,8549	-/0,8297	-/0,8554
Half time (t1/2)	1,785	1,945	1,883
Renal clearance	1,615	1,748	1,696
Acute Oral Toxicity	III група 0,4892	II група 0,7129	II група 0,5236
Carcinogenicity (binary)	-/0,7063	-/0,8450	-/0,8850
Reproductive toxicity	+/0,5778	+/0,6667	+/0,6778
Cardiotoxicity	-/0,5463	-/0,6228	-/0,5542
Hepatotoxicity	+/0,6554	+/0,6929	+/0,6554
Nephrotoxicity	+/0,7139	+/0,7999	+/0,7174

Катехіни

Встановлено, що епікатехін не відповідає одному з п'яти використаних правил, має високу кількість донорів водневого зв'язку, що перевищував максимальні граничні значення наведені у деяких з емпіричних правил (Табл. 3.7, Табл. 3.8). Епігалокатехін не відповідає двом з п'яти використаних правил, за рахунок високій кількості донорів водневого зв'язку. Епігалокатехін-3-О-галлат не відповідає чотирьом з п'яти використаних правил, має високу кількість як донорів, так і акцепторів водневого зв'язку, а також завелику загальну площину полярної поверхні.

Прогнозування можливості всмоктування сполук з класу Катехін-кислот у шлунково-кишковому тракті (ШКТ) людини виявило що більшість з цих речовин були віднесені до категорії сполук з низькою пероральною біодоступністю (Табл. 3.9). Катехіни були віднесені до речовин які не можуть проникати крізь гематоенцефалічний бар'єр та потрапляти до центральної нервової системи.

Більшість досліджених речовин з високою вірогідністю не належать до кластеру речовин які можуть бути інгібітором або субстратом білка множинної лікарської резистентності (MDR1/P-glycoprotein), Встановлено, що більшість катехінів з високою вірогідністю будуть метаболізуватися у клітинах печінки за участю цитохромів CYP2D6 та CYP3A4. Прогнозований найменший час напівжиття ($T_{1/2}$) 0,72 години та навищий кліренс 1,9 мл/хв/кг встановлено для катехіну. Найбільший $T_{1/2}$ та найменший кліренс було встановлено для епікатехіну та епігалокатехіну.

Прогнозування гострої оральної токсичності Catechins свідчить, що вони відносяться до сполук 4-ої ($LD_{50} \leq 5000$ мг/кг) категорії токсичності. У цих сполук також було прогнозовано малу гепато- та нефротоксичність, а також високу потенційну репродуктивну токсичність. З іншого боку усі катехіни за результатами аналізу можна віднести до речовин з виразною кардіотоксичністю.

Бінарна модель передбачення канцерогенності з високою вірогідністю свідчить про відсутність у досліджених сполук значного онкогенного потенціалу.

Таблиця 3.7 Фізико-хімічні властивості катехінів з екстракту хмелю розраховані за допомогою web-платформи SwissADME

	MW/NHA	HBA/HBD/RB	Log P (consensus)	Log S (ESOL)	A, (cm ³)	TPSA, (Å ²)
Катехіни	288,30/21	5/4/1	1,85	-3,10	77,98	90,15
Епікатехіни	290,27/21	6/5/1	0,85	-2,22	74,33	110,38
Епігалокатехіни	306,27/22	7/6/1	0,42	-2,08	76,36	130,61
Епігалокатехін-3-О-галат	458,37/33	11/8/4	1,00	-3,56	112,06	197,37

Таблиця 3.8 Відповідність макроскопічних дескрипторів катехінів емпіричним правилам «druglikeness»

	L-Ro5	GF	VR	MR	ER
Катехін	Так	Так	Так	Так	Так
Епікатехін	Ні, 1 порушення: HBD>5	Так	Так	Так	Так
Епігалокатехін	Ні, 1 порушення: HBD>5	Так	Так	Ні; 1 порушення: HBD>5	Так
Епігалокатехін-3-О-галат	Ні, 2 порушення: HBA>10, HBD>5	Так	Ні, 1 порушення: TPSA>140	Ні, 3 порушення: TPSA>150, HBA>10, HBD>5	Ні, 1 порушення: TPSA>131,6

Таблиця 3.9 Прогнозовані фармакокінетичні властивості катехінів, отримані за допомогою web-платформи «admetSAR»

ADMET	Катехін	Епікатехін	Епігалокатехін	Епігаллокатехін-3-О-галлат
HIA	+/0,8922	+/0,8698	+/0,7002	+/0,8422
Caco-2 permeability	-/0,9406	-/0,9193	-/0,8915	-/0,9372
Human oral bioavailability	-/0,7857	-/0,8286	-/0,7000	-/0,7000
Blood Brain Barrier	-/0,6750	-/0,7000	-/0,6750	-/0,8000
P-gp substrate	-/0,9531	-/0,7295	-/0,7037	-/0,8848
P-gp inhibitor	-/0,9411	-/0,6943	+/0,6789	-/0,5518
CYP3A4 substrate	-/0,5560	+/0,5991	-/0,6117	+/0,5673
CYP2C9 substrate	-/0,8006	-/0,8006	-/0,7695	-/1,0000

CYP2D6 substrate	+/0,5322	+/0,5322	+/0,3672	-/0,7217
CYP inhibitory	-/0,8170	-/0,8625	-/0,9554	-/0,8067
Half time (t1/2)	0,72	2,174	2,316	1,667
Renal clearance	1,914	0,883	0,889	1,137
Acute Oral Toxicity	IV група 0,6433	IV група 0,5696	IV група 0,5178	IV група 0,3764
Carcinogenicit(binary)	-/0,9700	-/0,9800	-/0,9800	-/1,0000
Reproductive toxicity	-/0,4678	-/0,8866	+/0,8566	+/0,8916
Cardiotoxicity	+/0,8333	+/0,8333	+/0,7667	+/0,8444
Hepatotoxicity	-/0,7375	-/0,7875	-/0,5750	+/0.9125
Nephrotoxicity	-/0,6369	-/0,6302	-/0,6398	-/0,6893

Флавоноли

При аналізі дескрипторів кверцетину та кампферолу на відповідність емпіричним правилам «drug-likeness» не було встановлено ніяких протиріч (Табл. 3.10, 3.11)

Усі розглянуті речовини були віднесені до категорії сполук з низькою пероральною біодоступністю (Табл. 3.12). За допомогою класифікаційної моделі усі досліджені флавоноїди були віднесені до речовин які не можуть проникати крізь гематоенцефалічний бар'єр та потрапляти до центральної нервової системи.

Дані флавоноїди з високою вірогідністю не належать до кластеру речовин які можуть бути інгібітором або субстратом білка множинної лікарської резистентності (MDR1/P-glycoprotein).

Встановлено, що флавоноїди з високою вірогідністю будуть метаболізуватися у клітинах печінки за участю цитохрому СYP3A4. Прогнозований середній час напівжиття ($T_{1/2}$) даних речовин становить 0.5 години, а середній кліренс 2,0 мл/хв/кг.

Прогнозування гострої оральної токсичності кверцетину та кампферолу свідчить, що вони відносяться до сполук 2-ої ($LD_{50} \leq 50$ мг/кг) категорії токсичності. У цих сполук також було прогнозовано помірну гепатотоксичність, а також високу потенційну репродуктивну токсичність. З іншого боку усі ці речовини за результатами аналізу можна віднести до речовин з низькою кардіотоксичністю.

Бінарна модель передбачення канцерогенності з високою вірогідністю свідчить про відсутність у досліджених сполук значного онкогенного потенціалу.

Таблиця 3.10 Фізико-хімічні властивості флавонолів з екстракту хмелю розраховані за допомогою web-платформи SwissADME

	MW/NHA	HBA/HBD/RB	Log P (consensus)	Log S (ESOL)	A, (cm ³)	TPSA, (Å ²)
Кампферол	286,24/21	6/4/1	1,58	-3,31	76,01	111,13
Кверцетин	302,24/22	7/5/1	1,23	-3,16	78,03	131,36

Таблиця 3.11 Відповідність макроскопічних дескрипторів флавонолів емпіричним правилам «druglikeness»

	L-Ro5	GF	VR	MR	ER
Кампферол	Так	Так	Так	Так	Так
Кверцетин	Так	Так	Так	Так	Так

Таблиця 3.12 Прогнозовані фармакокінетичні властивості флавонолів, отримані за допомогою web-платформи «admetSAR»

ADMET	Кампферол	Кверцетін
НІА	+/ 0,9499	+/0,9071
Caco-2 permeability	-/0,8637	-/0,6417
Human oral bioavailability	-/0,6286	-/0,5429
Blood Brain Barrier	-/0,8250	-/0,7750
P-gp substrate	-/0,7327	-/0,8360
P-gp inhibitor	-/0,8576	-/0,9191
CYP3A4 substrate	+/0,5321	+/0,5564
CYP2C9 substrate	-/0,6443	-/1,0000

CYP2D6 substrate	-/0,8503	-/0,8553
CYP inhibitory	+/0,7652	+/0,5822
Half time (t1/2)	0,696	0,2
Renal clearance	1,941	2,045
Acute Oral Toxicity	II група 0,6238	II група 0,7348
Carcinogenicity (binary)	-/1,0000	-/1, 0000
Reproductive toxicity	+/0,7667	+/0,7667
Cardiotoxicity	-/0,9143	-/0,8410
Hepatotoxicity	+/0,6125	+/0,7375
Nephrotoxicity	-/0,7474	-/0,8165

Фенольні кислоти

При встановленні відповідності значень прогнозованих фізико-хімічних властивостей сполук з класу фенольних кислот на відповідність емпіричним правилам «drug-likeness» було встановлено, що розмаринова кислота не відповідає одному з п'яти використаних правил ($TPSA > 140$) (Табл. 3.3, Табл. 3.14). Ферулова кислота не відповідає одному з п'яти використаних правил ($MW < 200$). Хлорогенова кислота не відповідає двом з п'яти використаних правил ($TPSA > 140$). Кофеїнова кислота не відповідає одному з п'яти використаних правил ($MW < 200$). Галова кислота не відповідає двом з п'яти використаних правил ($A > 40$, $TNA < 20$). Встановлено, що більша частина розглянутих речовин можуть з високою вірогідністю всмоктуватись при пероральному застосуванні.

Усі досліджені фенольні кислоти було віднесено до речовин які не можуть проникати крізь гематоенцефалічний бар'єр та потрапляти до центральної нервової системи (Табл. 3.15).

Фенольні кислоти з високою вірогідністю не належать до кластеру речовин які можуть бути інгібітором або субстратом білка множинної лікарської резистентності (MDR1/P-glycoprotein).

Встановлено, що всі фенольні кислоти, окрім ферулової кислоти, з високою вірогідністю не будуть метаболізуватися у клітинах печінки за участю цитохромів P450. Прогнозований середній час напівжиття ($T_{1/2}$) фенольних кислот становить 1.0 години, а середній кліренс 1,1 мл/хв/кг.

Прогнозування гострої оральної токсичності фенольних кислот свідчить, що вони відносяться до сполук 2-ої ($LD_{50} \leq 50$ мг/кг) або 3-ої ($LD_{50} \leq 300$ мг/кг) категорії токсичності. У деякі з цих сполук також було прогнозовано помірну гепатотоксичність, а також високу потенційну репродуктивну токсичність. З іншого боку усі ці речовини за результатами аналізу можна віднести до речовин з низькою кардіотоксичністю.

Бінарна модель передбачення канцерогенності з високою вірогідністю свідчить про відсутність у досліджених сполук значного онкогенного потенціалу.

Таблиця 3.13 Фізико-хімічні властивості фенольних кислот з екстракту хмелю розраховані за допомогою web-платформи SwissADME

	MW/NHA	HBA/HBD/RB	LogP (consensus)	LogS (ESOL)	A, (cm ³)	TPSA, (Å ²)
Елагова кислота	302,24/22	7/5/1	1,23	-3,16	78,03	131,36
Галова кислота	170,12/12	5/4/1	0,21	-1,64	39,47	97,99
Кофеїнова кислота	180,16/6	4/3/2	0,93	-1,89	47,16	77,76
Хлорогенова кислота	352,34/25	8/5/5	0,48	-2,31	86,85	144,52
Ферулова кислота	194,18/14	4/2/3	1,36	-2,11	51,63	66,76
Розмаринова кислота	360,31/26	8/5/7	1,52	-3,44	91,40	144,52

Таблиця 3.14 Відповідність макроскопічних дескрипторів фенольних кислот емпіричним правилам «druglikeness»

	L-Ro5	GF	VR	MR	ER
Елагова кислота	Так	Так	Так	Так	Так
Галова кислота	Так	Ні, порушення: A>40, TNA<20	2 Так	Ні; порушення: MW>200	1 Так
Кофеїнова кислота	Так	Так	Так	Так, порушення: MW<200	1 Так
Хлорогенова кислота	Так	Так	Ні, порушення: : TPSA>140	1 Так	Ні, порушення: TPSA>131,6
Ферулова кислота	Так	Так	Так	Ні, порушення MW<200	1 Так
Розмаринова кислота	Так	Так	Ні, порушення: : TPSA>140	1 Так	Ні, порушення: TPSA>131,6

Таблиця 3.15 Прогнозовані фармакокінетичні властивості фенольних кислот, отримані за допомогою web-платформи «admetSAR»

ADMET	Елагова кислота	Галова кислота	Кофінова кислота	Хлорогенова кислота	Ферулова кислота	Розмаринова кислота
HIA	+/0,8113	+/0,9785	+/0,8929	+/0,9739	+/0,8565	+/0,9841
Caco-2 permeability	-/0,8901	+/0,7665	-/0,7776	+/0,5000	-/0,9230	+/0,5801
Human oral bioavailability	+/0,6714	-/0,5143	+/0,7143	+/0,6429	-/0,7000	-/0,6571
Blood Brain Barrier	-/0,8250	-/0,6500	-/0,7250	-/0,6500	-/0,5750	-/0,6500
P-gp substrate	-/0,9733	-/0,9398	-/0,9942	-/0,9901	-/0,7633	-/0,9754
P-gp inhibitor	-/0,9413	-/0,9601	-/0,9766	-/0,9904	-/0,9329	-/0,9866
CYP3A4 substrate	-/0,6911	-/0,7343	-/0,8873	-/0,7630	+/0,5526	-/0,6630

CYP2C9 substrate	-/0,8283	-/0,6027	-/0,8120	-/0,6110	-/0,6014	-/0,6110
CYP2D6 substrate	-/0,8434	-/0,8143	-/0,8735	-/0,8681	-/0,8568	-/0,8502
CYP inhibitory	-/0,9568	-/0,5382	-/0,9318	-/0,9007	-/0,9686	-/0,7745
Half time (t1/2)	1,109	1,149	0,705	0,705	0,455	0,923
Renal clearance	1,431	1,826	1,507	1,765	1,337	1,671
Acute Oral Toxicity	II група 0,6020	III група 0,7728	III група 0,6904	IV група 0,5588	III група 0,7755	IV група 0,6265
Carcinogenicity (binary)	-/1,0000	-/0,7045	-/0,7923	-/0,7823	-/0,9064	-/0,7197
Reproductive toxicity	+/0,6363	-/0,6000	+/0,6778	+/0,7222	+/0,6778	+/0,7889
Cardiotoxicity	-/0,8048	-/0,5892	-/0,8422	-/0,9044	-/0,5420	-/0,7574
Hepatotoxicity	+/0,6948	-/0,5250	+/0,8750	-/0,6851	+/0,8750	-/0,8500
Nephrotoxicity	-/0,8449	-/0,7304	-/0,6978	-/0,7718	-/0,8806	-/0,7656

Мультифідоли

При встановленні відповідності значень прогнозованих фізико-хімічних властивостей сполук з класу мультифідолів на відповідність емпіричним правилам «drug-likeness» було встановлено, що Мультифідол глюкозид не відповідає жодному з п'яти використаних правил (Табл. 3.16, Табл. 3.17). Перевищені максимальні граничні значення $HBD > 5$, $WLOGP < 0,4$, $TPSA > 140$, наведені у емпіричних правилах. Мультифідол глікозид був віднесений до категорії сполук з низькою пероральною біодоступністю (Табл. 3.18). За допомогою класифікаційної моделі мультифідол глюкозид був віднесений до речовин які не можуть проникати крізь гематоенцефалічний бар'єр та потрапляти до центральної нервової системи.

Спрогнозовано, що мультифідол з високою вірогідністю не належать до кластеру речовин які можуть бути інгібітором або субстратом білка множинної лікарської резистентності (MDR1/P-glycoprotein).

Встановлено, що Мультифідол глюкозид з високою вірогідністю не буде метаболізуватися у клітинах печінки за участю цитохромів. Прогнозований середній час напівжиття ($T_{1/2}$) Бета-кислот становить 0,7 години, а середній кліренс 1,4 мл/хв/кг.

Прогнозування гострої оральної токсичності Мультифідол глюкозиду свідчить, що він відносяться до сполук 3-ої ($LD_{50} \leq 50$ мг/кг) категорії токсичності. У цієї сполуки також не було прогнозовано гепато- та нефротоксичност, але зафіксовано потенційну репродуктивну токсичність. З іншого боку мультифідол глюкозид за результатами аналізу можна віднести до речовин з помірною кардіотоксичністю.

Бінарна модель передбачення канцерогенності з високою вірогідністю свідчить про відсутність у досліджених сполук значного онкогенного потенціалу.

Таблиця 3.16 Фізико-хімічні властивості мультифідолів з екстракту хмелю
розраховані за допомогою web-платформи SwissADME

	MW/NHA	HBA/HBD/RB	Log P (consensus)	Log S (ESOL)	A, (cm ³)	TPSA, (Å ²)
Мультифідол	206,28/15	2/1/3	3,09	-3,69	63,01	37,30
Мультифідол глікозид	372,37/26	9/6/6	-0,06	-2,36	89,25	156,91

Таблиця 3.17 Відповідність макроскопічних дескрипторів мультифідолів
емпіричним правилам «druglikeness»

	L-Ro5	GF	VR	MR	ER
Мультифідол	Так	Так	Так	Так	Так
Мультифідол глікозид	1 порушення: HBD>5	Ні, 1 порушення: WLOGP<0,4	Ні, 1 порушення: TPSA>140	Ні, 2 порушення: TPSA>150, HBD>5	Ні, 1 порушення: TPSA>131,6

Таблиця 3.18 Прогнозовані фармакокінетичні властивості мультифідолів, отримані за допомогою web-платформи «admetSAR»

ADMET	Мультифідол	Мультифідол глікозид
НІА	+/0,9785	-/0,5342
Caco-2 permeability	+/0,7665	-/0,8572
Human oral bioavailability	-/0,5143	-/0,7857
Blood Brain Barrier	-0,6500	-/0,6000
P-gp substrate	-/0,9398	-/0,8538
P-gp inhibitor	-/0,9601	-/0,9094
CYP3A4 substrate	-/0,7343	-/0,5000
CYP2C9 substrate	-/0,6027	-/1,000

CYP2D6 substrate	-/0,8143	-/0,8625
CYP inhibitory	-/0,5382	-/0,6663
Half time (t1/2)	0,813	0,786
Renal clearance	1,34	1,41
Acute Oral Toxicity	III група 0,7728	III група 0,7625
Carcinogenicity (binary)	-/0,7045	-/0,9400
Reproductive toxicity	+/0,6000	+/0,5333
Cardiotoxicity	-/0,5892	-/0,4068
Hepatotoxicity	-/0,5250	-/0,7750
Nephrotoxicity	-/0,7304	-/0,7150

Пренілові флавоноїди

При встановленні відповідності значень прогнозованих фізико-хімічних властивостей сполук з класу фенілфлавоноїдів на відповідність емпіричним правилам «drug-likeness» було встановлено, що ксантохумол не відповідає одному з п'яти використаних правил. Ксантохумол має високу ліпофільність, яку визначали за показником розділення LogP, який перевищував максимальні граничні значення наведені у деяких з емпіричних правил (Табл. 3.19, Табл 3.20).

Майже усі розглянуті речовини можуть з високою вірогідністю всмоктуватись при пероральному застосуванні. В той же час при застосуванні моделі прогнозування абсорбції «Human Oral Bioavailability» дані флавоноїди віднесені до категорії сполук з низькою пероральною біодоступністю (Табл. 3.21).

Усі досліджені сполуки було віднесено до речовин які не можуть проникати крізь гематоенцефалічний бар'єр та потрапляти до центральної нервової системи.

Досліджені речовини з високою вірогідністю не належать до кластеру речовин які можуть бути інгібітором або субстратом білка множинної лікарської резистентності (MDR1/P-glycoprotein).

Встановлено, що більшість пренілфлавоноїдів з високою вірогідністю будуть метаболізуватися у клітинах печінки за участю цитохрому CYP3A4. В той же час, ізоксантохумол та 8-пренілнарінгенін потенційно можуть бути інгібіторами P450. Прогнозований середній час напівжиття ($T_{1/2}$) пренілових флавоноїдів становить 1.7 години, а середній кліренс 2,1 мл/хв/кг.

Прогнозування гострої оральної токсичності свідчить, що вони відносяться до сполук 3-ої ($LD_{50} \leq 300$ мг/кг) категорії токсичності. У 8-пренілнарінгенін було спрогнозовано помірну гепато- та нефротоксичність. З іншого боку всі пренілфлавоноїди за результатами аналізу можна віднести до речовин з низькою кардіотоксичністю.

Бінарна модель передбачення канцерогенності з високою вірогідністю свідчить про відсутність у досліджених сполук значного онкогенного потенціалу.

Таблиця 3.19 Фізико-хімічні властивості пренілових флавоноїдів з екстракту хмелю розраховані за допомогою web-платформи SwissADME

	MW/NHA	HBA/HBD/RB	Log P (consensus)	Log S (ESOL)	A, (cm ³)	TPSA, (Å ²)
Ксантохумол	354,40/26	5/3/6	3,76	-5,18	102,53	86,99
Ізоксантохумол	354,40/26	5/2/4	3,50	-4,69	99,76	75,99
8-пренілнарінгенін	340,37/25	5/3/3	3,26	-4,91	95,29	86,99

Таблиця 3.20 Відповідність макроскопічних дескрипторів пренілових флавоноїдів емпіричним правилам «druglikeness»

	L-Ro5	GF	VR	MR	ER
Ксантохумол	Так	Так	Так	Ні; 1 порушення XLOGP3>5	Так
Ізоксантохумол	Так	Так	Так	Так	Так
8-пренілнарінгенін	Так	Так	Так	Так	Так

Таблиця 3.21 Прогнозовані фармакокінетичні властивості пренілових флавоноїдів, отримані за допомогою web-платформи «admetSAR»

ADMET	Ксантохумол	Ізоксантохумол	8-пренілнарінгенін
HIA	+/0,8756	+/0,9938	+/0,9838
Caco-2 permeability	-/0,9373	+/0,7700	+/0,9312
Human oral bioavailability	-/0,7000	-/0,6714	-/0,6857
Blood Brain Barrier	-/0,5500	-/0,5250	-/0,5629
P-gp substrate	-/0,9340	-/0,7055	-/0,8045
P-gp inhibitor	-/0,8529	+/0,6741	-/0,5749
CYP3A4 substrate	-/0,5802	+/0,5362	+/0,5621
CYP2C9 substrate	-/0,5979	-/0,7875	-/0,7977

CYP2D6 substrate	-/0,8612	-/0,8322	-/0,7912
CYP inhibitory	-/0,8300	+/0,9141	+/0,9271
Half time (t1/2)	1,709	1,759	1,638
Renal clearance	2,151	2,105	2,146
Acute Oral Toxicity	III група 0,7720	III група	III група 0,4391
Carcinogenicity (binary)	-/0,8141	-/0,8016	-/0,98
Reproductive toxicity	+/0,6556	+/0,7111	+/0,8667
Cardiotoxicity	-/0,4806	-/0,3939	-/0,5378
Hepatotoxicity	-/0,6250	-/0,6343	+/0,5178
Nephrotoxicity	-/0,8974	-/0,7114	+/0,5000

Стильбени

Було встановлено, що досліджені стильбени відповідають усім з п'яти використаних правил «drug-likeness» (Табл. 3.22, Табл 3.23)..

Майже усі розглянуті речовини можуть з високою вірогідністю всмоктуватись при пероральному застосуванні. В той же час при застосуванні моделі прогнозування абсорбції «Human Oral Bioavailability» дані стильбени віднесені до категорії сполук з низькою пероральною біодоступністю (Табл. 3.24).

Досліджені сполуки було віднесено до речовин які не можуть проникати крізь гематоенцефалічний бар'єр та потрапляти до центральної нервової системи.

Стильбени з високою вірогідністю не належать до кластеру речовин які можуть бути інгібітором або субстратом білка множинної лікарської резистентності (MDR1/P-glycoprotein).

Встановлено, що стильбени з високою вірогідністю не будуть метаболізуватися у клітинах печінки за участю перелічених цитохромів але можуть інгібувати їх активність. Прогнозований середній час напівжиття ($T_{1/2}$) стильбенів становить 1.4 години, а середній кліренс 1,8 мл/хв/кг.

Прогнозування гострої оральної токсичності Stilbenes свідчить, що вони відносяться до сполук 3-ої ($LD_{50} \leq 300$ мг/кг) категорії токсичності. У ресвератролу було спрогнозовано помірну нефротоксичність. З іншого боку всі стильбени за результатами аналізу можна віднести до речовин з низькою кардіотоксичністю.

Бінарна модель передбачення канцерогенності з високою вірогідністю свідчить про відсутність у досліджених сполук значного онкогенного потенціалу.

Таблиця 3.22 Фізико-хімічні властивості стилібенів з екстракту хмелю розраховані за допомогою web-платформи SwissADME

	MW/NHA	HBA/HBD/RB	Log P (consensus)	Log S (ESOL)	A, (cm ³)	TPSA, (Å ²)
Піцеатаннол	244,24/18	4/4/2	2,14	-3,52	69,90	80,92
Птеростильбен	256,30	3/1/4	3,31	-4,01	76,82	38,69
Ресвератрол	228,24/17	3/3/2	2,48	-3,62	67,88	60,69

Таблиця 3.23 Відповідність макроскопічних дескрипторів стилібенів емпіричним правилам «druglikeness»

	L-Ro5	GF	VR	MR	ER
Піцеатаннол	Так	Так	Так	Так	Так
Птеростильбен	Так	Так	Так	Так	Так
Ресвератрол	Так	Так	Так	Так	Так

Таблиця 3.21 Прогнозовані фармакокінетичні властивості стильбенів, отримані за допомогою web-платформи «admetSAR»

ADMET	Піцеатаннол	Птеростильбен	Ресвератрол
HIA	+/0,9403	+/0,9965	+/0,9884
Caco-2 permeability	+/0,7659	+/0,7473	+/0,8398
Human oral bioavailability	-/0,5857	-/0,6571	-/0,6857
Blood Brain Barrier	-/0,7000	-/0,6250	-/0,6500
P-gp substrate	-/0,9936	-/0,9728	-/0,9889
P-gp inhibitor	-/0,9568	-/0,7975	-/0,9537
CYP3A4 substrate	-/0,7238	-/0,6573	-/0,7342
CYP2C9 substrate	-/0,5963	-/0,5963	-/0,5955

CYP2D6 substrate	-/0,7204	-/0,6581	-/0,6927
CYP inhibitory	+/0,7651	+/0,6700	+/0,8559
Half time (t1/2)	1,174	1,741	1,488
Renal clearance	1,787	1,964	2,029
Acute Oral Toxicity	3 група 0,7909	3 група 0,6558	3 група 0,6825
Carcinogenicity (binary)	-/0,7723	-/0,5979	-/0,6496
Reproductive toxicity	+/0,5222	+/0,5556	-/0,5556
Cardiotoxicity	-/0,7864	-/0,6932	-/0,8361
Hepatotoxicity	-/0,5964	-/0,6343	-/0,6060
Nephrotoxicity	-/0,5896	+/0,4643	+/0,5376

ВИСНОВКИ

1. В роботі було проаналізовано 30 індивідуальних хімічних сполук з екстракту хмелю, які відносяться до 8 різних класів органічних речовин. Для кожної сполуки було розраховано ряд макроскопічних дескрипторів, які використовували для аналізу відповідності характеристик окремої сполуки набору емпіричних правил «druglikeness», які дозволяють якісно оцінити перспективність використання хімічної речовини, як потенційного лікарського засобу.
2. За допомогою web-платформ «admetSAR» та «ADMElab» для кожної сполуки були прогнозовані основні фармакокінетичні характеристики, такі як абсорбція, розподіл, метаболізм, та екскреція. Також для кожної сполуки було застосовано моделі прогнозування загальної гострої та тканинспецифічної токсичності. Порівняння прогнозованих характеристик деяких добре вивчених сполук, таких як кверцетин, 8-пренілнарінгенін та ресвератрол, виявили їх часткову відповідність експериментальним даним, що свідчить про задовільну прогностичну силу моделей *in silico*.
3. Отримані результати можуть бути використані для більш ретельного планування фармакологічного скринінгу окремих сполук з екстракту хмелю *in vitro* та *in vivo*, що дозволить суттєво знизити фінансові та ресурсні затрати на стадії доклінічних випробувань нових лікарських речовин.

ПЕРЕЛІК ПОСИЛАНЬ

1. Higdon, J.; Drake, V.J. An Evidence-Based Approach to Phytochemicals and Other Dietary Factors; Thieme Publishing Group: Stuttgart, Germany, 2012.
2. Knez Hrnčič M, Španinger E, Košir IJ, Knez Ž, Bren U. Hop Compounds: Extraction Techniques, Chemical Analyses, Antioxidative, Antimicrobial, and Anticarcinogenic Effects. *Nutrients*. 2019 Jan 24;11(2):257. doi: 10.3390/nu11020257. PMID: 30678345
3. Neiens, S.D.; Steinhaus, M. Odor-Active Compounds in the Special Flavor Hops Huell Melon and Polaris. *J. Agric. Food Chem.* 2018, 66, 1452–1460.
4. Štulíková, K.; Karabín, M.; Nešpor, J.; Dostálek, P. Therapeutic Perspectives of 8-Prenylnaringenin, a Potent Phytoestrogen from Hops. *Molecules* **2018**, 23, 660.
5. Biendl, M.; Pinzl, C. Hops and health Uses-Effects-History, 2nd updated ed.; German Hop Museum Wonzlach: Wonzlach, Germany, 2013.
6. Brglez Mojzer, E.; Knez-Hrnčič, M.; Škerget, M.; Knez, Ž.; Bren, U. Polyphenols: Extraction methods, antioxidative action, bioavailability and anticarcinogenic effects. *Molecules* 2016, 21, 901.
7. Mutlu Altundağ, E.; Yılmaz, A.M.; Koçtürk, S.; Taga, Y.; Yalçın, A.S. Synergistic Induction of Apoptosis by Quercetin and Curcumin in Chronic Myeloid Leukemia (K562) Cells. *Nutr. Cancer* 2018, 70, 97–108.
8. Steenackers, B.; De Cooman, L.; De Vos, D. Chemical transformations of characteristic hop secondary metabolites in relation to beer properties and the brewing process: A review. *Food Chem.* 2015, 172, 742–756.
9. Van Cleemput, M.; Cattoor, K.; De Bosscher, K.; Haegeman, G.; De Keukeleire, D.; Heyerick, A. Hop (*Humulus lupulus*)-Derived Bitter Acids as Multipotent Bioactive Compounds. *J. Nat. Prod.* 2009, 72, 1220–1230.
10. Pichler, C.; Ferk, F.; Al-Serori, H.; Huber, W.; Jäger, W.; Waldherr, M.; Mišík, M.; Kundi, M.; Nersesyan, A.; Herbacek, I.; et al. Xanthohumol Prevents DNA Damage by Dietary Carcinogens: Results of a Human Intervention Trial. *Cancer Prev. Res.* 2017, 10, 153–160.

11. Niedzwiecki, A.; Roomi, M.W.; Kalinovsky, T.; Rath, M. Anticancer Efficacy of Polyphenols and Their Combinations. *Nutrients* 2016, 8, 552.
12. Zhou, Y.; Zheng, J.; Li, Y.; Xu, D.P.; Li, S.; Chen, Y.M.; Li, H.B. Natural Polyphenols for Prevention and Treatment of Cancer. *Nutrients* 2016, 8, 515.
13. De Keukeleire, J.; Ooms, G.; Heyerick, A.; Roldan-Ruiz, I.; Van Bockstaele, E.; De Keukeleire, D. Formation and accumulation of alpha-acids, beta-acids, desmethylxanthohumol, and xanthohumol during flowering of hops (*Humulus lupulus* L.). *J. Agric. Food Chem.* 2003, 51, 4436–4441.
14. Okada, Y.; Ito, K. Cloning and analysis of valerophenone synthase gene expressed specifically in lupulin gland of hop (*Humulus lupulus* L.). *Biosci. Biotechnol. Biochem.* 2001, 65, 150–155.
15. Chadwick, L.R.; Pauli, G.F.; Farnsworth, N.R. The pharmacognosy of *Humulus lupulus* L. (hops) with an emphasis on estrogenic properties. *Phytomedicine* 2006, 13, 119–131.
16. Lamy, V.; Roussi, S.; Chaabi, M.; Gossé, F.; Schall, N.; Lobstein, A.; Raul, F. Chemopreventive effects of lupulone, a hop α -acid, on human colon cancer-derived metastatic SW620 cells and in a rat model of coloncarcinogenesis. *Carcinogenesis* 2007, 28, 1575–1581.
17. Matsui, H.; Inui, T.; Oka, K.; Fukui, N. The influence of pruning and harvest timing on hop aroma, coneappearance, and yield. *Food Chem.* 2016, 202, 15–22.
18. Schurr, B.C.; Hahne, H.; Kuster, B.; Behr, J.; Vogel, R.F. Molecular mechanisms behind the antimicrobial activity of hop iso- α -acids in *Lactobacillus brevis*. *Food Microbiol.* 2015, 46, 553–563.
19. Kurasawa, T.; Chikaraishi, Y.; Naito, A.; Toyoda, Y.; Notsu, Y. Effect of humulus lupulus on Gastric Secretion in Rat Pylorus-Ligated Model. *Biol. Pharm. Bull.* 2005, 28, 353–357.
20. Zanolì, P.; Zavatti, M. Pharmacognostic and pharmacological profile of *Humulus lupulus* L. *J. Ethnopharmacol.* 2008, 116, 383–396.

21. Walker, J.; Hell, J.; Liszt, K.I.; Dresel, M.; Pignitter, M.; Hofmann, T.; Somoza, V. Identification of Beer Bitter Acids Regulating Mechanisms of Gastric Acid Secretion. *J. Agric. Food Chem.* 2012, 60, 1405–1412.
22. Schiller, H.; Forster, A.; Vonhoff, C.; Hegger, M.; Biller, A.; Winterhoff, H. Sedating effects of *Humulus lupulus* L. extracts. *Phytomedicine* 2006, 13, 535–541.
23. Bortoluzzi, C.; Menten, J.F.M.; Silveira, H.; Melo, A.D.B.; Rostagno, M.H. Hops -acids (*Humulus lupulus*) decrease intestinal gene expression of proinflammatory cytokines in an ex-vivo model. *J. Appl. Poult. Res.* 2016, 25, 191–196.
24. Sandoval-Ramírez, B.A.; Lamuela-Raventós, R.M.; Estruch, R.; Sasot, G.; Doménech, M.; Tresserra-Rimbau, A. Beer Polyphenols and Menopause: Effects and Mechanisms-A Review of Current Knowledge. *Oxid. Med. Cell Longev.* 2017, 2017, 4749131:1–4749131:9.
25. Chen, W.J.; Lin, J.K. Mechanisms of Cancer Chemoprevention by Hop Bitter Acids (Beer Aroma) through Induction of Apoptosis Mediated by Fas and Caspase Cascades. *J. Agric. Food Chem.* 2004, 52, 55–64.
26. Lamy, V.; Roussi, S.; Chaabi, M.; Gossé, F.; Lobstein, A.; Raul, F. Lupulone, a hop bitter acid, activates different death pathways involving apoptotic TRAIL-receptors, in human colon tumor cells and in their derived metastatic cells. *Apoptosis* **2008**, 13, 1232–1242.
27. Saugspier, M.; Dorn, C.; Czech, B.; Gehrig, M.; Heilmann, J.; Hellerbrand, C. Hop bitter acids inhibit tumorigenicity of hepatocellular carcinoma cells in vitro. *Oncol. Rep.* 2012, 28, 1423–1428.
28. Karabín, M.; Hudcová, T.; Jelínek, L.; Dostálek, P. Biologically Active Compounds from Hops and Prospects for Their Use. *Compr. Rev. Food Sci. Food Saf.* 2016, 15, 542–567.
29. Hougee, S.; Faber, J.; Sanders, A.; van den Berg, W.B.; Garssen, J.; Smit, H.F.; Hoijer, M.A. Selective inhibition of COX-2 by a standardized CO₂ extract of *Humulus lupulus* in vitro and its activity in a mouse model of zymosan-induced arthritis. *Planta Med.* **2006**, 72, 228–233.

30. Lee, J.C.; Kundu, J.K.; Hwang, D.M.; Na, H.K.; Surh, Y.J. Humulone inhibits phorbol ester-induced COX-2 expression in mouse skin by blocking activation of NF-kappa B and AP-1: I kappa B kinase and c-Jun-N-terminal kinase as respective potential upstream targets. *Carcinogenesis* 2007, 28, 1491–1498.
31. Hsu, C.H.; Ho, Y.S.; Lai, C.S.; Hsieh, S.C.; Chen, L.H.; Lin, E.; Ho, C.T.; Pan, M.H. Hexahydro-_-acids potently inhibit 12-O-tetradecanoylphorbol 13-acetate-induced skin inflammation and tumor promotion in mice. *J. Agric. Food Chem.* 2013, 61, 11541–11549.
32. Abram, V.; Čeh, B.; Vidmar, M.; Hercezi, M.; Lazic', N.; Bucik, V.; Smole Mozina, S.; Kosir, I.J.; Kac, M.; Demšar, L.; et al. A comparison of antioxidant and antimicrobial activity between hop leaves and hop cones. *Ind. Crop. Prod.* 2015, 64, 124–134.
33. Plazar, J. Mechanism of Antigenotoxic Activity of Xanthohumol and Related Prenylflavonoids from Hops (*Humulus lupulus* L.). Dissertation Thesis, Nacionalni inštitut za biologijo, Ljubljana, Slovenia, 2007.
34. Mukai, R.; Horikawa, H.; Fujikura, Y.; Kawamura, T.; Nemoto, H.; Nikawa, T.; Terao, J. Prevention of disuse muscle atrophy by dietary ingestion of 8-prenylnaringenin in denervated mice. *PLoS ONE* 2012, 7, e45048.
35. Mukai, R.; Fujikura, Y.; Murota, K.; Uehara, M.; Minekawa, S.; Matsui, N.; Kawamura, T.; Nemoto, H. Terao, J. Prenylation enhances quercetin uptake and reduces efflux in Caco-2 cells and enhances tissue accumulation in mice fed long-term. *J. Nutr.* 2013, 143, 1558–1564.
36. Calvo-Castro, L.A.; Burkard, M.; Sus, N.; Scheubeck, G.; Leischner, C.; Lauer, U.M.; Bosy-Westphal, A.; Hund, V.; Busch, C.; Venturelli, S.; et al. The Oral Bioavailability of 8-Prenylnaringenin from Hops (*Humulus lupulus* L.) in Healthy Women and Men is Significantly Higher than that of its Positional Isomer 6-Prenylnaringenin in a Randomized Crossover Trial. *Mol. Nutr. Food Res.* **2018**, 62, e1700838.
37. Gerhäuser, C.; Alt, A.; Heiss, E.; Gamal-Eldeen, A.; Klimo, K.; Knauff, J.; Neumann, I.; Scherf, H.R.; Frank, N.; Bartsch, H.; et al. Cancer chemopreventive

- activity of Xanthohumol, a natural product derived from hop. *Mol. Cancer Ther.* 2002, 1, 959–969.
38. Harikumar, K.B.; Kunnumakkara, A.B.; Ahn, K.S.; Anand, P.; Krishnan, S.; Guha, S.; Aggarwa, B.B. Modification of the cysteine residues in I κ B kinase and NF- κ B (p65) by xanthohumol leads to suppression of NF- κ B–regulated gene products and potentiation of apoptosis in leukemia cells. *Blood* 2009, 113, 2003–2013.
39. Pan, L.; Becker, H.; Gerhäuser, C. Xanthohumol induces apoptosis in cultured 40-16 human colon cancer cells by activation of the death receptor- and mitochondrial pathway. *Mol. Nutr. Food Res.* 2005, 49, 837–843.
40. Yang, J.-Y.; Della-Fera, M.A.; Rayalam, S.; Baile, C.A. Effect of xanthohumol and isoxanthohumol on 3T3-L1 cell apoptosis and adipogenesis. *Apoptosis* 2007, 12, 1953–1963. [
41. Zhang, B.; Chu, W.; Wei, P.; Liu, Y.; Wei, T. Xanthohumol induces generation of reactive oxygen species and triggers apoptosis through inhibition of mitochondrial electron transfer chain complex I. *Free Radic. Biol. Med.* 2015, 89, 486–497.
42. Mojzis, J.; Varinska, L.; Mojziso,va, G.; Kostova, I.; Mirossay, L. Antiangiogenic effects of flavonoids and chalcones. *Pharmacol. Res.* 2008, 57, 259–265.
43. Stracke, D.; Schulz, T.; Prehm, P. Inhibitors of hyaluronan export from hops prevent osteoarthritic reactions. *Mol. Nutr. Food Res.* 2011, 55, 485–494.
44. Nozawa, H.; Nakao, W.; Zhao, F.; Kondo, K. Dietary supplement of isohumulones inhibits the formation of aberrant crypt foci with a concomitant decrease in prostaglandin E2 level in rat colon. *Mol. Nutr. Food Res.* 2005, 49, 772–778.
45. Rudzitis-Auth, J.; Körbel, C.; Scheuer, C.; Menger, M.D.; Laschke, M.W. Xanthohumol inhibits growth and vascularization of developing endometriotic lesions. *Hum. Reprod.* 2012, 27, 1735–1744.
46. Ameh, S.J.; Ibekwe, N.N.; Ebeshi, B.U. Essential Oils in Ginger, Hops, Cloves, and Pepper Flavored Beverages—A Review. *J. Dietary Suppl.* 2015, 12, 241–260.
47. Rad, M.; Hümpel, M.; Schaefer, O.; Schoemaker, R.C.; Schleuning, W.D.; Cohen, A.F.; Burggraaf, J. Pharmacokinetics and systemic endocrine effects of the phyto-

- oestrogen 8-prenylnaringenin after single oral doses to postmenopausal women. *Br. J. Clin. Pharmacol.* 2006, 62, 288–296.
48. Keiler, A.M.; Macejova, D.; Dietz, B.M.; Bolton, J.L.; Pauli, G.F.; Chen, S.N.; van Breemen, R.B.; Nikolic, D.; Goerl, F.; Muders, M.H.; et al. Evaluation of estrogenic potency of a standardized hops extract on mammary gland biology and on MNU-induced mammary tumor growth in rats. *J. Steroid. Biochem. Mol. Biol.* 2017, 174, 234–241.
49. Erkkola, R.; Vervarcke, S.; Vansteelandt, S.; Rompotti, P.; De Keukeleire, D.; Heyerick, A. A randomized, double-blind, placebo-controlled, cross-over pilot study on the use of a standardized hop extract to alleviate menopausal discomforts. *Phytomedicine* 2010, 17, 389–396.
50. Sandoval-Ramírez, B.A.; Lamuela-Raventós, R.M.; Estruch, R.; Sasot, G.; Doménech, M.; Tresserra-Rimbau, A. Beer Polyphenols and Menopause: Effects and Mechanisms-A Review of Current Knowledge. *Oxid. Med. Cell Longev.* 2017, 2017, 4749131:1–4749131:9.
51. Delmulle, L.; Vanden Berghe, T.; De Keukeleire, D.; Vandenabeele, P. Treatment of PC-3 and DU145 ProstateCancer Cells by Prenylflavonoids from Hop (*Humulus lupulus* L.) induces a Caspase-independent Form of Cell Death. *Phytother. Res.* 2008, 22, 197–203.
52. Diller, R.A.; Riepl, H.M.; Rose, O.; Frias, C.; Henze, G.; Prokop, A. Synthesis of Demethylxanthohumol, a New Potent Apoptosis-Inducing Agent from Hops. *Chem. Biodivers.* 2005, 2, 1331–1337.
53. Gerhauser, C. Broad spectrum antiinfective potential of xanthohumol from hop (*Humulus lupulus* L.) in comparison with activities of other hop constituents and xanthohumol metabolites. *Mol. Nutr. Food Res.* 2005, 49, 827–831.
54. Fresco, P.; Borges, F.; Diniz, C.; Marques, M.P.M. New Insights on the Anticancer Properties of Dietary Polyphenols. *Med. Res. Rev.* 2006, 26, 747–766.
55. Kampa, M.; Nifli, A.-P.; Notas, G.; Castanas, E. Polyphenols and cancer cell growth. *Rev. Physiol. Biochem. Pharmacol.* 2007, 159, 79–113.

56. Manach, C.; Scalbert, A.; Morand, C.; Rémésy, C.; Jiménez, L. Polyphenols: Food sources and bioavailability. *Am. J. Clin. Nutr.* 2004, 79, 727–747.
57. Sharmila, G.; Bhat, F.A.; Arunkumar, R.; Elumalai, P.; Singh, P.R.; Senthilkumar, K.; Arunakaran, J. Chemopreventive effect of quercetin, a natural dietary flavonoid on prostate cancer in in vivo model. *Clin. Nutr.* 2014, 33, 718–726.
58. Tabrez, S.T.; Priyadarshini, M.; Urooj, M.; Shakil, S.; Ashraf, G.M.; Khan, M.S.; Kamal, M.A.; Alam, Q.; Jabir, N.R.; Abuzenadah, A.M.; et al. Cancer Chemoprevention by Polyphenols and Their Potential Application as Nanomedicine. *J. Environ. Sci. Health Part C* 2013, 31, 67–98.
59. Lewandowska, H.; Kalinowska, M.; Lewandowski, W.; Stępkowski, T.M.; Brzóska, K. The role of natural polyphenols in cell signaling and cytoprotection against cancer development. *J. Nutr. Biochem.* 2015, 32, 1–19.
60. Spagnuolo, C.; Russo, M.; Bilotto, S.; Tedesco, I.; Laratta, B.; Russo, G.L. Dietary polyphenols in cancer prevention: The example of the flavonoid quercetin in leukemia. *Ann. N. Y. Acad. Sci.* 2012, 1259, 95–103.
61. Dai, J.; Mumper, J.R. Plant Phenolics: Extraction, Analysis and Their Antioxidant and Anticancer Properties. *Molecules* 2010, 15, 7313–7352.
62. Segawa, S.; Yasui, K.; Takata, Y.; Kurihara, T.; Kaneda, H.; Watari, J. Flavonoid Glycosides Extracted from Hop (*Humulus lupulus* L.) as Inhibitors of Chemical Mediator Release from Human Basophilic KU812 Cells. *Biosci. Biotechnol. Biochem.* 2006, 70, 2990–2997.
63. Kosasi, S.; Van Der Sluism, W.G.; Labadie, R.P. Multifidol and Multifidol Glucoside From the Latex of *Jatropha Multifida*. *Phytochemistry* 1989, 28, 2439–2441.
64. Bohr, G.; Gerhäuser, C.; Knauff, J.; Zapp, J.; Becker, H. Anti-inflammatory Acylphloroglucinol Derivatives from Hops (*Humulus lupulus*). *J. Nat. Prod.* 2005, 68, 1545–1548.
65. Akazawa, H.; Kohno, H.; Tokuda, H.; Suzuki, N.; Yasukawa, K.; Kimura, Y.; Manosroi, A.; Manosroi, J.; Akihisa, T. Anti-Inflammatory and Anti-Tumor-

- Promoting Effects of 5-Deprenyllupulonol C and Other Compounds from Hop (*Humulus lupulus* L.). *Chem. Biodivers.* 2012, 9, 1045–1054.
66. Lu, D.-Y.; Chang, C.-S.; Yeh, W.-L.; Tang, C.-H.; Cheung, C.-W.; Leung, Y.-M.; Liu, J.-F.; Wong, K.-L. The novel phloroglucinol derivative BFP induces apoptosis of glioma cancer through reactive oxygen species and endoplasmic reticulum stress pathways. *Phytomedicine* 2012, 19, 1093–1100.
67. Ghosh, S.; Basak, P.; Duttam, S.; Chowdhury, S.; Sil, P.C. New insights into the ameliorative effects of ferulic acid in pathophysiological conditions. *Food Chem. Toxicol.* 2017, 103, 41–55.
68. Zhang, X.; Lin, D.; Jiang, R.; Li, H.; Wan, J.; Li, H. Ferulic acid exerts antitumor activity and inhibits metastasis in breast cancer cells by regulating epithelial to mesenchymal transition. *Oncol. Rep.* 2016, 36, 271–278.
69. Yang, C.S.; Landau, J.M.; Huang, M.-T.; Newmark, H.L. Inhibition of carcinogenesis by dietary Polyphenolic compounds. *Annu. Rev. Nutr.* 2001, 21, 381–406.
70. Izquierdo-Torres, E.; Rodríguez, G.; Meneses-Morales, I.; Zarain-Herzberg, A. ATP2A3 gene as an important player for resveratrol anticancer activity in breast cancer cells. *Mol. Carcinog.* 2017, 56, 1703–1711.
71. Zeng, Y.H.; Zhou, L.Y.; Chen, Q.Z.; Li, Y.; Shao, Y.; Ren, W.Y.; Liao, Y.P.; Wang, H.; Zhu, J.H.; Huang, M.; et al. Resveratrol inactivates PI3K/Akt signaling through upregulating BMP7 in human colon cancer cells. *Oncol. Rep.* 2017, 38, 456–464.
72. Park, E.J.; Pezzuto, J.M. The pharmacology of resveratrol in animals and humans. *Biochim. Biophys. Acta* 2015, 1852, 1071–1113.
73. Pollastri, M.; Overview on the rule of five. *Curr Protoc Pharmacol* 2010, 49: 9.12.1-9.12.8. <https://doi.org/10.1002/0471141755.ph0912s49>
74. Ghose, G.; Viswanadhan, V.; Wendoloski, John. A knowledge-based approach in designing combinatorial or medicinal chemistry libraries for drug discovery. *J. Comb. Chem.* 1999, 1(1), 55-68. <https://doi.org/10.1021/cc9800071>

75. Veber, D.; Johnson, S.; Cheng, H.; Smith, B.; Ward, K.; Kopple, K. Molecular properties that influence the oral bioavailability of drug candidates. *J. Med. Chem.* 2002, 45(12), 2615-2623. <https://doi.org/10.1021/jm020017n>
76. Muegge, I.; Heald, S.L.; Brittelli, D. Simple selection criteria for drug-like chemical matter. *J Med Chem.* 2001, 44(12), 1841-6. <https://doi.org/10.1021/jm015507e>
77. Rutkowska, E.; Pajak, K.; Józwiak, K. Lipophilicity--methods of determination and its role in medicinal chemistry. *Acta Pol Pharm.* 2013, 70(1), 3-18. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23610954>
78. Alqahtani, M.; Kazi, M.; Alsenaidy, M.; Ahmad, M. Advances in Oral Drug Delivery. *Front. Pharmacol* 2021, 21. <https://doi.org/10.3389/fphar.2021.618411>
79. In silico ADMET prediction: recent advances, current challenges and future trends. / Cheng F, Li W, Liu G, Tang Y. *Curr // Med Chem.* 2013;13(11):1273-89. doi: 10.2174/15680266113139990033
80. Hongbin Yang, Chaofeng Lou, Lixia Sun, Jie Li, Yingchun Cai, Zhuang Wang, Weihua Li, Guixia Liu, Yun Tang. admetSAR 2.0: web-service for prediction and optimization of chemical ADMET properties. *Bioinformatics*, 2018.
81. Caldwell J, Gardner I, Swales N. An introduction to drug disposition: the basic principles of absorption, distribution, metabolism, and excretion. *Toxicol Pathol.* 1995 Mar-Apr;23(2):102-14.
82. Wang Z, Yang H, Wu Z, Wang T, Li W, Tang Y, Liu G. In Silico Prediction of Blood-Brain Barrier Permeability of Compounds by Machine Learning and Resampling Methods. *Chem. Med. Chem.* 2018 Oct 22;13(20):2189-2201. doi: 10.1002/cmdc.201800533
83. P-glycoprotein: a defense mechanism limiting oral bioavailability and CNS accumulation of drugs. Fromm MF. *Int J Clin Pharmacol Ther.* 2000 Feb;38(2):69-74. doi: 10.5414/cpp38069.
84. Wang Z, Chen Y, Liang H, Bender A, Glen RC, Yan A. P-glycoprotein substrate models using support vector machines based on a comprehensive data set. *J Chem Inf Model.* 2011 Jun 27;51(6):1447-56. doi: 10.1021/ci2001583.

85. Broccatelli F, Carosati E, Neri A, Frosini M, Goracci L, Oprea TI, Cruciani G. A novel approach for predicting P-glycoprotein (ABCB1) inhibition using molecular interaction fields. *J Med Chem.* 2011 Mar 24;54(6):1740-51. doi: 10.1021/jm101421d
86. Cheng F, Yu Y, Shen J, Yang L, Li W, Liu G, Lee PW, Tang Y. Classification of cytochrome P450 inhibitors and noninhibitors using combined classifiers. *J Chem Inf Model.* 2011 May 23;51(5):996-1011. doi: 10.1021/ci200028n
87. Toutain PL, Bousquet-Mélou A. Plasma clearance. *J Vet Pharmacol Ther.* 2004 Dec;27(6):415-25.
88. Zhu H, Martin TM, Ye L, Sedykh A, Young DM, Tropsha A. Quantitative structure-activity relationship modeling of rat acute toxicity by oral exposure. *Chem Res Toxicol.* 2009 Dec;22(12):1913-21. doi: 10.1021/tx900189p
89. Ostapowicz G, Fontana RJ, Schiødt FV, Larson A, Davern TJ, Han SH, et al. (December 2002). "Results of a prospective study of acute liver failure at 17 tertiary care centers in the United States". *Ann Intern Med.* **137** (12): 947–54. doi:10.7326/0003-4819-137-12-200212170-00007
90. Mulliner D, Schmidt F, Stolte M, Spirkl HP, Czich A, Amberg A. Computational Models for Human and Animal Hepatotoxicity with a Global Application Scope. *Chem Res Toxicol.* 2016 May 16;29(5):757-67. doi: 10.1021/acs.chemrestox
91. Al-Naimi MS, Rasheed HA, Hussien NR, Al-Kuraishy HM, Al-Gareeb AI. Nephrotoxicity: Role and significance of renal biomarkers in the early detection of acute renal injury. *J Adv Pharm Technol Res.* 2019 Jul-Sep;10(3):95-99. doi: 10.4103/japtr
92. Wang T, Sun J, Zhao Q. Investigating cardiotoxicity related with hERG channel blockers using molecular fingerprints and graph attention mechanism. *Comput Biol Med.* 2023 Feb;153:106464. doi: 10.1016/j.combiomed.2022.106464
93. Li F, Fan D, Wang H, Yang H, Li W, Tang Y, Liu G. *In silico* prediction of pesticide aquatic toxicity with chemical category approaches. *Toxicol Res (Camb).* 2017 Jul 31;6(6):831-842. doi: 10.1039/c7tx00144d

94. Jiang C, Yang H, Di P, Li W, Tang Y, Liu G. In silico prediction of chemical reproductive toxicity using machine learning. *J Appl Toxicol*. 2019 Jun;39(6):844-854. doi: 10.1002/jat.3772.
95. Belitskiy GA, Kirsanov KI, Lesovaya EA, Yakubovskaya MG. Drug-Related Carcinogenesis: Risk Factors and Approaches for Its Prevention. *Biochemistry (Mosc)*. 2020 Jan;85(Suppl 1):S79-S107. doi: 10.1134/S0006297920140059.
96. Li X, Du Z, Wang J, Wu Z, Li W, Liu G, Shen X, Tang Y. In Silico Estimation of Chemical Carcinogenicity with Binary and Ternary Classification Methods. *Mol Inform*. 2015 Apr;34(4):228-35. doi: 10.1002/minf.201400127.