

ФАРМАЦІЯ, ПРОМИСЛОВА ФАРМАЦІЯ

УДК 615.1:615.32

DOI <https://doi.org/10.32689/2663-0672-2023-5-21>

Оксана КРИЩИК

кандидат хімічних наук, доцент кафедри фармації та технології органічних речовин Державного вищого навчального закладу «Український державний хіміко-технологічний університет», просп. Гагаріна, 8, м. Дніпро, Україна, індекс 49005 (oxanakp15@gmail.com)

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9102-2699>

Оксана KRYSHCHYK

Candidate of Chemical Sciences, Associate Professor of the Department of Pharmacy and Technology of Organic Substances of the State Higher Educational Institution "Ukrainian State University of Chemistry and Technology", ave. Gagarina, 8, Dnipro, Ukraine, postal code 49005 (oxanakp15@gmail.com)

Бібліографічний опис статті: Крищик О. Обґрунтування складу комбінованого рослинного гіпоглікемічного засобу. *Сучасна медицина, фармація та психологічне здоров'я*. 2023. Вип. 5 (14). С. 129–139. DOI: <https://doi.org/10.32689/2663-0672-2023-5-21>

Bibliographic description of the article: Kryshchik, O. (2023). Obhruntuvannia skladu kombinovanoho roslynnoho hypohlykemichnoho zasobu [Justification of the composition of the combined vegetable hypoglycemic remedy]. *Suchasna medytsyna, farmatsiia ta psykhohohichne zdorovia – Modern medicine, pharmacy and psychological health*, 5 (14), 129–139. DOI: <https://doi.org/10.32689/2663-0672-2023-5-21>

ОБґРУНТУВАННЯ СКЛАДУ КОМБІНОВАНОГО РОСЛИННОГО ГІПОГЛІКЕМІЧНОГО ЗАСОБУ

Анотація. Постановка проблеми. Цукровий діабет 2 типу є серйозною медико-соціальною проблемою, поширеність якої зростає з численними виснажливими ускладненнями. У лікуванні та профілактиці цукрового діабету 2 типу використання фітотерапії набуває все більшого значення. В Україні перелік офіційних антидіабетичних препаратів рослинного походження обмежений. **Аналіз останніх досліджень і публікацій.** Увага до ролі фітопрепаратів у лікуванні цукрового діабету постійно зростає. Аналіз публікацій свідчить, що фітотерапія повинна бути обов'язковим компонентом у лікуванні цукрового діабету, оскільки в багатьох випадках вона запобігає розвитку уражень серцево-судинної системи, діабетичних нейро-, ретинопатій, уражень нирок, печінки або віддаляє появу цих патологій. **Формулювання мети статті.** Метою дослідження є оцінка ймовірного фармакологічного потенціалу біологічно активних речовин рослин *Momordica charantia*, *Gymnema sylvestre*, *Encicostemma littorale* за допомогою *in silico* ресурсів та теоретичне обґрунтування їхньої фармакологічної активності. **Виклад основного матеріалу дослідження.** Проведено прогноз біологічної активності сполук, які містяться в екстрактах *Momordica charantia*, *Gymnema sylvestre*, *Encicostemma littorale*. З використанням програми GUSAR проведено аналіз гострої токсичності для щурів. Обрані сполуки були перевірені на відповідність критеріям Ліпінські. Досліджувані сполуки можна використовувати як сполуки-кандидати для створення лікарських засобів. **Висновки.** При прогнозуванні біологічної активності досліджувані біологічно активні речовини *Momordica charantia*, *Gymnema sylvestre*, *Encicostemma littorale* виявили протидіабетичну, гіпоглікемічну, гіполіпідемічну, протипухлинну, гепатопротекторну, хіміопротекторну активність. Розраховано показники гострої токсичності досліджуваних речовин. Встановлено відповідність досліджуваних біологічно активних речовин показникам фармакокінетики. Запропоновано склад комбінованого гіпоглікемічного препарату.

Ключові слова: фітопрепарати, цукровий діабет, гіпоглікемічні засоби, прогноз біологічної активності.

JUSTIFICATION OF THE COMPOSITION OF THE COMBINED VEGETABLE HYPOGLYCEMICAL REMEDY

Abstract. Formulation of the problem. Type 2 diabetes is a serious medical and social problem, the prevalence of which is increasing with numerous debilitating complications. In the treatment and prevention of type 2 diabetes, the use of herbal medicine is becoming more and more important. In Ukraine, the list of official antidiabetic drugs of plant origin is limited. **Analysis of recent research and publications.** Attention to the role of herbal medicines in the treatment of diabetes is constantly increasing. The analysis of publications shows that phytotherapy should be a mandatory component in the treatment of diabetes, since in many cases it prevents the development of cardiovascular system lesions, diabetic neuro-, retinopathy, kidney and liver lesions or postpones the appearance of these pathologies. **Formulation of the purpose of the article.** The aim of the study is to evaluate the probable pharmacological potential of the biologically active substances of the plants *Momordica charantia*, *Gymnema sylvestre*, *Encicostemma littorale* using *in silico* resources and theoretical justification of their pharmacological activity. **Presentation of the main research material.** The biological activity of the compounds contained in the extracts of *Momordica charantia*,

Gymnema sylvestre, and *Enicostemma littorale* was predicted. An acute toxicity analysis for rats was performed using the GUSAR program. Selected compounds were tested for compliance with Lipinski's criteria. The studied compounds can be used as candidate compounds for the creation of medicinal products. **Conclusions.** When predicting biological activity, the studied biologically active substances *Momordica charantia*, *Gymnema sylvestre*, *Enicostemma littorale* revealed antidiabetic, hypoglycemic, hypolipidemic, antitumor, hepatoprotective, and chemopreventive activity. The indicators of acute toxicity of the studied substances were calculated. Correspondence of the investigated biologically active substances to the pharmacokinetic indicators was established. The composition of the combined hypoglycemic drug is proposed.

Key words: herbal medicines, diabetes, hypoglycemic agents, prediction of biological activity.

Постановка проблеми. Цукровий діабет 2 типу (ЦД 2) є серйозною медико-соціальною проблемою, поширеність якої зростає з численними виснажливими ускладненнями.

У лікуванні та профілактиці ЦД 2, використання фітотерапії набуває все більшого значення поряд з синтетичними препаратами. Механізм дії фітопрепаратів передбачає зміну глікемічного метаболізму, зниження рівня холестерину та полегшення секреції інсуліну. Крім того, їхні побічні ефекти є мінімальними [1].

З метою лікування цукрового діабету 2 типу у світі використовується більш ніж 1200 видів лікарських рослин [2]. У препаратів 111 лікарських рослин встановлено здатність протидіяти інсуліно-резистентності [3].

В Україні перелік офіційних антидіабетичних препаратів рослинного походження обмежений (пагони чорниці звичайної, стулки плодів квасолі звичайної, збір «Арфазетин» і збір «Садифіт»). Доля препаратів рослинного походження підгрупи А10 «Протидіабетики» є найменшою і становить 2,9% [4].

Доцільно дослідити лікарські рослини з потенційними антидіабетичними властивостями, спрогнозувати їхню біологічну активність за допомогою віртуального скринінгу для створення комплексного рослинного препарату для лікування та профілактики діабету.

Момордика харантія (*Momordica charantia*) відома протягом століть і використовувалася у традиційній і народній медицині для лікування цукрового діабету 2 типу, гіпертонії, ожиріння, раку, бактеріальних і вірусних інфекцій. Також було виявлено, що екстракт момордики має протизапальну, антиоксидантну, протимікробну та протиракову дію [5–7].

Джимнема сільвестра (*Gymnema sylvestre*) вважається однією з рослин з потужними протидіабетичними властивостями. Ця рослина також відома своєю антиоксидантною, антибіотичною, протизапальною, противірусною, гастро- та гепатопротекторною, протираковою та гіполіпідемічною активністю [8; 9].

Фітохімічні компоненти енікостеми прибережної (*Enicostemma littorale*) мають антимікробні, противиракові, протизапальні, гіполіпідемічні, гепатопротекторні та гіпоглікемічні властивості [10–12].

Аналіз останніх досліджень і публікацій.

Увага до ролі фітопрепаратів у лікуванні цукрового діабету постійно зростає. Серед великої кількості лікарських рослин, які традиційно застосовуються при цукровому діабеті, багато видів досліджено на доклінічному етапі та менша кількість – у клініці. Клінічно доведено доцільність застосування ресвератролу як активатора сіртуїну SIRT1 при цукровому діабеті 2 типу [13].

Діючі речовини, які відповідають за гіпоглікемічний потенціал, мають різнонаправлені механізми впливу і класифікуються наступним чином [14]:

1. Алкалоїди (берберин, катарантин, віндолін, віндоліненвінбластин, сотолон, тригонелін, гінкголіди, алілпропілу дисульфід, мармесін, егелін, епіфагомін тощо).

2. Амінокислоти, аміни, похідні карбоксильних кислот (аліцин, апігенін, гурмарин, бетаїн, холін, триметиламін, гідроксицитринова кислота, ферулова кислота, лейцин, ізoleyцин, аланін, поліпептид P, S-метилцистеїну сульфоксид, S-алілцистеїну сульфоксид тощо).

3. Антраноїди (алоїн, емодин, віцин, евгенол, гераніол, торахрізон, торалактон, реїн, алатернін тощо).

4. Вуглеводи (глюкоманан, каріофілін, протеїн-зв'язаний полісахарид, пектинові волокна, целюлоза, маноза, D-арабінітол, мукополісахариди, інулін, леулін, фруктоолігосахариди).

5. Глікозиди (джимнемова кислота, астрагалін, скополін, кукурбітацин, арбутин, лейкоціанідини, пеларгонідин, момордин, момордїцин, харантин тощо).

6. Флавоноїди (катехіни, епігалокатехіни, кверцетин, ізокверцетин, α -цефалін, гесперидин, флавоноли, ізофлавоноли, проантоціанідини, α -терпінеол, гексанол тощо).

7. Пептидоглікани (глютен, тараксацерин, глюкозамін тощо).

8. Поліфеноли та їхні похідні (куркумін, триметрон, елагова кислота та її похідні, таніни тощо).

9. Сапоніни (стигмастерол, T-сидипол, діосгенін, урсолова кислота, дитерпени тощо).

10. Мінеральні речовини, вітаміни (цинк, вітаміни A, E тощо).

Таким чином, фітотерапія повинна бути обов'язковим компонентом в лікуванні ЦД, оскільки в багатьох випадках запобігає розвитку

уражень серцево-судинної системи, діабетичних нейро-, ретинопатій, уражень нирок, печінки або віддаляє появу цих патологій. Низка лікарських рослин запобігає розвитку ускладнень ЦД не тільки внаслідок гіпоглікемічного ефекту, але й завдяки зниженню оксидативного стресу, модуляції метаболізму ксенобіотиків, депресії глюконеогенезних ферментів [15].

Momordica charantia – представник родини гарбузових, росте в тропічних районах Амазонки, Східної Африки, Азії, Індії, Південної Америки та Карибського басейну і традиційно використовується як їжа та ліки, містить тритерпеноїди, сапоніни, поліпептиди, флавоноїди, алкалоїди та стерини [5–7].

Антидіабетичний механізм екстрактів момордики пов'язують з посиленням секреції інсуліну острівцями Лангерганса, зниженням глікогенезу в тканині печінки, підвищенням периферичної утилізації глюкози та підвищенням рівня сироваткового білка [16].

Gymnema sylvestre – тропічна рослина, вічнозелена, задеревеніла ліана, представник родини ластовневі, містить кілька терапевтично важливих хімічних сполук, таких як стигмастерол, тритерпенові сапоніни олеананового та дамаранового ряду [8;9].

Encostemma littorale — багаторічна трав'яниста рослина родини тирличеві. Доведено, що свертіамарин, який є основною сполукою енікостеми прибережної, збільшує чутливість до інсуліну та регулює вуглеводний і жировий обмін, має гіполіпідемічний та інсуліносенсibiliзуючий ефект при експериментально індукованому інсулінонезалежному цукровому діабеті (NIDDM) у щурів [17].

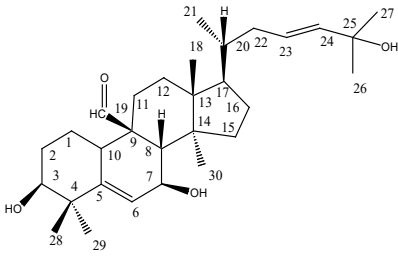
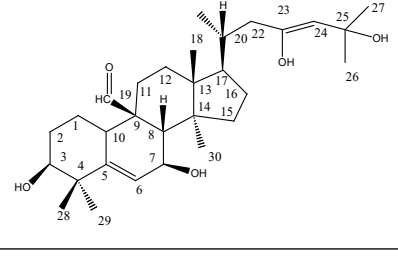
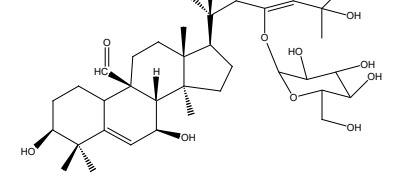
Формулювання мети статті. Метою дослідження є оцінка ймовірного фармакологічного потенціалу біологічно активних речовин рослин *Momordica charantia*, *Gymnema sylvestre*, *Encostemma littorale* за допомогою *in silico* ресурсів та теоретичне обґрунтування їхньої фармакологічної активності.

Виклад основного матеріалу дослідження. З використанням комп'ютерної програми PASS [18] нами було проведено прогноз біологічної активності сполук, які містяться в екстрактах *Momordica charantia*, *Gymnema sylvestre*, *Encostemma littorale*. Всі сполуки, аналіз структур яких проводився, були описані у літературі [5–12]. З використанням програми GUSAR проведено аналіз гострої токсичності для щурів [19]. Обрані сполуки були перевірені на відповідність критеріям Ліпінскі [20].

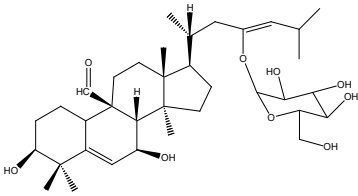
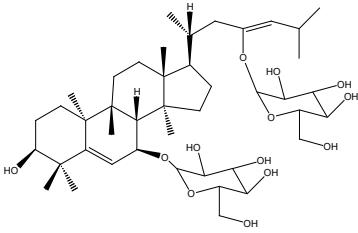
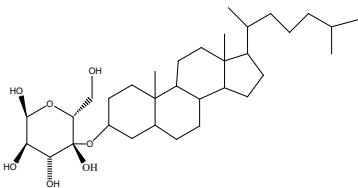
Для оцінки відібрано активності з показником $P_a > 0,7$ (табл. 1–3).

Таблиця 1

Результати прогнозу активності досліджуваних сполук *Momordica charantia*

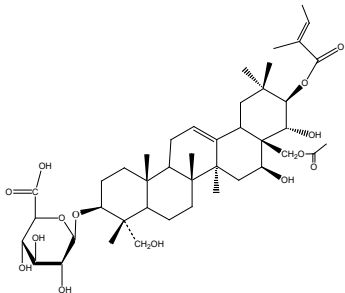
№	Дослідна сполука	Формула	P_a	Активність
1	3 β , 7 β , 25-тригідроксикуркурбіта-5,23 (E)-дієн-19-аль		0,958	Хіміопротекторна
			0,895	Гепатопротекторна
			0,881	Протипухлинна
			0,849	Агоніст апоптозу
			0,797	Протипухлинна (рак легенів)
			0,739	Інгібітор фосфатази
			0,708	Гіполіпідемічна
2	Момордицин I		0,919	Хіміопротекторна
			0,815	Протипухлинна
			0,791	Агоніст апоптозу
			0,758	Гепатопротекторна
			0,753	Протипухлинна (рак легенів)
			0,738	Інгібітор фосфатази
			0,626	Гіполіпідемічна
3	Момордицин II		0,987	Хіміопротекторна
			0,943	Гепатопротекторна
			0,817	Протипухлинна
			0,810	Антагоніст холестеролу
			0,763	Гіполіпідемічна
			0,724	Протипухлинна (рак легенів)

Продовження таблиці 1

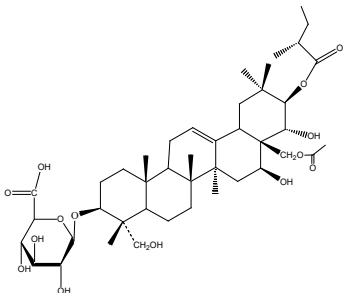
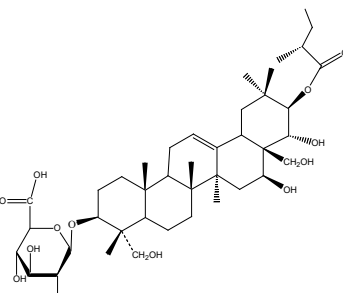
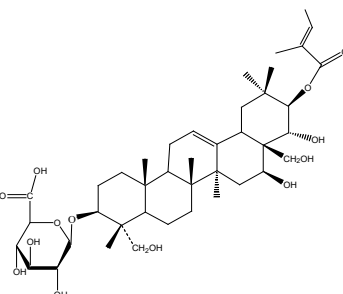
4	3-гідроксикукурбіта-5,24-дієн-19-аль-7,23-ді- <i>O</i> - β -глюкопіранозид		0,984	Хіміопротекторна
			0,923	Інгібітор алкенілгліцерофосфохолін гідролази
			0,903	Гепатопротекторна
			0,882	Антагоніст холестеролу
			0,836	Противухлинна
5	Кугуаглікозид G		0,956	Інгібітор алкенілгліцерофосфохолін гідролази
			0,954	Хіміопротекторна
			0,909	Антагоніст холестеролу
			0,868	Гіполіпідемічна
			0,863	Гепатопротекторна
			0,842	Інгібітор алкенілгліцерофосфоетаноламіногідролази
			0,835	Інгібітор бензоат- <i>CoA</i> ліази
			0,808	Інгібітор глюкан ендо-1,3-бета- <i>D</i> -глюкозидази
			0,806	Активатор капсази-3
6	Харантин		0,981	Інгібітор алкенілгліцерофосфохолін гідролази
			0,960	Інгібітор глюкан ендо-1,3-бета- <i>D</i> -глюкозидази
			0,953	Антагоніст холестеролу
			0,931	Інгібітор алкенілгліцерофосфоетаноламіногідролази
			0,896	Гепатопротекторна
			0,892	Антигіперхолестеринемічна
			0,868	Гіполіпідемічна
			0,862	Загальний анестетик
0,773	Хіміопротекторна			

Таблиця 2

Результати прогнозу активності досліджуваних сполук *Gymnema sylvestris*

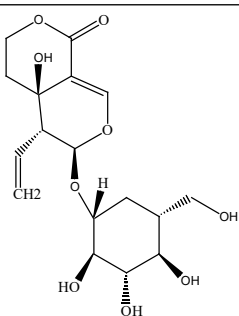
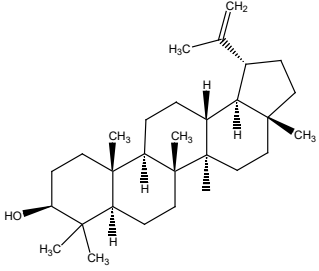
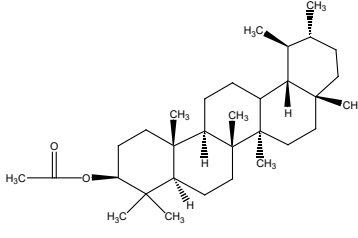
№	Дослідна сполука	Формула	P_a	Активність
1	Джимнемова кислота I		0,996	Гепатопротекторна
			0,977	Інгібітор ліпідної пероксидази
			0,958	Хіміопротекторна
			0,942	Противухлинна
			0,853	Протизапальна
			0,826	Фунгіцидна
			0,814	Гіполіпідемічна
			0,784	Противухлинна (рак легень)
			0,730	Противухлинна (рак яєчників)
			0,722	Антивірусна (протигриозна)
0,717	Інгібітор оксиредуктази			

Продовження таблиці 2

2	Джимнемова кислота II		0,990	Гепатопротекторна
			0,970	Хіміопротекторна
			0,907	Протипухлинна
			0,881	Антагоніст цілісності мембрани
			0,866	Гіполіпідемічна
			0,864	Інгібітор оксидоредуктази
			0,853	Імуностимулятор
			0,840	Протизапальна
			0,823	Інгібітор ліпідної пероксидази
			0,812	Ранозагоювальна дія
			0,813	Фунгіцидна
			0,757	Протипухлинна (рак легень)
3	Джимнемова кислота III		0,991	Гепатопротекторна
			0,948	Хіміопротекторна
			0,908	Протипухлинна
			0,887	Інгібітор ліпідної пероксидази
			0,880	Інгібітор оксидоредуктази
			0,878	Антагоніст цілісності мембрани
			0,871	Гіполіпідемічна
			0,864	Імуностимулятор
			0,858	Ранозагоювальний засіб
			0,824	Протизапальна
			0,796	Фунгіцидна
			0,782	Лікування захворювань печінки
0,776	Противірусна (антигрипозна)			
0,779	Імуносупресант			
4	Джимнемова кислота IV		0,996	Гепатопротекторна
			0,989	Інгібітор ліпідної пероксидази
			0,943	Протипухлинна
			0,925	Хіміопротекторна
			0,859	Антагоніст рецепторів анафілатоксину
			0,841	Протизапальна
			0,822	Гіполіпідемічна
			0,813	Антагоніст цілісності мембрани
			0,810	Лікування захворювань печінки
			0,808	Фунгіцидна
			0,807	Імуностимулятор
			0,781	Протипухлинна (рак легень)
0,777	Інгібітор оксидоредуктази			

Таблиця 3

Результати прогнозу активності досліджуваних сполук *Enicostemma littorale*

№	Дослідна сполука	Формула	P_a	Активність
1	Свертіамарин		0,853	Інгібітор глюконат-2-дегідрогенази (акцептор)
			0,826	Анальгетична
			0,792	CDP-гліцерол гліцерофосфаттрансферази інгібітор
2	Лупеол		0,950	Протипухлинна
			0,907	Гепатопротекторна
			0,891	Антипротозойна (Лейшманіоз)
			0,883	Агоніст апоптозу
			0,850	Протипухлинна (рак легень)
			0,836	Протипухлинна (колоректальний рак)
			0,834	Інгібітор оксидоредуктази
			0,831	Протипухлинна (рак товстої кишки)
			0,821	Протипухлинна (рак яєчників)
			0,799	Протипухлинна (рак молочної залози)
			0,792	Хіміопротекторна
			0,770	Інгібітор фосфатази
			0,741	Протипухлинна (рак щитовидної залози)
			0,750	Імуносупресант
			0,736	Дерматологічна
3	α -амінарин ацетат		0,932	Протипухлинна
			0,919	Антипротозойна (Лейшманіоз)
			0,898	Гепатопротектор
			0,875	Оксидоредуктази інгібітор
			0,835	Протизапальна
			0,822	Антагоніст цілісності мембрани
			0,816	Інгібітор алкілацетилгліцерофосфатази
			0,809	Антисекреторна
			0,804	Протипухлинна (рак легень)
			0,797	Гіпоглікемічна
			0,770	Хіміопротекторна
			0,787	Антисеборейна
			0,749	Інгібітор фосфатази
			0,734	Протипухлинна (рак прямої кишки)
			0,733	Протипухлинна (колоректальний рак)
0,724	Протипухлинна (рак яєчників)			
0,701	Регулятор метаболізму ліпідів			

В результаті проведеного прогнозування за програмою PASS встановлено, що:

1. Сполуки момордики харанції: 3 β ,7 β ,25-тригідроксикукурбіта-5,23(E)-дієн-19-аль, момордицин I, момордицин II, 3-гідроксикукурбіта-5,24-дієн-19-аль-7,23-ді-0- β -глюкопіранозид, кугуаглікозид G, моморденол, сполуки джимнеми лісової: джимнемові кислоти I-IV виявили високу хіміопротекторну активність (табл. 1-2).

2. 3 β ,7 β ,25-тригідроксикукурбіта-5,23(E)-дієн-19-аль, момордицин I, момордицин II, 3-гідроксикукурбіта-5,24-дієн-19-аль-7,23-ді-0- β -глюкопіранозид, кугуаглікозид G, харантин, момордицилін, джимнемові кислоти I-IV, лупеол мають потенційно високу гепатопротекторну активність (табл. 1-3).

3. 3 β ,7 β ,25-тригідроксикукурбіта-5,23(E)-дієн-19-аль, момордицин I, момордицин II, 3-гідроксикукурбіта-5,24-дієн-19-аль-7,23-ді-0- β -глюкопіранозид, момордицилін, джимнемові кислоти I-IV, лупеол, α -амінарину ацетат виявили значні протипухлинні властивості (табл. 1-3).

4. 3 β ,7 β ,25-тригідроксикукурбіта-5,23(E)-дієн-19-аль, момордицин I, момордицин II, момордицилін, харантин, моморденол, джимнемові кислоти I-IV, α -амінарину ацетат виявили високу гіполіпідемічну активність (табл. 1-3).

5. α -амінарину ацетат виявив високу гіпоглікемічну активність (табл. 3).

6. Лупеол з високою вірогідністю може бути промотором інсуліну (табл. 3).

7. Інгібіторами фосфатази, які зменшують надходження глюкози до кров'яного руслу з високою вірогідністю є: 3 β ,7 β ,25-тригідроксикукурбіта-

5,23(E)-дієн-19-аль, момордицин I, α -амінарину ацетат, лупеол (табл. 1, 3).

8. Інгібітори глюкан ендо-1,3-бета-D-глюкозидази: кугуаглікозид G, харантин (протидіабетична активність) (табл.1).

За результатами розрахунку LD₅₀ для внутрішньовенного способу введення найбільш токсичним виявився моморденол, найменш токсичним – 3 β ,7 β ,25-тригідроксикукурбіта-5,23(E)-дієн-19-аль. Моморденол є найбільш токсичним і при пероральному способі введення. Найменш токсичними при пероральному способі введення є α -амінарину ацетат, лупеол – сполуки *Encostemma littorale*, та джимнемова кислота III – *Gymnema sylvestre* (табл. 4).

Розрахунок критеріїв Ліпінські проведено за допомогою програми Molinspiration [21]. Досліджувані сполуки за розрахунком «drug-like» (лікоподібності) перевірено на належну метаболічну і хімічну стабільність, біодоступність, токсичний ефект. Отримані результати наведено у табл. 5.

Цілком відповідає критеріям Ліпінські свертіамарин. Найбільше відповідають критеріям Ліпінські: 3 β ,7 β ,25-тригідроксикукурбіта-5,23(E)-дієн-19-аль, момордицин I, харантин, тому ці сполуки можна використовувати як сполуки-кандидати для створення лікарських засобів. Хоча решта сполук не відповідають критеріям Ліпінські, вони є актуальними для досліджень, тим більше, що їхня різноманітна біологічна активність та медичне застосування описані у літературі [5-12].

За допомогою Веб-інструменту SwissADME [22] виконано розрахунок основних параметрів фарма-

Таблиця 4

Результати прогнозування гострої токсичності досліджуваних сполук для щурів

Сполука	Назва	Токсичність LD ₅₀ (мг/кг)	
		IV	Oral
1	3 β ,7 β ,25-тригідроксикукурбіта-5,23(E)-дієн-19-аль	244,800	1022,000
2	Момордицин I	167,700	368,200
3	Момордицин II	17,750	2144,000
4	3-гідроксикукурбіта-5,24-дієн-19-аль-7,23-ді-0- β -глюкопіранозид	16,550	1923,000
5	Кугуаглікозид G	19,810	1362,000
6	Харантин	9,294	853,700
7	Моморденол	0,780	16,760
8	Момордицилін	8,063	1633,000
9	Джимнемова кислота I	20,090	1775,000
10	Джимнемова кислота II	18,630	2349,000
11	Джимнемова кислота III	18,950	3142,000
12	Джимнемова кислота IV	20,560	2270,000
13	Свертіамарин	43,980	111,900
14	Лупеол	5,867	2888,000
15	α -амінарину ацетат	7,906	3356,000

Таблиця 5

Критерії «лікоподібності» досліджуваних біологічно активних речовин

№	Назва сполуки	logP	Молекулярна полярна поверхня, Å	Кількість водневих атомів	Молекулярна маса	Кількість акцепторів водневого зв'язку (атоми O та N)	Кількість донорів водневого зв'язку (групи NH та OH)	Кількість зв'язків, що обертається	Молекулярний об'єм, Å
1	3β, 7β, 25-тригідроксикукурбіта-5,23(E)-дієн-19-аль	5.41	77.75	52	458.68	4	3	5	467.57
2	Момордицин I	5.32	97.98	35	488.71	5	4	5	492.18
3	Момордицин II	3.61	177.13	46	650.85	10	7	8	624.30
4	3-гідроксикукурбіта-5,24-дієн-19-аль-7,23-ді-О-β-глюкопіранозид	2.85	236.06	56	796.99	14	9	11	748.73
5	Кугуаглікозид G	3.82	218.99	56	797.04	13	9	10	762.54
6	Харантин	6.11	99.38	40	564.85	6	4	8	577.70
7	Моморденол	7.57	37.30	31	426.67	2	1	6	452.49
8	Момордицилін	8.54	46.53	39	540.87	3	1	5	572.49
9	Джимнемова кислота I	3.74	229.75	57	806.99	14	7	10	752.65
10	Джимнемова кислота II	3.92	229.75	57	809.00	14	7	11	758.86
11	Джимнемова кислота III	3.21	223.67	54	766.97	13	8	9	722.35
12	Джимнемова кислота IV	3.03	223.67	54	764.95	13	8	3	716.14
13	Свертіамарин	-0.97	145.91	26	372.37	9	5	4	322.79
14	Лупеол	8.29	20.23	31	426.73	1	1	1	461.60
15	α-амінарин ацетат	8.68	26.30	34	470.78	2	0	2	503.77



Свєртіамарин



3β,7β,25-тригідроксикукурбіта-5,23(E)-дієн-19-аль



Момордицин I



Харантин

Рис. 1. Результати прогнозування SwissADME досліджуваних речовин, зображені у радарній системі

Таблиця 6

Запропонований склад комбінованого гіпоглікемічного препарату

№	Назва компоненту	маса у 1 капсулі
1	Екстракт плодів момордики харанції (<i>Momordica charantia</i>)	85 мг
2	Екстракт листя джимнеми дикої (<i>Gymnema sylvestre</i>)	127,5 мг
3	Екстракт трави енікостеми прибережної (<i>Enicostemma littorale</i>)	85 мг

кокінетики досліджуваних сполук. Аналіз діаграм SwissADME підтвердив, що отримані сполуки мають терапевтичний потенціал для подальшої розробки ліків.

Результати прогнозування ADME синтезованих речовин зображені у радарній системі (рис. 1).

На основі аналізу літературних даних і проведеного прогнозування біологічної активності для створення комбінованого протиглікемічного препарату було обрано наступний склад діючих речовин (табл. 6) [23].

Як допоміжні речовини для виробництва препарату у желатинових капсулах пропонується використовувати фізіологічно нейтральний наповнювач – мікрокристалічну целюлозу – 42,3%, дезінтегрант (розпушувач) – аеросил (0,5%), антифрикційну речовину – стеарат магнію (0,5%).

Висновки. У роботі спрогнозовано біологічну активність основних діючих речовин лікарської рослинної сировини *Momordica charantia*, *Gymnema sylvestre*, *Enicostemma littorale*. Досліджувані біологічно активні речовини виявили протидіабетичну, гіпоглікемічну, гіполіпідемічну, протипухлинну, гепатопротекторну, хіміопротекторну активність.

Розраховано показники гострої токсичності досліджуваних речовин для щурів при пероральному і внутрішньовенному введенні.

Розраховано набір важливих молекулярних дескрипторів, встановлено відповідність досліджуваних біологічно активних речовин показникам фармакокінетики.

Запропоновано склад комбінованого лікарського препарату у формі желатинових капсул.

Список використаних джерел:

- Kooti W, Farokhipour M, Asadzadeh Z, Ashtary-Larky D, Asadi-Samani M. The role of medicinal plants in the treatment of diabetes: a systematic review. *Electron Physician*. 2016. Vol. 8. № 1. P. 1832–1842.
- Eddouks M, Zeggwagh N. Hypoglycemic plants: folklore to modern evidence review. *Phytotherapy in the Management of Diabetes and Hypertension*. USA: Bentham Science. 2012. P. 164–192. URL: https://www.researchgate.net/publication/333202178_Hypoglycemic_plants_Folklore_to_modern_evidence_review.
- Eddouks M, Bidi A, El Bouhali B, Hajji L, Zeggwagh N.A. Antidiabetic plants improving insulin sensitivity. *J. Pharm. Pharmacol*. 2014. Vol. 66. P. 1197–1214.
- Державний реєстр лікарських засобів України. URL: <http://www.drz.com.ua>.
- Das D. R., Sachan A. Kr., Imtiyaz M., Shuaib M. *Momordica charantia* as a Potential Medicinal Herb: An Overview. *Journal of Medicinal Plants Studies*. 2015. Vol. 3, №5. P. 23–26.
- Wang S., Li Z., Yang G., Ho C.T., Li S. *Momordica charantia*: A popular healthpromoting vegetable with multifunctionality. *Food Funct*. 2017. Vol. 8, № 5. P. 1749–1762.
- V. Svobodova, L. Barros, R.C. Calhelha et al. Bioactive properties and phenolic profile of *Momordica charantia* L. medicinal plant growing wild in Trinidad and Tobago. *Ind Crop Prod*. 2017. Vol. 95. P. 365–373.
- Khan F, Sarker M.M.R., Ming L.C. et al. Comprehensive Review on Phytochemicals, Pharmacological and Clinical Potentials of *Gymnema sylvestre*. *Front. Pharmacol*. 2019. Vol. 10. <https://doi.org/10.3389/fphar.2019.01223>.
- Tiwari P, Mishra B. N., Sangwan N. S. Phytochemical and pharmacological properties of *Gymnema sylvestre*: An important medicinal plant. *Biomed. Res. Int.*– 2014. <https://doi.org/10.1155/2014/830285>.
- Garad M.C., Upadhya M. A., Kokare D. M., Itankar P.R. Aerial parts of *Enicostemma littorale* Blume serve as antipyretic and antacid: in vivo and in vitro evaluations. *Pharmacogn. Commun*. 2012. Vol. 2, № 3. P. 42–45.
- R. Pillaia, A. F. Wali, A. M. Al-Azzawi et al. Phytochemical analysis and antimicrobial activity of *Enicostemma littorale*. *Journal of King Saud University-Science*. 2020. Vol. 32. № 8. P. 3279–3285.
- Vaidya H., Rajani M., Sudarsanam V. Swertiamarin: a lead from *Enicostemma littorale* Blum for antihyperlipidaemic effect. *Eur. J. Pharmacol*. 2009. Vol. 617. №3. P. 108–112.
- Alam F, Islam M.A., Kamal M.A., Gan S.H. Updates on managing type 2 diabetes mellitus with natural products: towards antidiabetic drug development. *Curr. Med. Chem*. 2016. Vol. 23. P. 1–37.
- Bharti S.K., Krishnan S., Kumar A., Kumar A. Antidiabetic phytoconstituents and their mode of action on metabolic pathways. *Therapeutic Advances in Endocrinology and Metabolism*. 2018. Vol. 9, № 3. P. 81–100.
- Волошин О.І., Глубоченко О.В., Паньків І.В., Глубоченко В.М., Малкович Н.М. Особливості фітотерапії цукрового діабету кризь призму коморбідності й профілактики ускладнень (огляд літератури). *Міжнародний ендокринологічний журнал*. Т. 15, № 3. 2019. P. 258–267.
- Fernandes N.P., Lagishetty C.V., Panda V.S., Naik S.R. An experimental evaluation of the antidiabetic and antilipidemic properties of a standardized *Momordica charantia* fruit extract. *BMC Complement Altern. Med*. 2007. Vol. 7, № 29. <https://doi.org/10.1186/1472-6882-7-29>.

17. Patel T.P., Soni S., Parikh P.T. et al. Swertiamarin: An Active Lead from *Enicostemma littorale* Regulates Hepatic and Adipose Tissue Gene Expression by Targeting PPAR- γ and Improves Insulin Sensitivity in Experimental NIDDM Rat Model. *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine*. 2013. <https://doi.org/10.1155/2013/358673>.
18. PASS: prediction of activity spectra for biologically active substances. URL: <http://www.way2drug.com/projects.php>.
19. Gusar online. URL: <http://www.way2drug.com/gusar>.
20. Lipinski C.A., Lombardo F., Dominy B.W., Feeney P.J. Experimental and computational approaches to estimate solubility and permeability in drug discovery and development settings. *Adv. Drug Delivery Rev.* 1997. Vol. 23. P. 3–25.
21. Molinspiration Cheminformatics. URL: <https://www.molinspiration.com>.
22. SwissADME. URL: <http://swissadme.ch>.
23. Крищик О.В., Кобиляк А.І. Обґрунтування складу та технології виробництва рослинного протидіабетичного засобу. *Матеріали X Міжнародної науково-практичної конференції «Сучасні досягнення фармацевтичної технології» присвячена 60-річчю з дня народження доктора фармацевтичних наук, професора Глуху Євгенія Володимировича: тези доповідей.* Харків, 10–11 трав. 2023 р. С. 88.

References:

1. Kooti, W., Farokhipour, M., Asadzadeh, Z., Ashtary-Larky, D., Asadi-Samani, M. (2016). The role of medicinal plants in the treatment of diabetes: a systematic review. *Electron Physician*, 8 (1), 1832–1842. <https://doi.org/10.19082/1832>.
2. Eddouks, M., Zeggwagh, N. (2012). Hypoglycemic plants: folklore to modern evidence review. *Phytotherapy in the Management of Diabetes and Hypertension*. USA: Bentham Science.
3. Eddouks, M., Bidi, A., El Bouhali, B., Hajji, L., Zeggwagh, N.A. (2014). Antidiabetic plants improving insulin sensitivity. *J. Pharm. Pharmacol.*, 66, 1197–1214. <https://doi.org/10.2174/9781608050147112010009>.
4. Derzhavniy reestr likarskih zasobiv Ukrainy [State Register of Medicinal Products of Ukraine]. Retrieved from <http://www.drlz.com.ua/> [in Ukrainian].
5. Das, D. R., Sachan, A. Kr., Imtiyaz, M., Shuaib, M. (2015). *Momordica charantia* as a Potential Medicinal Herb: An Overview. *Journal of Medicinal Plants Studies*, 3, (5), 23–26.
6. Wang, S., Li, Z., Yang, G., Ho, C.T., Li, S. (2017). *Momordica charantia*: A popular healthpromoting vegetable with multifunctionality. *Food Funct.*, 8 (5), 1749–1762.
7. Svobodova, B., Barros, L., Calhelha, R.C., Heleno, S., Alves, M.J., Walcott, S. et al. (2017). Bioactive properties and phenolic profile of *Momordica charantia* L. medicinal plant growing wild in Trinidad and Tobago. *Ind Crop Prod.*, 95, 365–373.
8. Khan, F., Sarker, M.M.R., Ming, L.C., Mohamed, I.N., Zhao, C., Sheikh, B.Y. et al. (2019). Comprehensive Review on Phytochemicals, Pharmacological and Clinical Potentials of *Gymnema sylvestre*. *Front. Pharmacol.*, 10. <https://doi.org/10.3389/fphar.2019.01223>.
9. Tiwari, P., Mishra, B. N., Sangwan, N. S. (2014). Phytochemical and pharmacological properties of *Gymnema sylvestre*: An important medicinal plant. *Biomed. Res. Int.* <https://doi.org/10.1155/2014/830285>.
10. Garad, M.C., Upadhyay, M. A., Kokare, D. M., Itankar, P.R. (2012). Aerial parts of *Enicostemma littorale* Blume serve as antipyretic and antacid: in vivo and in vitro evaluations. *Pharmacogn. Commun.*, 2 (3), 42–45.
11. Pillai, J.R., Wali, A. F., Al-Azzawi, A. M., Akhter, R., El-Serehy, H.A., Akbar I. (2020). Phytochemical analysis and antimicrobial activity of *Enicostemma littorale*. *Journal of King Saud University-Science*, 32 (8), 3279–3285.
12. Vaidya, H., Rajani, M., Sudarsanam, V. (2009). Swertiamarin: a lead from *Enicostemma littorale* Blum for antihyperlipidaemic effect. *Eur. J. Pharmacol.*, 617(3), 108–112.
13. Alam, F., Islam, M.A., Kamal, M.A., Gan, S.H. (2016). Updates on managing type 2 diabetes mellitus with natural products: towards antidiabetic drug development. *Curr. Med. Chem.*, 23, 1–37.
14. Bharti, S.K., Krishnan, S., Kumar, A., Kumar, A. (2018). Antidiabetic phytoconstituents and their mode of action on metabolic pathways. *Therapeutic Advances in Endocrinology and Metabolism*, 9 (3), 81–100.
15. Voloshin, O.I., Glubochenko, O.V., Pan'kiv, I.V., Glubochenko, V.M., Malkovich, N.M. (2019). Osoblyvosti fitoterapii tsukrovogo diabetu kriz pryzmu komorbidnosti y profilaktyky uskladnen (ogliad literatury). [Peculiarities of herbal diabetes therapy through the prism of comorbidity and prevention of complications (review of the literature)]. *Mizhnarodnyi endokrinologichnyi zhurnal – International Journal of Endocrinology*, 15 (3), 258–267 [in Ukrainian].
16. Fernandes, N.P., Lagishetty, C.V., Panda, V.S., Naik, S.R. (2007). An experimental evaluation of the antidiabetic and antilipidemic properties of a standardized *Momordica charantia* fruit extract. *BMC Complement Altern. Med.*, 7(29). <https://doi.org/10.1186/1472-6882-7-29>.
17. Patel, T.P., Soni, S., Parikh, P., Gosai, J., Chruvattil, R., Gupta, S. (2013). Swertiamarin: An Active Lead from *Enicostemma littorale* Regulates Hepatic and Adipose Tissue Gene Expression by Targeting PPAR- γ and Improves Insulin Sensitivity in Experimental NIDDM Rat Model. *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine*. <https://doi.org/10.1155/2013/358673>.
18. PASS: prediction of activity spectra for biologically active substances. Retrieved from <http://www.way2drug.com/projects.php>.
19. Gusar online. Retrieved from <http://www.way2drug.com/gusar>.
20. Lipinski, C.A., Lombardo, F., Dominy, B.W., Feeney, P.J. (1997). Experimental and computational approaches to estimate solubility and permeability in drug discovery and development settings. *Adv. Drug Delivery Rev.*, 23, 3–25.
21. Molinspiration Cheminformatics. Retrieved from <https://www.molinspiration.com>.
22. SwissADME. Retrieved from <http://swissadme.ch>.

23. Krishchik, O.V., Kobilyak, A.I. (2023). Obhruntuvannia skladu ta tehknolohii vyrobnytstva roslynnoho protydiabetychnoho zasobu [Priming of the warehouse and technology for the production of antidiabetic plants]. *Zbirnyk naukovykh prazt X mignarodnoi naukovo-praktychnoi konferenztii "Suchasni dosiahnennia farmaztevychnoi tehknologii" prysviachena 60-richchiu z dnia narodgennia doktora farmaztevychnykh nauk, profesora Gladukha Yevhenia Volodymyrovycha, 10-11 travnia 2023 roku – Collection of scientific works of the 10th International Scientific and Practical Conference "Current Advances in Pharmaceutical Technology" dedicated to the 60th birthday of Doctor of Pharmaceutical Sciences, Professor Evgeniy Volodimirovich Gladukh: abstracts of evidence, May 10–11, 2023. Kharkiv: NUPh, 2023, 88 [in Ukrainian].*