

УДК 615.01

ДИЗАЙН ГЕРАТРИЧНОГО ЛІКАРСЬКОГО ЗАСОБУ, ЩО ПОТЕНЦІЙНО ПІДВИЩУЄ ЕКСПРЕСІЮ АДІПОНЕКТИНУ

© Д. І. Данилко, В. І. Бессарабов, Т. А. Пальчевська

Мета. Розробити *in silico* склад комплексного геріатричного препарату, який буде впливати на підвищення експресії адипонектину у пацієнтів з ознаками метаболічного синдрому.

Методи. Дослідження проводилося методом *in silico* за допомогою віртуального скринінгу в сервісі прогнозування спектра активності речовин (*Prediction of Activity Spectra for Substances (PASS Online)*).

Результати. У першій етап розробки були включені 65 субстанцій, які аналізували на ймовірність активації гена *ADIPOQ* окремо за даними білка і мРНК. Дослідження дозволило виділити перспективні активні фармацевтичні інгредієнти (АФІ), які, ймовірно, суттєво підвищують експресію адипонектину з максимально можливою активністю (R_d), а саме: діючі компоненти сухого екстракту *Valeriana officinalis L.* – ізовалеріанову і валеріанову кислоти та γ -аміномасляну кислоту. Аналіз на потенційну ендо- та екзотоксичність показали, що АФІ, які можуть входити до складу модельованого препарату є низькотоксичними.

Висновки. Запропонований склад геріатричного лікарського засобу, який підвищує експресію адипонектину (за ознакою активації гена *ADIPOQ*), є перспективним для подальшого дослідження фармакологічних, біофармацевтичних властивостей і розробки лікарських форм

Ключові слова: адипонектин, метаболічний синдром, інсулінорезистентність, ендотоксичність, екзотоксичність, *in silico*, віртуальний скринінг

Aim. The aim is to create *in silico* composition of the complex geriatric drug that is able to increase adiponectin expression in patients with symptoms of the metabolic syndrome.

Methods. The study was carried out by using *in silico* virtual screening with *Prediction of Activity Spectra for Substances (PASS)*.

Results. The first phase of the study included 65 substances that were analyzed for the probability of *ADIPOQ* gene activation separately according to the protein and mRNA. The research allowed selecting the perspective APIs that are probable to increase expression of adiponectin with a maximum activity (R_d), namely active components of *Valeriana officinalis L.* extract – isovaleric acid, valeric acid, and γ -aminobutyric acid. Endo- and exotoxicity assessment revealed that the designed drug API have low toxicity.

Conclusion. Proposed composition of the geriatric drug increasing the expression of adiponectin (based on *ADIPOQ* gene activation), is perspective for further pharmacological, biopharmaceutical properties research and development of dosage forms

Keywords: adiponectin, metabolic syndrome, insulin resistance, endotoxicity, exotoxicity, *in silico*, virtual screening

1. Вступ

Адипонектин – це білок, який модулює ряд метаболічних процесів, в тому числі регулювання рівня глюкози в крові і окиснення жирних кислот. Зниження експресії адипонектину призводить до розвитку метаболічного синдрому.

Хронічний перебіг багатьох захворювань у хворих літнього віку вимагає тривалої, фактично постійної фармакотерапії. Це стосується, насамперед, артеріальної гіпертензії, серцевої недостатності, хронічних обструктивних захворювань легень, цукрового діабету, захворювань кістково-м'язової системи (остеоартроз, остеопороз), депресивних станів. Тривалий прийом відповідних препаратів є серйозною клінічною проблемою не лише з точки зору вибору оптимального препарату, його дозування, але й забезпечення нешкідливості, тому що значно зростає ризик медикаментозних ускладнень.

З метою оптимізації фармакотерапії хворих літнього і старечого віку широко застосовуються засоби метаболічної терапії, які сприяють нормалізації

обмінних процесів і функцій організму, що старіє, підвищують ефективність ліків та зменшують їх побічну дію.

2. Постановка проблеми у загальному вигляді, актуальність теми та її зв'язок із важливими науковими чи практичними питаннями

Адипонектин є одним з ключових білків-регуляторів найважливіших метаболічних процесів. У людей з надмірною вагою експресія адипонектину знижена, що призводить до розвитку резистентності до інсуліну, цукрового діабету 2 типу, та в кінцевому підсумку, до розвитку метаболічного синдрому.

Середній рівень адипонектину в плазмі досить високий (~0,01 % загального білка плазми). Встановлено статеві відмінності показників гормону: у жінок його рівень в крові на 40 % вище в порівнянні з чоловіками. Концентрація адипонектину в плазмі здорових жінок становить 12–30 мг/л, чоловіків – 8–30 мг/л [1–3]. Рівень адипонектину обернено пропорційно пов'язаний зі ступенем ожиріння – це зна-

чить, що чим нижчий рівень адипонектину, тим більше жирових відкладень утворюється [4, 5]. При метаболічному синдромі гормональні порушення сприяють відкладенню жиру в області живота. Виникає абдомінальний тип ожиріння.

За даними міжнародної діабетичної асоціації, число хворих на цукровий діабет II типу в світі складає приблизно 220 млн. осіб [6]. Смертність від цукрового діабету становить близько 5 % від загальної смертності людей і займає, таким чином, третє місце після атеросклерозу (58 %) і раку (17%). Крім цього діабет є основною причиною розвитку важких серцево-судинних захворювань, сліпоти, ниркової недостатності. Більше 50 % людей хворих на цукровий діабет II типу не знають про свій стан, що робить особливо важливим своєчасну діагностику даного захворювання.

3. Аналіз останніх досліджень і публікацій, в яких започатковано розв'язання даної проблеми і на які спирається автор

При аналізі даних літератури було виявлено, що підвищення концентрації адипонектину в крові пацієнтів з ознаками метаболічного синдрому може сприяти суттєвому зниженню ризику розвитку ускладнень, а також виникненню таких захворювань, як інсулінорезистентність, цукровий діабет 2 типу [7–10].

4. Виділення невирішених раніше частин загальної проблеми, якій присвячена стаття

На фармацевтичному ринку України зареєстровано досить багато препаратів до складу яких входять досліджувані АФІ, а саме: сухий екстракт *Valeriana officinalis L.* (валеріанова та ізовалеріанова кислоти) – засіб, що діє на нервову систему, як протиспазматичний, тонізуючий засіб, при нервових збудженнях, істерії, запамороченнях, безсонні, невротиках серця, нервовому серцебитті і т. д., а також γ -аміномасляна кислота, яка застосовується, як амінокислота, що є найпоширенішим гальмівним нейромедіатором в центральній нервовій системі. Проте в результаті проведених досліджень було виявлено інші властивості цих АФІ, тому розробка нового геріатричного препарату для підвищення експресії адипонектину є актуальною.

5. Формулювання цілей (завдання) статті

Розробити *in silico* склад комплексного геріатричного препарату, який буде потенційно позитивно впливати на підвищення експресії адипонектину у пацієнтів з ознаками метаболічного синдрому. Дослідити ендо- та екзотоксичність деяких біологічно активних речовин із сухого екстракту *Valeriana officinalis L.*, і γ -аміномасляної кислоти, які можуть бути використані в якості АФІ модельного геріатричного препарату, що підвищує синтез адипонектину.

6. Виклад основного матеріалу дослідження (методів та об'єктів) з обґрунтуванням отриманих результатів

Для дослідження були використані доступні бази фізико-хімічних даних PubChem [11]. Дослідження проводили методом *in silico* за допомогою віртуального скринінгу «Прогнозування активності спектрів речовини» (Prediction of Activity Spectra for Substances (PASS)), [12–15]. У перший етап дослідження включено 65 АФІ (вітаміни (аскорбінова кислота, рибофлавін, біотин, ретинол, фолієва кислота), амінокислоти (валін, метіонін, гліцин, аланін, тирозин, триптофан, лізин, аргінін, цистеїн), ГАМК, етамідат, золпідем та ін.), які аналізували на ймовірність активації гена ADIPOQ окремо за даними білка і мРНК. Виділяли речовини з максимально можливою активністю (probability "to be active" (P_a)). Згідно оцінки авторів методу [16], середня точність прогнозу складала близько 95 % (Leave-one-out cross-validation (LOO CV)). Також були вивчені токсикологічні характеристики біологічно активних речовин, що входять до складу сухого екстракту *Valeriana officinalis L.* (валеріанова та ізовалеріанова кислоти), а також γ -аміномасляної кислоти.

Дослідження дозволило виділити перспективні АФІ, які максимально ймовірно підвищують експресію адипонектину. Дані, отримані при віртуальному скринінгу, представлені у таблиці 1 як оцінки ймовірності наявності (P_a) і відсутності (P_i) активності, що мають значення від 0 до 1. В якості потенційно біологічно активних агентів обрані тільки ті речовини, у яких P_a більше 0,5 і значно перевершує P_i ($P_i < 0,03$).

Таблиця 1

Потенційна активність АФІ, які можуть підвищувати експресію адипонектину

| № п/п | Назва сполуки | Білок | |
|-------|--------------------------------|-------|-------|
| | | P_a | P_i |
| 1. | Ізовалеріанова кислота | 0,607 | 0,077 |
| 2. | Валеріанова кислота | 0,653 | 0,059 |
| 3. | γ -аміномасляна кислота | 0,557 | 0,101 |

Після проведення дослідження *in silico* було встановлено, що максимальну ймовірну активність по білку та мРНК для підвищення активації гену ADIPOQ проявляють валеріанова, ізовалеріанова та γ -аміномасляна кислоти.

Аналіз ендотоксичності. Прогнозування ендотоксичності LD_{50} обраних біологічно активних речовин, які входять до складу сухого екстракту

Valeriana officinalis L. і γ -аміномасляної кислоти, проводилися методом *in silico* за результатами QSAR аналізу токсикологічного впливу хімічних речовин на модельні організми (шури) при чотирьох типах введення (перорально (Oral), внутрішньовенно (IV), внутрішньочеревно (IP), підшкірно (SC)) [18]. Навчальні комплекти створені на основі даних з SYMYX MDL бази даних токсичності.

Вони включають в себе інформацію про більш ніж 10000 хімічних структур з даними про їх гостру токсичність для щурів, представлених у вигляді LD_{50} (\log_{10} (ммоль/кг)) [18].

Результати дослідження показників ендотоксичності γ -аміноасляної, ізовалеріанової і валеріанової кислот, представлені в табл. 2–7.

Аналіз екзотоксичності (екологічної токсичності). Кількісний прогноз екзотоксичності для хімічних сполук проведено за допомогою програмного забезпечення GUSAR. Авторами програмного забез-

печення використано моделі QSAR, які були розроблені для наступних показників [18]:

- 96-годинний голянь (лат. Phoxinus) в 50 % летальної концентрації,
- 48-годинний дафнія magna (лат. Daphniamagna) в 50 % летальної концентрації,
- *Tetrahymena pyriformis* в 50 % концентрації інгібування росту і фактора біоаккумуляції.

Показники екзотоксичності, які були розраховані для γ -аміноасляної, валеріанової та ізовалеріанової кислот представлені у табл. 8–10.

Таблиця 2

Розрахунок ендотоксичності валеріанової кислоти на щурах при чотирьох типах введення

| Rat IP LD_{50} \log_{10} (mmol/kg) | Rat IV LD_{50} \log_{10} (mmol/kg) | Rat Oral LD_{50} \log_{10} (mmol/kg) | Rat SC LD_{50} \log_{10} (mmol/kg) |
|---|---|---|---|
| 0,665 in AD | 0,898 in AD | 0,944 in AD | 0,973 in AD |
| Rat IP \log_{10} (mg/kg) | Rat IV LD_{50} \log_{10} (mg/kg) | Rat Oral LD_{50} \log_{10} (mg/kg) | Rat SC LD_{50} \log_{10} (mg/kg) |
| 471,900 in AD | 807,400 in AD | 897,000 in AD | 959,900 in AD |

Таблиця 3

Розрахунок класу токсичності, класифікації валеріанової кислоти відповідно до вимог Організації Економічного Співробітництва та Розвитку (ОЕСП/ОЕСД)

| Rat IP LD_{50} Classification | Rat IV LD_{50} Classification | Rat Oral LD_{50} Classification | Rat SC LD_{50} Classification |
|---------------------------------|---------------------------------|-----------------------------------|---------------------------------|
| Class 4 in AD | Non Toxicin AD | Class 4 in AD | Class 4 in AD |

Примітка: IP – внутрішньочеревний шлях введення; IV – внутрішньовенний шлях введення; Oral – пероральний шлях введення; SC – підкірний шлях введення; in AD – сполука потрапляє в область застосування моделі

Таблиця 4

Розрахунок ендотоксичності ізовалеріанової кислоти на щурах при чотирьох типах введення

| Rat IP $LD_{50}\log_{10}$ (mmol/kg) | Rat IV LD_{50} \log_{10} (mmol/kg) | Rat Oral LD_{50} \log_{10} (mmol/kg) | Rat SC LD_{50} \log_{10} (mmol/kg) |
|--|---|---|---|
| 0,883 in AD | 0,738 in AD | 1,125 in AD | 0,394 in AD |
| Rat IP \log_{10} (mg/kg) | Rat IV LD_{50} \log_{10} (mg/kg) | Rat Oral LD_{50} \log_{10} (mg/kg) | Rat SC LD_{50} \log_{10} (mg/kg) |
| 780,400 in AD | 558,200 in AD | 1362,000 in AD | 252,900 in AD |

Таблиця 5

Розрахунок класу токсичності, класифікації ізовалеріанової кислоти відповідно до вимог ОЕСП/ОЕСД

| Rat IP LD_{50} Classification | Rat IV LD_{50} Classification | Rat Oral LD_{50} Classification | Rat SC LD_{50} Classification |
|---------------------------------|---------------------------------|-----------------------------------|---------------------------------|
| Class 5 in AD | Class 5 in AD | Class 4 in AD | Class 4 in AD |

Таблиця 6

Розрахунок ендотоксичності γ -аміноасляної кислоти на щурах при чотирьох типах введення

| Rat IP $LD_{50}\log_{10}$ (mmol/kg) | Rat IV LD_{50} \log_{10} (mmol/kg) | Rat Oral LD_{50} \log_{10} (mmol/kg) | Rat SC LD_{50} \log_{10} (mmol/kg) |
|--|---|---|---|
| 1,281 in AD | 1,150 in AD | 1,587 in AD | 1,113 in AD |
| Rat IP \log_{10} (mg/kg) | Rat IV LD_{50} \log_{10} (mg/kg) | Rat Oral LD_{50} \log_{10} (mg/kg) | Rat SC LD_{50} \log_{10} (mg/kg) |
| 1976,000 in AD | 1457,000 in AD | 3987,000 in AD | 1337,000 in AD |

Таблиця 7

Розрахунок класу токсичності, класифікації γ -аміноасляної кислоти відповідно до вимог ОЕСП/ОЕСД

| Rat IP LD_{50} Classification | Rat IV LD_{50} Classification | Rat Oral LD_{50} Classification | Rat SC LD_{50} Classification |
|---------------------------------|---------------------------------|-----------------------------------|---------------------------------|
| Non Toxicin AD | Non Toxicin AD | Class 5 in AD | Class 5 in AD |

Таблиця 8

Розрахунок екологічної токсичності γ -аміноасляної кислоти

| Активність | Прогноз значення | Застосування доменів |
|--|------------------|----------------------|
| Bioaccumulation factor \log_{10} (BFC) | -0,093 | In AD |
| <i>Daphniamagna</i> $LC_{50} - \log_{10}$ (mol/l) | 2,301 | In AD |
| Fathead Minnow $LC_{50} - \log_{10}$ (mmol/l) | 1,124 | In AD |
| <i>Tetrahyemenapyrififormis</i> $IGC_{50} - \log_{10}$ (mol/l) | -1,188 | In AD |

Примітка: in AD – сполука попадає в область застосування моделей

Таблиця 9

Розрахунок екологічної токсичності валеріанової кислоти

| Активність | Прогноз значення | Застосування доменів |
|--|------------------|----------------------|
| Bioaccumulation factor \log_{10} (BFC) | 0,034 | In AD |
| <i>Daphniamagna</i> $LC_{50} - \log_{10}$ (mol/l) | 3,087 | In AD |
| Fathead Minnow $LC_{50} - \log_{10}$ (mmol/l) | 0,541 | In AD |
| <i>Tetrahyemenapyrififormis</i> $IGC_{50} - \log_{10}$ (mol/l) | -0,590 | In AD |

Примітка: in AD – сполука попадає в область застосування моделей

Таблиця 10

Розрахунок екологічної токсичності ізовалеріанової кислоти

| Активність | Прогноз значення | Застосування доменів |
|--|------------------|----------------------|
| Bioaccumulation factor \log_{10} (BFC) | 0,081 | In AD |
| <i>Daphnia magna</i> $LC_{50} - \log_{10}$ (mol/l) | 2,661 | In AD |
| Fathead Minnow $LC_{50} - \log_{10}$ (mmol/l) | 0,962 | In AD |
| <i>Tetrahyemenapyrififormis</i> $IGC_{50} - \log_{10}$ (mol/l) | -0,718 | In AD |

Примітка: in AD – сполука попадає в область застосування моделей

З отриманих результатів можна зробити висновки, що γ -аміноасляна кислота, валеріанова та ізовалеріанова кислоти є низькотоксичними, що узгоджується з літературними даними.

7. Висновки з проведеного дослідження і перспективи подальшого розвитку даного напрямку

Можливий склад модельованого геріатричного препарату повинен включати γ -аміноасляну кислоту і сухий екстракт *Valeriana officinalis* L., до якого входить валеріанова та ізовалеріанова кислоти. Всі вибрані АФІ характеризуються низькою ендотоксичністю і потенційно низькою екологічною токсичністю за результатами QSAR аналізу токсикологічного впливу хімічних речовин.

Запропонований склад модельованого геріатричного препарату, який потенційно підвищує експресію адипонектину (за ознакою активації гену ADIPOQ), є перспективним для подальшого дослідження фармакологічних, біофармацевтичних властивостей і розробки лікарських форм.

Література

1. Косыгина, А. В. Новое в патогенезе ожирения: адипонектины – гормоны жировой ткани [Текст] / А. В. Косыгина, О. В. Васюкова // Пробл. Эндокринной патологии. – 2009. – № 1. – С. 44–50.
2. Шварц, В. В. Жировая ткань, как орган иммунной системы [Текст] / В. В. Шварц // Цитокины и воспаление. – 2009. – № 4. – С. 25–31.
3. Метаболический синдром [Текст]: учеб. / под ред. Г. Е. Ройтберга. – М.: Медпресс-информ, 2007. – 224 с.
4. Бутрова, С. А. Метаболический синдром: патогенез, клиника, диагностика, подходы к лечению [Текст] / С. А. Бутрова // РМЖ. – 2001. – № 2. – С. 56–60.
5. Arita, Y. Paradoxical Decrease of an Adipose-Specific Protein, Adiponectin, in Obesity [Text] / Y. Arita, S. Kihara, N.

Ouchi, M. Takahashi, K. Maeda, J. Miyagawa et. al. // Biochemical and Biophysical Research Communications. – 1999. – Vol. 257, Issue 1. – P. 79–83. doi: 10.1006/bbrc.1999.0255

6. Pastors, J. G. Effectiveness of medical nutrition therapy in diabetes [Text] / J. G. Pastors, M. J. Franz, V. A. Alexandria; M. J. Franz, A. B. Evert (Eds.) // American Diabetes Association guide to nutrition therapy for diabetes. – 2nd ed. – American Diabetes Association, 2012. – P. 1–18.

7. Hotta, K. Plasma Concentrations of a Novel, Adipose-Specific Protein, Adiponectin, in Type 2 Diabetic Patients [Text] / K. Hotta, T. Funahashi, Y. Arita, M. Takahashi, M. Matsuda, Y. Okamoto et. al. // Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology. – 2000. – Vol. 20, Issue 6. – P. 1595–1599. doi: 10.1161/01.atv.20.6.1595

8. Nishizawa, H. Androgens Decrease Plasma Adiponectin, an Insulin-Sensitizing Adipocyte-Derived Protein [Text] / H. Nishizawa, I. Shimomura, K. Kishida, N. Maeda, H. Kuriyama, H. Nagaretani et. al. // Diabetes. – 2002. – Vol. 51, Issue 9. – P. 2734–2741. doi: 10.2337/diabetes.51.9.2734

9. Weyer, C. Hypoadiponectinemia in Obesity and Type 2 Diabetes: Close Association with Insulin Resistance and Hyperinsulinemia [Text] / C. Weyer, T. Funahashi, S. Tanaka, K. Hotta, Y. Matsuzawa, R. E. Pratley, P. A. Tataranni // Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism. – 2001. – Vol. 86, Issue 5. – P. 1930–1935. doi: 10.1210/jcem.86.5.7463

10. Тянянский, Д. А. Адипонектин: снижение содержания при метаболическом синдроме и независимая связь с гипертриглицеридемией [Текст] / Д. А. Тянянский, Э. М. Фирова, Л. В. Шатилина, А. Д. Денисенко // Кардиология. – 2008. – № 12. – С. 20–25.

11. PubChem [Electronic resource]. – Available at: <http://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/>

12. Harris, R. Screening Adults for Type 2 Diabetes: A Review of the Evidence for the U.S. Preventive Services Task Force [Text] / R. Harris // Annals of Internal Medicine. – 2003. – Vol. 138, Issue 3. – P. 215. doi: 10.7326/0003-4819-138-3-200302040-00015

13. Way2Drug [Electronic resource]. – Available at: <http://www.pharmaexpert.ru/PASSOnline/index.php>

14. Бессарабов, В. И. Возможная противогриппозная эффективность некоторых активных фармацевтических ингредиентов [Текст] / В. И. Бессарабов, Н. П. Здерко // Геронтология. – 2013. – № 1. – С. 51–59.

15. Бессарабов, В. И. Фармацевтический анализ комплексов гериатрических лекарственных средств [Текст] / В. И. Бессарабов, Т. А. Пальчевская, Г. Г. Курышко, Г. И. Кузьмина, А. В. Тарасенко // Геронтология. – 2014. – Т. 2, № 3. – С. 338–344.

16. Poroikov, V. V. PASS Biological Activity Spectrum Predictions in the Enhanced Open NCI Database Browser [Text] / V. V. Poroikov, D. A. Filimonov, W.-D. Ihlenfeldt, T. A. Glorizova, A. A. Lagunin, Y. V. Borodina // Journal of Chemical Information and Computer Sciences. – 2003. – Vol. 43, Issue 1. – P. 228–236. doi: 10.1021/ci020048r

17. Бессарабов, В. И. Исследование in silico эндо- и экзотоксичности некоторых биологически активных веществ из экстракта melissa officinalis l. [Текст] / В. И. Бессарабов, Т. А. Пальчевська, Г. І. Кузьміна // Геронтологія. – 2015. – Т. 3, № 1. – С. 96–107.

18. Lagunin, A. QSAR Modelling of Rat Acute Toxicity on the Basis of PASS Prediction [Text] / A. Lagunin, A. Zakharov, D. Filimonov, V. Poroikov // Molecular Informatics. – 2011. – Vol. 30, Issue 2-3. – P. 241–250. doi: 10.1002/minf.201000151

References

1. Kosygina, A. V., Vasjukova, O. V. (2009). New in the pathogenesis of obesity: adiponectin – a hormone of adipose tissue. *Probl. Endokrinnoipatologii*, 1, 44–50.

2. Schwartz, B. (2009). Adipose tissue as an immune system organ. *Cytokines and Inflammation*, 4, 25–31.

3. Roitberg, G. E. (Ed.) (2007). *Metabolic Syndrome*. Moscow: Medpress-inform, 224.

4. Butrova, S. A. (2001). Metabolic syndrome: pathogenesis, clinical features, diagnosis, treatment approaches. *Breast cancer*, 2, 56–60.

5. Arita, Y., Kihara, S., Ouchi, N., Takahashi, M., Maeda, K., Miyagawa, J. et al. (1999). Paradoxical Decrease of an Adipose-Specific Protein, Adiponectin, in Obesity. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, 257 (1), 79–83. doi: 10.1006/bbrc.1999.0255

6. Pastors, J. G., Franz, M. J., Alexandria, V. A.; Franz, M. J., Evert, A. B. (Eds.) (2012). Effectiveness of medical nutrition therapy in diabetes. *American Diabetes Association guide to nutrition therapy for diabetes*. American Diabetes Association, 1–18.

7. Hotta, K., Funahashi, T., Arita, Y., Takahashi, M., Matsuda, M., Okamoto, Y. et al. (2000). Plasma Concentra-

tions of a Novel, Adipose-Specific Protein, Adiponectin, in Type 2 Diabetic Patients. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*, 20 (6), 1595–1599. doi: 10.1161/01.atv.20.6.1595

8. Nishizawa, H., Shimomura, I., Kishida, K., Maeda, N., Kuriyama, H., Nagaretani, H. et al. (2002). Androgens Decrease Plasma Adiponectin, an Insulin-Sensitizing Adipocyte-Derived Protein. *Diabetes*, 51 (9), 2734–2741. doi: 10.2337/diabetes.51.9.2734

9. Weyer, C., Funahashi, T., Tanaka, S., Hotta, K., Matsuzawa, Y., Pratley, R. E., Tataranni, P. A. (2001). Hypoadiponectinemia in Obesity and Type 2 Diabetes: Close Association with Insulin Resistance and Hyperinsulinemia. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 86 (5), 1930–1935. doi: 10.1210/jcem.86.5.7463

10. Tanjanskij, D. A., Firova, Je. M., Shatilina, L. V., Denisenko, A. D. (2008). Adiponektin: snizhenie soderzhanija pri metabolicheskom sindrome i nezavisimaja svjaz' s gipertrigliceridemiej. *Kardiologija*, 12, 20–25.

11. PubChem. Available at: <http://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/>

12. Harris, R. (2003). Screening Adults for Type 2 Diabetes: A Review of the Evidence for the U.S. Preventive Services Task Force. *Annals of Internal Medicine*, 138 (3), 215. doi: 10.7326/0003-4819-138-3-200302040-00015

13. Way2Drug. Available at: <http://www.pharmaexpert.ru/PASSOnline/index.php>

14. Bessarabov, V. I., Zderko, N. P. (2013). Possible influenza efficacy of certain active pharmaceutical ingredients. *Gerontologija*, 1, 51–59.

15. Bessarabov, V. I., Pal'chevskaja, T. A., Kuryshko, G. G., Kuz'mina, G. I., Tarasenko, A. V. (2014). Pharmaceutical analysis of complex geriatric drugs. *Gerontologija*, 2 (3), 338–344.

16. Poroikov, V. V., Filimonov, D. A., Ihlenfeldt, W.-D., Glorizova, T. A., Lagunin, A. A., Borodina, Y. V. (2003). PASS Biological Activity Spectrum Predictions in the Enhanced Open NCI Database Browser. *Journal of Chemical Information and Computer Sciences*, 43 (1), 228–236. doi: 10.1021/ci020048r

17. Bessarabov, V. I., Palchevska, T. A., Kuzmina, G. I. (2015). Study in silico endo- and exo toxicity some biologically active substances from the extract of melissa officinalis l. *Gerontologija*, 3 (1), 96–107.

18. Lagunin, A., Zakharov, A., Filimonov, D., Poroikov, V. (2011). QSAR Modelling of Rat Acute Toxicity on the Basis of PASS Prediction. *Molecular Informatics*, 30 (2-3), 241–250. doi: 10.1002/minf.201000151

*Рекомендовано до публікації д-р фарм. наук Страшний В. В.
Дата надходження рукопису 23.09.2016*

Данилко Діана Іванівна, кафедра промислової фармації, Київський національний університет технологій та дизайну, вул. Немировича-Данченка, 2, м. Київ, Україна, 01011
E-mail: danilko.1993@mail.ru

Бессарабов Володимир Іванович, кандидат хімічних наук, доцент, кафедра промислової фармації, Київський національний університет технологій та дизайну, вул. Немировича-Данченка, 2, м. Київ, Україна, 01011
E-mail: drvib500@gmail.com

Пальчевська Тетяна Андріївна, кандидат хімічних наук, доцент, кафедра промислової фармації, Київський національний університет технологій та дизайну, вул. Немировича-Данченка, 2, м. Київ, Україна, 01011
E-mail: palchevska_knutd@ukr.net