

<https://doi.org/10.30857/2786-5371.2024.3.9>

УДК 615.3:
663.1

НІКІТІНА О. О., РОБАК А. Ю., ЦИБА Д. С.

Київський національний університет технологій та дизайну

ІННОВАЦІЙНІ ПІДХОДИ ДО ВИКОРИСТАННЯ ЛІКАРСЬКИХ РОСЛИН У СУЧАСНІЙ ФАРМАЦЕВТИЦІ

Ціль. Вивчити підходи до залучення рослин у технології виробництва фармацевтичних препаратів. Провести аналіз шляхів інноваційного використання рослин у сучасних хіміко-фармацевтичних і біофармацевтичних технологіях.

Методика. Загальнонауковими і спеціальними методами аналізу та синтезу досліджувались наукові і науково-практичні роботи вітчизняних і зарубіжних вчених з вивчення шляхів інноваційного використання рослин у сучасній фармацевтиці, а також абстрактно-логічним методом – при формуванні висновків.

Результати. Проаналізовано сучасні підходи до відкриття лікарських засобів рослинного походження, які стосуються пошуку перспективних ботанічних об'єктів, методології вилучення та розділення природних сполук, нові концепції встановлення фармакологічної дії на основі фармакофілогенії рослин, поліфармакології та мережевої фармакології. Наведено приклади сучасних природних сполук-лідерів рослинного походження, що використовуються в доказовій медицині і є основою створення новітніх лікарських засобів; інтернет ресурси баз даних для встановлення цільової фармакології рослинних сполук. Окреслено використання молекулярного землеробства рослин як альтернативи в біотехнології рекомбінантних біомолекул.

Наукова новизна. Обґрунтовано трансдисциплінарний підхід у використанні потенціалу лікарських рослин у розробленні інноваційних препаратів з залученням етнофармакології, хемосистематики рослин, фітохімії, фармакології та біоінформатики.

Практична значимість. Встановлення інноваційних напрямів використання лікарських рослин дозволить підвищити успішність відкриття лікарських засобів для лікування поширених і орфанних захворювань, зменшити вартість розробки рослинних препаратів, скоротити шлях біологічно активних сполук від дослідження до виробництва і застосування в практичній медицині.

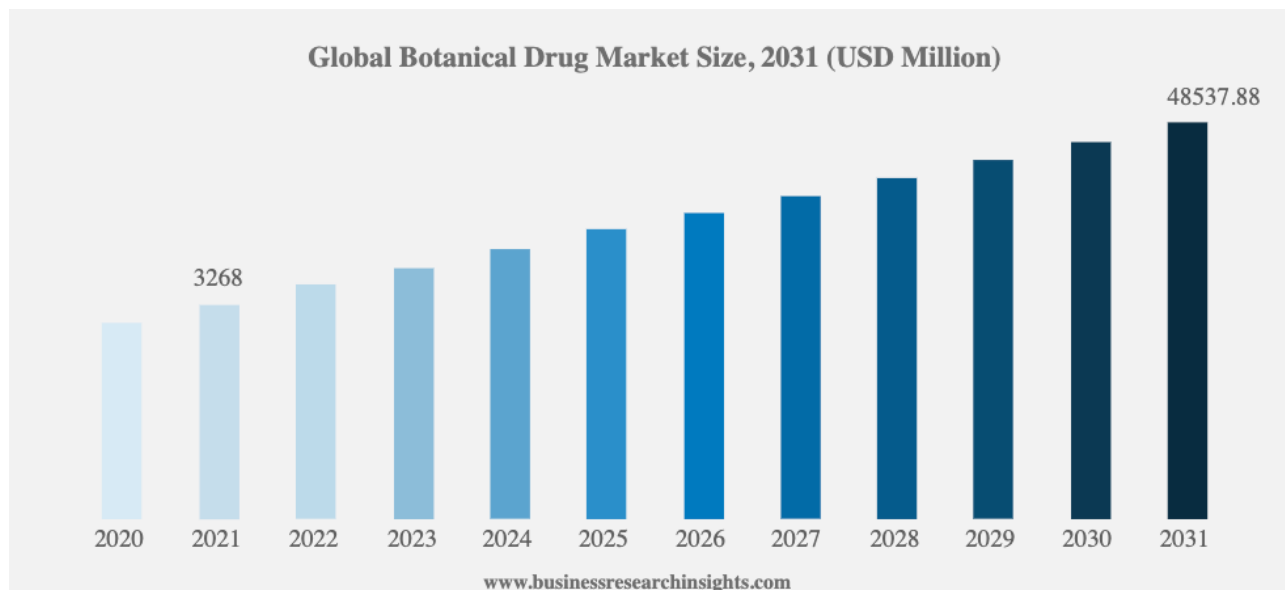
Ключові слова: лікарські засоби рослинного походження; інноваційні напрями; бази даних; фармацевтика; фармакофілогенія; поліфармакологія; мережева фармакологія; молекулярне землеробство рослин.

Вступ. Рослини є джерелом широкого спектру хімічних сполук, вони постійно досліджуються з метою пошуку нових ліків, що мають різні терапевтичні властивості. Під час лікування багатьох хвороб протягом століть медицина покладалася на ці природні речовини. Сьогодні більшість фармацевтичних препаратів виготовляються з цих біоактивних сполук, деякі з них отримують за допомогою хімічного синтезу, але в фармацевтичній технології цілого ряду цінних активних фармацевтичних інгредієнтів (АФІ) альтернативи рослинним джерелам й досі не існує [1]. Знання, що отримувались століттями при вивченні систематики, будови і хімічного складу рослин, поєднані з сучасними можливостями аналітичної хімії, фармакології, технології виробництва лікарських засобів, біоінформатики, сприяють формуванню інноваційних підходів в дослідженні та використанні лікарських рослин (ЛР) для задоволення цілей фармацевтичного виробництва.

Царство рослин складає біля 300 000 видів, які продовжують розвиватись на видовому і популяційному рівні, адаптуватись до різноманітних умов навколишнього середовища, створюючи нові речовини для адаптації та захисту [2]. Характерні ендогенні рецептори людини, що забезпечують важливі фізіологічні функції, активуються хімічними речовинами рослин: нікотинові, мускаринові, опіодні та нещодавно відкриті канабіноїдні рецептори. Багато інших зв'язків між структурою та діяльністю, що мають фізіологічне і фармакологічне значення, ще належить охарактеризувати. У міру розвитку технологій фармацевтична промисловість все більше зосереджується на геномі людини для профілактики, діагностики та

лікування хвороб [3], йде активний пошук великих та малих терапевтичних молекул і серед тих, що синтезуються рослинами з залученням трансдисциплінарних підходів.

Постановка завдання. Ринок лікарських засобів (ЛЗ) рослинного походження набирає обертів у всьому світі. Зростаюча популярність і обізнаність щодо переваги ліків з лікарської рослинної сировини сприяють постійному зростанню ринку лікарських рослинних засобів. За даними Business Research Insights [4] у 2021 році ринок рослинних препаратів оцінювався в 3,268 млрд дол. США, а до 2031 року прогнозується, що він досягне оцінки в 4,854 млрд дол. США (рис. 1) з середньорічним темпом зростання 4,0%.



Джерело: [4].

Рис. 1. Обсяг світового ринку рослинних препаратів

На ринку є провідні гравці: Pharmaceutical, Bionorica Se, Jumpcan Pharmaceutical, Guangzhou Baiyunshan Pharmaceutical, Huarun 999, Taiji, GW Pharmaceuticals, Tasly Holding Group, Weleda, Yunan Baiyao, China TMC, Tsumura, Schwabe, Tong Ren Tang. Окрім видатних гравців галузі, з'являються й зберігають ринкову конкуренцію різноманітні компанії з передовими технологіями, виробничими площадками, партнерством, інноваційними продуктами, обладнанням, ланцюгом поставок, злиттями, поглинаннями, розширеннями, які впливають на відсоток ринку. Понад 20% обороту фармацевтичних компаній сьогодні припадає на лікарські засоби рослинного походження. Деякі з них є оригінальним натуральним продуктом, інші – синтетичним еквівалентом або синтетичними похідними, призначеними для підвищення ефективності або зменшення супутніх побічних ефектів [5].

Існує велика потреба стимулювати ентузіазм наукових дослідників щодо включення лікарських рослин у процес розробки ліків. Однак головні складнощі, що пов'язані з використанням ЛР, виникають на етапі розробки ЛЗ у випадку несвідомого і необґрунтованого вибору рослинного об'єкта. Щоб збільшити відсоток успіху, необхідно задіяти інноваційні підходи для відбору перспективного списку видів ЛР, які слід досліджувати, володіти інформацією про будову, біологію і хемосистематику рослин. Знання про рослинні ЛЗ, які використовуються в медицині, можуть бути корисними для подолання проблем, зменшення вартості та часу, успішності відкриття і розробки рослинних препаратів. Важливим є включення ботанічної складової в освіту фахівців з фармацевтичної і хімічної технології, оскільки ці напрями передбачають переробку сировини природного, зокрема рослинного походження для забезпечення потреб фармацевтики та інших галузей хімічного та біотехнологічного виробництва.

Результати дослідження. У розробці інноваційних ефективних та доступних препаратів виділяють наступні аспекти: різке скорочення витрат виробництва біологічних препаратів; суттєве «поліпшення ліків» при застосуванні комп'ютерних та комбінаторних методів; повернення до масштабних досліджень природних продуктів як джерел ЛЗ; створення ЛЗ шляхом раціонального дизайну структури молекули та застосування біоміметичного підходу, що дає змогу з високою ймовірністю очікувати на «серендипність» (випадкове знаходження вдалого) та інтуїцію дослідників [6].

Історичний і традиційний досвід терапевтичного застосування рослинної сировини значною мірою допомагає у пошуку певних хімічних складових, дозволяє створити технології очищення, відтворення штучного синтезу і введення їх в сучасну систему медицини. Етнофармакологічне використання ЛР було і залишається одним із найважливіших джерел пошуку біологічно активних сполук, що вводяться в офіційну медицину. Ця закономірність спостерігається у всіх країнах і етнічних групах і Україна не є виключенням [7, 8].

Таблиця 1

**Відомі сполуки рослинного походження, дозволені в Україні
 до терапевтичного використання**

Сполука	Біологічна дія	Кількість препаратів в «Державному реєстрі лікарських засобів України»	Види рослин
Фенольні сполуки			
Ацетилсаліцилова кислота	Анельгетична Кардіоваскулярна Протизапальна	42	<i>Salix</i> spp. (Види верби), <i>Spirea</i> spp. (Види спіреї)
Кверцетин	Ангіопротекторна	8	<i>Quercus robur</i> L. (Дуб черешчатий)
Гесперидин		15	<i>Citrus</i> spp. (Види цитрусових)
Діосмін		17	<i>Scrophularia nodosa</i> L. Ранник вузлуватий
Силімарин	Гепатопротекторна	27	<i>Silybum marianum</i> (L.) Gaertn. (Розторопша плямиста)
Алкалоїди			
Леводопа	Протипаркінсонічна	29	<i>Mucuna pruriens</i> (L.) DC. (Мукуна пекуча)
Ефедрин	Симпатоміметична	12	<i>Ephedra</i> spp. (Види ефедри)
Атропін	Розширення зіниці Антихолінергічна	12	<i>Atropa belladonna</i> L. (Красавка беладонна)
Морфін	Анальгетична	28	<i>Papaver somniferum</i> L. (Мак снодійний)
Папаверин	Спазмолітична	23	
Кодеїн	Протикашльова	38	<i>Glaucium flavum</i> Grantz (Мачок жовтий)
Глауцин		8	
Вінкристин Вінбластин	Протиракова	8	<i>Catharanthus roseus</i> L. (Барвінок рожевий)
Ерготамін	Вазоконстрикція	1	<i>Claviceps purpurea</i> (Fr.)
Ніцерголін	α_1 -, α_2 - адреноблокуюча	9	Tul. (Ріжки пурпурові)

Продовження табл. 1

Сполука	Біологічна дія	Кількість препаратів в «Державному реєстрі лікарських засобів України»	Види рослин
Кофеїн	Стимулююча ЦНС	50	<i>Camellia thea</i> Link (Чай китайський)
Нікотин		19	<i>Nicotiana tabacum</i> L. (Тютюн звичайний)
Пілокарпін	М-холіноміметична	7	<i>Pilocarpus</i> spp. (Види пілокарпусу)
Терпенові сполуки			
Камфора	Аналептична	46	<i>Laurus camphora</i> L. (Камфорне дерево)
Ментол	Поліфармакологічна	126	<i>Mentha x piperita</i> L. М'ята перцева
Тимол	Антисептична, дезінфікуюча, антигельмінтна	74	<i>Thymus</i> spp. (Види чабрецю)
Гліциризинова кислота	Поліфармакологічна	2	<i>Glycyrrhiza glabra</i> L. (Солодка гола)
Серцеві глікозиди			
Дигоксин	Кардіотонічна	12	<i>Digitalis lanata</i> Ehrh. (Наперстянка шорстиста)
Строфантин		3	<i>Strophanthus</i> spp. (Види строфанту)

Природні сполуки, отримані з ботанічних джерел, належать до різних класів біологічно активних сполук (табл. 1) і безпосередньо використовуються як терапевтичні засоби або для розробки більш потужних аналогів, які можуть забезпечити нову фармакологічну дію. Їх можна перетворити на ЛЗ або хімічні речовини-маркери для стандартизації рослинних екстрактів. Найчисельніша група, препарати якої присутні в Державному реєстрі лікарських засобів України, представлена алкалоїдами (табл. 1). З дев'ятнадцятого століття біоактивність цих сполук використовувалася для виробництва терапевтичних і психоактивних препаратів. Алкалоїди виявляють від лікарської до гострої токсичної дії залежно від дозування. Види вищих рослин, що належать до родин *Berberidaceae*, *Amaryllidaceae*, *Papaveraceae*, *Ranunculaceae* і *Solanaceae*, є помітно багатими алкалоїдами, виходячи з наявних на сьогоднішній день повідомлень [9]. Останнім часом біосинтез і біологічна активність сполук, синтезованих у різних рослинних тканинах, були широко вивчені [10]. Фармацевтична промисловість використовувала ці природні сполуки для розробки рецептур з кращим терапевтичним потенціалом.

Як правило, сполуки, виділені з природних джерел, мають деякі унікальні структурні характеристики, включаючи більшу кількість атомів кисню, більше хіральних центрів, складну стеріоізомерію і молекулярну стабільність, більшу кількість акцепторів і донорів водневих зв'язків. Крім того, існує великий діапазон молекулярних властивостей, включаючи коефіцієнт розподілу, молекулярну масу та різноманітність кільцевих систем [11]. Завдяки цим унікальним характеристикам природних сполук розробка аналогів для покращення ефективності та фармакокінетичних властивостей або зниження токсичності є складним завданням для хіміків.

Сучасні підходи до відкриття ЛЗ рослинного походження як і раніше базуються на етноботаніці і етнофармакології. Основу цього підходу складає вивчення рецептури зборів та методів екстракції, що використовуються різними етнічними групами. З'ясовуються подробиці щодо напряму використання і дозування збору. Однак, потрібен належний скринінг, оскільки різні етнічні групи мають різні концепції здоров'я та системи охорони здоров'я. Це також стосується і традицій українського етносу з віковим досвідом використання ЛР, який перегукується з європейським, але має певні відзнаки, що обумовлені чисельністю флори різних ботаніко-географічних зон України [8]. Отже, симптоми, що вказані в прописах, слід правильно інтерпретувати перед використанням будь-якого складу в терапевтичних цілях. Також використовується етнофармакологічний підхід у поєднанні з випадковим високопродуктивним скринінгом, який відомий як біораціональний підхід [12]. Довга історія використання збільшує ймовірність високої біологічної активності нових сполук-кандидатів. Таким чином, поєднання традиційних і сучасних підходів спрощує вибір ліків і робить його високоефективною пошуковою системою у світі рослин.

У процесі розробки препарату біологічно активні компоненти виділяються з рослинного екстракту. Часто рослинний екстракт виявляється більш активним, ніж очищена сполука. В тому випадку, коли фармакологічний ефект регулюється не одним компонентом і обумовлений синергічною дією багатьох сполук, необхідна стандартизація екстракту. Іноді найбільшу біологічну активність виявляють ні екстракти та очищені сполуки, а окремі фракції. Так, стандартизовані фракції сапонінів *Panax ginseng* більш активні, ніж ізольовані сполуки [13].

Методологія вилучення та розділення природних сполук через різноманітність хімічної структури, відмінності в стабільності та фізико-хімічних властивостях завжди була складною технологічною і хімічною проблемою. Коли існує потреба у відокремленні конкретної сполуки, використовується широкий арсенал інструментальних методів хімічного аналізу. Колонкова хроматографія, що часто поєднуються з певною формою техніки скринінгу, щоб переконатися, що цікаві молекули присутні в розділених фракціях. Біологічний аналіз, або підтвердження присутності сполуки можна проводити за допомогою ядерного магнітного резонансу або мас-спектроскопії. Загальні методи розділення включають високоефективну рідинну хроматографію або більш інформативні підходи, такі як мас-спектроскопія на рідинному хроматографі, які можна використовувати для встановлення структури сполуки [14]. На активність АФІ значною мірою впливають умови процесу екстракції [15]. Сьогодні це призвело до чисельних процедур екстракції, які використовуються хіміками, починаючи від базових прийомів спиртової екстракції і закінчуючи екстракцією надкритичним CO₂.

Традиційний пошук джерел АФІ серед ботанічних об'єктів є перспективним шляхом для відкриття ліків, але іноді він виявляється неефективним і дорогим. Нещодавно з'явився економічно ефективний трансдисциплінарний підхід, який скорочує час фармакологічних досліджень і знижує рівень токсичності отриманих ліків порівняно зі звичайним методом. Цей новий підхід називається зворотною фармакологією (ЗФ), коли проводяться і документуються клінічні дослідження рослинних рецептур народної медицині [12]. Отримані висновки експериментально перевіряються, що дозволяє визначитись з ефективністю засобу. Потім досліджують дозу і переносимість препарату та проводять аналіз *in vitro* та *in vivo* на певну біологічну дію препарату. На останньому етапі проводять клінічні та експериментальні дослідження на різних рівнях біологічної організації. Це призводить до належної ідентифікації та перевірки дослідження ЗФ разом з безпекою та ефективністю рослинного ЛЗ. Таким чином, трансдисциплінарний підхід замінив загальний шлях «від лабораторії до клініки» на шлях «від клініки до лабораторії». ЗФ об'єднує сучасні технології та традиційну медицину та покращує їх взаємодію. Підхід ЗФ базується на цілеспрямованому скринінгу потенційних сполук з функціональною активністю та може бути використаний для відкриття ліків. Відкриття ліків

на основі ЗФ залучує людину на всіх етапах, гарантуючи безпеку та ефективність отриманих засобів. Однак, важливо відзначити, що знання про використання ЛР в народній медицині зникають навіть швидше, ніж біорізноманіття видів рослин і з нинішнім темпом глобалізації є ризик втратити назавжди велику кількість цінної інформації.

Новим напрямом використання потенціалу лікарських рослин у розробці інноваційних безпечних лікарських засобів є фармакофілогенія (ФФГ), що розроблена під час практики медичних досліджень шляхом взаємного проникнення етнофармакології, хемосистематики рослин, фармакології та біоінформатики [16]. У своїх підходах ФФГ спеціалізується на вивченні внутрішніх зв'язків і законів між спорідненістю рослин, хімічним складом і лікувальним ефектом і використовує їх для пошуку та вдосконалення ліків.

Фізіологічно активні компоненти ЛР здебільшого відносяться до вторинних метаболітів, їх розподіл у рослинному світі також закономірний. ЛР мають невід'ємний зв'язок між генетичним походженням, хімічним складом і лікувальною дією. Завдяки ФФГ ідентифіковано досить багато фітохімічних компонентів різних ЛР, що обґрунтовує необхідність комплексного врахування морфологічних і анатомічних ознак, маркерів ДНК і хімічних маркерів у висновках про філогенію лікарських рослин. Було запропоновано деякі нові концепції щодо біопошуку та використання лікарських рослин, наприклад, «етноботанічна конвергенція», яка стосується подібного використання рослин, включених до одного вузла філогенезу. ФФГ підхід разом із революцією «оміки» показує, як поєднання сучасних технологій із традиційними етноботанічними знаннями може бути використане для виявлення потенційних нових застосувань лікарських рослин. Наприклад, рослини роду *Plantago* L. поширені у всьому світі, їх чисельність налічує близько 275 видів. Вітчизняна фармація до фармакопейних видів відносить *Plantago maior* L., *Plantago lanceolata* L., *Plantago psyllium* L. та *Plantago ovata* Forssk. У ДФУ 2.0 до цих видів включено п'ять фармакопейних статей на лікарську рослинну сировину. Національна монографія «Подорожника великого листя^N» регламентує визначення вмісту полісахаридів, що представлені пектиновими речовинами та нейтральними гліканами. Препарати на основі подорожника використовуються як джерело слизу. Хемосистематичне значення для видів цього роду мають іридоїдні глікозиди: аукубин, каталпол, плантареналозид і барціозид [17]. Сполуки відносяться до циклопентанових іридоїдів типу C₉ і C₁₀ і вивчаються як перспективні у створенні ліків для лікування хвороби Альцгеймера і Паркінсона.

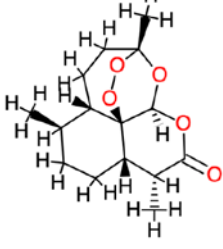
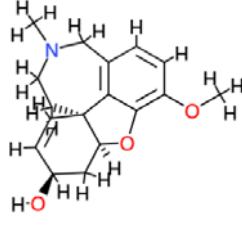
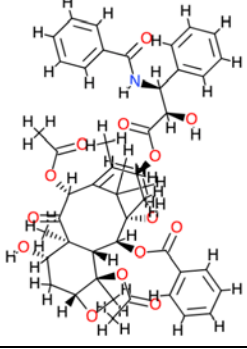
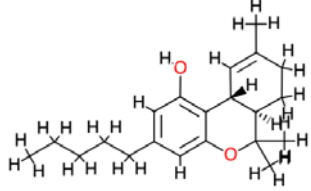
Більш складні хімічні структури зазвичай мають більш вузький філогенетичний розподіл. Іноді подібні або навіть ідентичні складові розподіляються в різних таксономічних групах. Наприклад, *N*-метилцитизин у великій кількості міститься в *Berberidaceae*, *Fabaceae* і *Scrophulariaceae*, але ці три родини не дуже близькі і можна зробити припущення про паралельну еволюцію шляху біосинтезу алкалоїдів [16]. Знання про ФФГ можуть вплинути як на вибір рослинного матеріалу при відкритті препаратів, так і на оцінку передбачуваних шляхів біосинтезу. Кореляція між філогенезом і біосинтетичними шляхами робить більш ефективним вибір рослин для дослідження і введення в офіційну медичну практику. Різноманітність алкалоїдів, що інгібують ацетилхолінестеразу *in vitro* та зв'язування з транспортером зворотного захоплення серотоніну, суттєво корелюють із філогенією підродини *Amaryllidoideae*, підтверджуючи цінність використання ФФГ для вибору таксонів-кандидатів. Нещодавно у Швеції вперше в Європі схвалено використання галантаміну із цибулин і квіток роду *Galanthus* і виду *Leucojum aestivum* L. [18], сполуку використовують для лікування хвороби Альцгеймера (табл. 2). Філогенетичний підхід виявився корисним для визначення видів *Artemisia*, які мають протималярійні властивості [16]. В етноботаніці зареєстровано щонайменше 117 видів *Artemisia*. Під час філогенетичного аналізу було виявлено, що крім виду *A. annuum*, для лікування малярії використовуються і інші представники, які можуть бути пріоритетними для подальшого дослідження. Після хімічного

аналізу артемізинін (табл. 2) було виявлено в дев'яти видах, вісім з яких є новими протималярійними рослинами [19]. Артемізинін може бути поширеним у всьому роді і, якщо брати до уваги місцеві ресурси і традиції використання полину в Україні, доступним і цікавим є поширений вид *A. absinthium* L. [20].

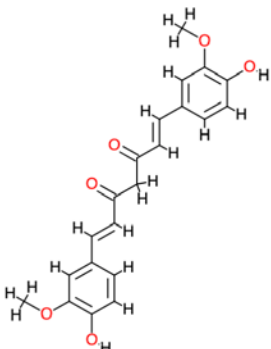
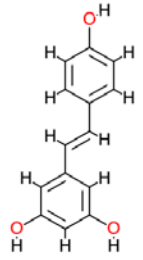
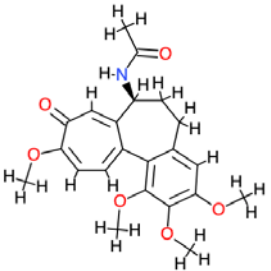
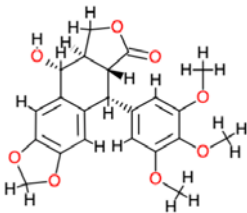
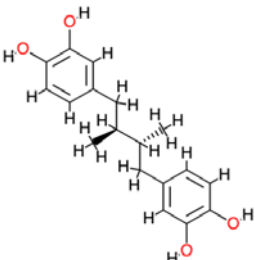
Інноваційним підходом є впровадження у фармацевтичний скринінг натуральних продуктів ряду новітніх технологій, які радикально змінили початковий етап створення лікарських засобів і серед них тотальний високоефективний скринінг (high throughput screening – HTS), який започатковувався переважно для скринінгу синтетичних сполук [21].

Таблиця 2

Сучасні природні сполуки-лідери, що використовуються в доказовій медицині

Назва і структура сполуки	Лікарська рослина	Кількість оглядів за Кокранівською базою (роки) [23]	Показання (механізм дії)
Артемізинін 	<i>Artemisia annuum</i> L.	20 оглядів (1998–2022)	Лікування малярії (індукція перерозподілу гему в цитозолі паразиту)
Галантамін 	<i>Galanthus nivalis</i> L., <i>Leucojum aestivum</i> L.	11 оглядів (2006–2023)	Лікування деменції (інгібітор ацетилхолінестерази)
Паклітаксел 	<i>Taxus brevifolia</i> Nutt	26 оглядів (1999–2023)	Хіміотерапія раку (інгібітор мітозу)
Дронабінол 	<i>Cannabis sativa</i> L.	5 оглядів (2009–2022)	Хронічний нейропатичний біль (активація канабіноїдних рецепторів CB1 і CB2)

Продовження табл. 2

Назва і структура сполуки	Лікарська рослина	Кількість оглядів за Кокранівською базою (роки) [23]	Показання (механізм дії)
<p>Куркумін</p> 	<i>Curcuma longa</i> L.	4 огляди (2005–2020)	Підтримка ремісії при виразковому коліті (інгібування NF-κB транскрипційного фактору)
<p>Ресвератрол</p> 	<i>Vitis vinifera</i> L., <i>Reynoutria japonica</i> Houtt.	2 огляди (2020; 2023)	Для дорослих з цукровим діабетом 2 типу (інгібування NF-κB транскрипційного фактору, антиоксидант)
<p>Колхіцин</p> 	<i>Colchicum</i> spp.	25 оглядів (1998–2023)	Подагра (зв'язування тубуліну)
<p>Пододфілотоксин</p> 	<i>Podophyllum peltatum</i> L.	2 огляди (2014; 2020)	Місцеве лікування шкірних бородавок (зв'язування тубуліну/інгібітор IGF-1R)
<p>Мазопрокол</p> 	<i>Larrea tridentata</i> (Sesse & Moc. ex DC.) Coville	1 огляд (2012)	Хіміотерапія раку (інгібітор ліпоксигенази)

Очікуваним результатом цього методу та алгоритмів пошуку нових біологічно активних сполук є отримання так званої «сполуки-лідера». Сполука-лідер (lead-compound) – це «структурний прототип» майбутнього ЛЗ, що характеризується визначеною фізіологічною активністю, на базі якої і буде створюватися препарат. Сполука-лідер повинна володіти бажаною біологічною активністю та бути придатною для подальшої структурної оптимізації. Крім того, сполука-лідер не повинна бути дуже полярною чи ліпофільною (для уникнення проблеми з біодоступністю), не містити групи, що можуть утворювати токсичні метаболіти, а також не повинна незворотно (ковалентно) реагувати з біологічною мішенню. Одними з найбагатших джерел біологічно активних сполук залишаються речовини рослинного походження. Приклади таких сполук з їх рослинним джерелом і показаннями до використання наведені у табл. 2. Підтвердженням цього є і «класичні» приклади (табл. 1). До інших прикладів сполук-лідерів рослинного походження можна віднести алкалоїди кураре, папаверин, атропін. HTS включає високоякісні компоненти та аналізи, які використовуються для дослідження біологічної активності багатьох зразків природних речовин [6]. Доступна і добре задокументована етнофармакологічна інформація про традиційне використання рослин іноді дає підказки щодо терапевтичної дії сполук. Існує підвищений інтерес до можливості аналізу цих природних сполук. Крім того, було навіть продемонстровано, що природні продукти, які ефективно використовуються у створенні ЛЗ, з високою ймовірністю будуть використовуватися і в етнічній медицині, навіть якщо про це не було відомо на етапі розробки ліків (наприклад, відкриття в деревині *Taxus brevifolia* паклітакселу (таксолу) [22], що має протиракову дію (табл. 2), проводилося за допомогою підходу випадкового скринінгу, але пізніше виявилось, що рослина використовувалася в західній індійській культурі у якості ліків). З удосконаленням аналітичних інструментів і методів фракціонування для ідентифікації, виділення та очищення природних продуктів скринінг цих природних сполук зараз може проводитись на основі HTS.

Будь-які суттєві чи незначні покращення властивостей молекули сполуки-лідера призводять до нових аналогів, які оптимізуються до АФІ-кандидату на ЛЗ. Наприклад, саліцилова кислота володіє слабкою протизапальною дією, а її похідне ацетилсаліцилова кислота є незворотнім інгібітором циклооксигенази та використовується для профілактики тромбозів (табл. 1), основний алкалоїд *Erythroxylum Coca* – кокаїн, відомий як перший засіб для місцевого знеболювання, мав побічну дію і непередбачувані токсичні ефекти, згодом заміна його на прокаїн зі зміною в певних частинах молекули поклала основу всім сучасним засобам місцевої анестезії. Підхід до створення ліків на основі фрагментів (fragment-based drug discovery – FBDD) – це нова концепція, яка використовується як альтернатива HTS у фармацевтиці. Цей підхід базується на структурному дизайні ліків і використовує рентгенівську кристалографію або ЯМР-спектроскопію для ідентифікації сильнодіючих молекул. Він може ідентифікувати дуже малі молекули (фрагменти) з низькою молекулярною вагою (~150 Да), які зв'язуються з макромолекулами або препаратами. FBDD допомагає знайти шляхи сполук до біологічних мішеней, які раніше були невідомі. Щоб допомогти вирішити ці проблеми, нещодавно були розроблені потужні хімічні протеомні підходи для глобального дослідження здатності білків зв'язувати малі молекули (тобто здатність до лігандування) безпосередньо в нативних системах [24]. Розповсюдженню підходів FBDD сприяє вдосконалення та розробка нових обчислювальних інструментів та біофізичних методів, а також поповнення бібліотек фрагментів.

Відкриття більшості нових ліків зосереджено на ідентифікації або розробці фармакологічно ефективного агента, який специфічно взаємодіє з однією мішенню. Однак, препарати, що діють на окремі молекулярні мішені, зазвичай мають незадовільний терапевтичний ефект або виявляють токсичність, коли використовуються для лікування діабету, запалень та раку. Інноваційні концепції, відомі як поліфармакологія та мережева

фармакологія, базуються на багатоцільовому підході. Відомо, що рослинні сполуки мають вищі поліфармакологічні профілі, ніж синтетичні молекули [25]. Деякі біологічно активні молекули (поліфеноли, флавоноїди, терпени, сапоніни, алкалоїди) з ЛР успішно лікують багато захворювань людини. Середній ступінь зв'язності натурального продукту у мережі взаємодії лікарський засіб-мішень (drug-target interaction – DTI) становить 6,03, що є сильнішим, ніж показник 2,22 у ліків на основі синтетичних сполук (P -значення $< 2,2 \times 10^{-16}$, тест Вілкоксона) [12]. Fang та ін. [26] проілюстрували поліфармакологічний профіль п'яти природних сполук (куркуміну, епігалокатехінгалату, кверцетину, ресвератролу, берберину) і представили різні методи вивчення DTI на основі бази даних DrugBank (табл. 3). Подібним чином віртуальний скринінговий підхід використовувався для визначення поліфармакологічного профілю рослинного алкалоїду галантаміну [27]. Створення баз даних і розробка нових інструментів біоінформатики прискорює і покращує поліфармакологічні дослідження. Кілька баз даних, що надають корисну інформацію для реконструкції DTI натуральних продуктів, наведені в табл. 3.

Таблиця 3

Інтернет ресурси баз даних для встановлення цільової фармакології рослинних сполук

Назва бази	Характеристика	Кількість сполук	Електронний ресурс
Загальні бази даних лікарських сполук, що вміщують природні сполуки			
ChEMBL	База даних біоактивних малих молекул, подібних до ліків, та їх біоактивність.	2 371 556	https://www.ebi.ac.uk/chembl/
BindingDB	Загальнодоступна база даних молекулярного розпізнавання, підтримує дослідження, освіту та практику в області відкриття ліків, фармакології та суміжних галузях.	520 723	https://www.bindingdb.org/rwd/bind/index.jsp
PubChem	Репозитарій біологічної активності малих молекул.	Більше 230 млн	https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/
DrugBank	Надає дані про ліки (хімічні, фармакологічні та фармацевтичні характеристики).	11 919	https://go.drugbank.com/
TTD	Інформація про терапевтичні мішені.	31 614 та 2589 мішеней	https://db.idrblab.net/ttd/
DGIdb	База даних взаємодії ліків і генів.	10 000 та 40 000 генів	http://dgidb.genome.wustl.edu/about
STITCH	Експериментальні та прогнозовані взаємодії сполуки та білка.	500 000 та 9 600 000 білків	http://stitch.embl.de/
Super-Pred	Веб-сервер прогнозування коду АТС і цільового прогнозування мішеней малих молекул.	341 000 та 1800 мішеней	https://prediction.charite.de/index.php
HIT 2.0	Платформа для пошуку та підбору рослинних інгредієнтів і інформація про молекулярні мішені.	1 260	http://hit2.badd-cao.net/

Продовження табл. 3

Назва бази	Характеристика	Кількість сполук	Електронний ресурс
Бази даних природних сполук			
TCMSP	База даних природних сполук, мішені та цільові мережі, фармакокінетичні властивості, біодоступність, розчинність.	29 384	https://tcmsp-e.com/tcmsp.php
NPACT	База даних цільової активності протиракових сполук природного рослинного походження	1 574	http://crdd.osdd.net/raghava/npact/

Широкомасштабні дані експериментів, які характеризують спорідненість зв'язування ЛЗ рослинного походження із білками, надають кілька широко використовуваних баз даних, такі як ChEMBL, BindingDB, PubChem, DrugBank, Therapeutics Target Database (TTD) та DGIdb (табл. 3). ChEMBL містить 14 371 197 фактів біологічної дії, що виявлені для 2 371 556 сполук проти 11 224 мішеней. DrugBank – це база даних, яка використовується частіше за всі інші. Вона містить 11 919 записів про ЛЗ (станом на 4 квітня 2024 року), включаючи низькомолекулярні сполуки поширеного терапевтичного застосування.

Деякі інші поширені бази даних, такі як STITCH і SuperPred, включають як експериментальні дані про спорідненість зв'язування, так і прогнозовані обчислені дані. Наприклад, STITCH – це ресурс, який містить як підтвержену експериментально, так і обчислену передбачену взаємодію між хімічними речовинами та білками з доказами різних джерел: експериментальні дані, дані літератури, підібрані вручну, з текстовою інформацією та обчисленими даними. SuperPred надає експериментально зареєстровані DTI та прогнозовані DTI, отримані з аналізу подібності молекулярної будови [26].

Відповідно до теорії мережевої біології, біологічно активні сполуки, які можуть діяти на дві або більше мішеней, є більш ефективними, ніж ті, що діють на одну мішень [28]. Отже, мережева фармакологія є наступною парадигмою у відкритті ліків через поліфункціональність активних сполук та ефективність у поясненні принципів теорії мереж і системної біології. Багато тематичних досліджень для офіційної медицини базуються на цьому підході [29–31]. Мережевий фармакологічний підхід також застосовується для вивчення різних біологічних систем, захворювань, ліків і шляхів DTI [32].

Фармацевтичні продукти напряму, що найшвидше розвивається, є біологічні препарати на основі білка. Сучасним підходом в їх виробництві є використання рослин як альтернативи в біотехнології рекомбінантних біомолекул. Процес, відомий як молекулярне землеробство рослин (plant molecular farming – PMF), пропонує економічно ефективне, безпечне та масштабоване виробництво унікальних молекул [33]. Ці цінні для фармацевтики речовини можна виробляти з використанням у якості системи експресії рослинні організми [34–36]. Речовини можуть бути складними, містити додаткові компоненти (глікозидні частини та жирні кислоти) і їх можна розділити на кілька основних категорій: малі біоактивні молекули, модулятори рецепторів, моноклональні антитіла (mAbs), ферменти для замісної терапії і вакцини [37]. В середовищі рослинних клітин будь-які компоненти ссавців сприйнятливі до передачі вірусів або пріонів, наприклад, пов'язаних із губчастою енцефалопатією великої рогатої худоби, відсутні. Системи рослинних клітин за своєю природою не несуть ризику зараження або передачі патогенів від людини чи іншої тварини. Більш того, культури клітин рослин є природним бар'єром для зараження патогенами ссавців, оскільки спроби розмножити віруси ссавців у клітинах рослин були невдалими [38]. Віруси рослин не можуть поширюватися в культурах рослинних клітин, оскільки для переміщення їм не вистачає

плазмодесм [39]. Ці фактори важливі не тільки з точки зору безпеки, але й значно знижують експлуатаційні витрати порівняно з системами експресії на основі клітин ссавців. У табл. 4 представлені основні світові лідери виробництва біопрепаратів рослинного походження.

Таблиця 4

Біопрепарати рослинного походження у фармацевтиці світових лідерів

Компанія	Сайт	Продукт	Використання	Рослина система
Protalix Biotherapeutic, Ізраїль	https://protalix.com/	Elelyso [®] (Таліглоцераза альфа для ін'єкцій)	Хвороба Гоше	<i>Daucus carota</i>
		PRX-102 (Пегунігалсидази альфа)	Хвороба Фабрі	<i>Nicotiana tabacum</i> L.
		PRX-115 (Уриказа)	Важка подагра	
ExpressTec, США	https://expresstec.bio/	Лактоферин VEN120	Запальне захворювання кишечника	<i>Oryza sativa</i>
Aramis Biotechnologies, Канада	https://aramisbiotechnologies.com/en/	VLPs (Вакцина проти грипу)	Сезонний грип	<i>N. benthamiana</i>
		Covifenz [®] (Вакцина)	SARS-CoV-2	
Kentucky BioProcessing Inc, США	https://kbio.com/our-company/	KBP-201 (Вакцина з олигонуклеотидами CpG)		
Baiya Phytopharm Co., Ltd., Тайланд	https://baiyaphytopharm.com/	Baiya SARS-CoV-2 Vax 1 (Вакцина)		
Diamante Società Benefit, Італія	https://www.diamante.tech/	Вірусоподібні частинки рослин	Дослідницькі реагенти	
IBio Inc., США	https://ibioinc.com/	Фактори росту, цитокіни, лектини, антитіла	Розлади імунітету, діагностика	
Leaf Expression Systems, Великобританія	https://www.leafexpressionsystems.com/			
Agrenvec, Мадрид, Іспанія	https://www.agrenvec.es/			
Mapp Biotherapeutics, Inc., США	https://mappbio.com/	ZMapp [™] (Моноклональні антитіла)	Вірус Ебола	
ORF Genetics, Ісландія	https://www.orfgenetics.com/	Епідермальний фактор росту (hEGF)	Біологічно активний косметичний інгредієнт	<i>Hordeum vulgare</i>
Synthon, Нідерланди	https://www.synthon.com/en	BLX-301 (Антитіла)	Неходжкінська лімфома	<i>Lemna minor</i>
TransAlgae, Ізраїль	https://www.transalgae.com/	Платформа пероральної доставки вакцин	Біоінкапсуляція для пероральної доставки білкових АФІ	<i>Chlamydomonas reinhardtii</i>

Продовження табл. 4

Компанія	Сайт	Продукт	Використання	Рослина система
Merck, працює як Sigma-Aldrich, США	https://www.sigmaaldrich.com/UA/en	Авідин А8706 (Антитіла)	Дослідницькі реагенти	<i>Zea mays</i>
Greenlab, Inc., Данія	https://www.greenlab.com/	Браззеїн	Білковий замінник цукру	

Діагностичні і терапевтичні білки рослинного походження зараз присутні в лінійці препаратів багатьох компаній (табл. 4). Поряд з першими продуктами РМФ (Авідин і β -глюкуронідаза), що 20 років існують на фармацевтичному ринку [40], з'явилися чисельні новітні засоби. Біопрепарати рослинного походження, що є на комерційному ринку, представлені продукцією фармацевтичних компаній Європи, США, Ізраїлю та ін. Вони уявляють собою переважно противірусні вакцини і ферменти, що використовуються для лікування орфанних хвороб (хвороба Гоше, хвороба Фабрі). У той час як звичайне біофармацевтичне виробництво включає невелику кількість добре встановлених платформ, таких як бактерія *Escherichia coli*, *Saccharomyces cerevisiae*, клітини яєчників китайського хом'яка, мишачі клітини NS0 і Sp2/0 і клітини нирок ембріона людини (НЕК293), серед рослин, як виробничі платформи, запропоновано багато різних видів, включаючи тютюн, ряску, кукурудзу, рис, ячмінь, моркву, картоплю, томати, люцерну, сафлор, салат, полуницю, мох, пшеницю та ін. [33]. Різноманітність рекомбінантних білків демонструє потенціал рослин як універсальних платформ для виробництва фармацевтичних препаратів білкової природи.

Висновок. Проаналізовано інноваційні підходи до відкриття лікарських засобів рослинного походження, які стосуються пошуку перспективних ботанічних об'єктів, методології вилучення та розділення природних сполук, нові концепції встановлення фармакологічної дії на основі поліфармакології та мережевої фармакології. Наведено приклади сучасних природних сполук-лідерів рослинного походження, що використовуються в доказовій медицині і є основою створення новітніх лікарських засобів; інтернет ресурси баз даних для встановлення цільової фармакології рослинних сполук. Обґрунтовано трансдисциплінарний підхід у використанні потенціалу лікарських рослин у розробці інноваційних препаратів з залученням етнофармакології, хемосистематики рослин, фітохімії, фармакології та біоінформатики. Окреслено підходи до використання рослин як альтернативи в біотехнології рекомбінантних біомолекул. Встановлення інноваційних напрямів використання лікарських рослин дозволить підвищити успішність відкриття лікарських засобів для лікування поширених і орфанних захворювань, зменшити вартість розробки рослинних препаратів, скоротити шлях біологічно активних сполук від дослідження до виробництва і застосування в практичній медицині.

References

1. Chaachouay, N., Zidane, L. (2024). Plant-Derived Natural Products: A Source for Drug Discovery and Development. *Drugs and Drug Candidates*, Vol. 3, № 1, P. 184–207.
2. Kreft, H., Jetz, W. (2007). Global patterns and determinants of vascular plant diversity. *Proc Natl Acad Sci U S A*, Vol. 104, № 14, P. 5925–5930.
3. Shendure, J., Findlay, G. M., Snyder, M. W. (2019). Genomic Medicine-Progress, Pitfalls, and Promise. *Cell*, Vol. 177, № 1, P. 45–57.

Література

1. Chaachouay N., Zidane L. Plant-Derived Natural Products: A Source for Drug Discovery and Development. *Drugs and Drug Candidates*. 2024. Vol. 3. № 1. P. 184–207.
2. Kreft H., Jetz W. Global patterns and determinants of vascular plant diversity. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2007. Vol. 104. № 14. P. 5925–5930.
3. Shendure J., Findlay G. M., Snyder M. W. Genomic Medicine-Progress, Pitfalls, and Promise. *Cell*. 2019. Vol. 177. № 1. P. 45–57.

4. Business Research Insights. Primary Manufacturers in Botanical Drug Industry, 2023. URL: <https://www.businessresearchinsights.com/blog/top-5-players-in-botanical-drug-industry-globally-10199>,
5. Dzobo, K. (2022). The Role of Natural Products as Sources of Therapeutic Agents for Innovative Drug Discovery. *Comprehensive Pharmacology*, P. 408–422.
6. Kryshchyshyn, A. P., Kaminsky, D. V., Atamanyuk, D. V., Lesyk, R. B. (2015). Computer technologies in pharmacy – filling in the gaps in Ukrainian Pharm curriculum. *Currents in Pharmacy Teaching and Learning*, Vol. 7, Iss. 4, P. 556–559.
7. Dias, D. A., Urban, S., Roessner, U. (2012). A historical overview of natural products in drug discovery. *Metabolites*, № 2 (2), P. 303–336.
8. Kudria, I. H. (2023). Roslyny v mifolohii i medytsyni [Plants in mythology and medicine]. *Kulturolohichnyi almanakh = Cultural almanac*, No. 3, P. 160–166 [in Ukrainian].
9. Bhambhani, S., Kondhare, K. R., Giri, A. P. (2021). Diversity in Chemical Structures and Biological Properties of Plant Alkaloids. *Molecules*, Vol. 26, № 11, P. 3374.
10. Kishimoto, S., Sato, M., Tsunematsu, Y., Watanabe, K. (2016). Evaluation of Biosynthetic Pathway and Engineered Biosynthesis of Alkaloids. *Molecules*, Vol. 21, № 8, P. 1078.
11. Guo, Z. (2017). The modification of natural products for medical use. *Acta Pharm Sin B*, Vol. 7, № 2, P. 119–136.
12. Nasim, N., Sandeep, I. S., Mohanty, S. (2022). Plant-derived natural products for drug discovery: current approaches and prospects. *Nucleus (Calcutta)*, Vol. 65, № 3, P. 399–411.
13. Wee, J. J., Mee Park, K., Chung, A. S. (2011). Biological Activities of Ginseng and Its Application to Human Health. In: Benzie I. F. F., Wachtel-Galor S., editors. *Herbal Medicine: Biomolecular and Clinical Aspects*. 2nd ed. Boca Raton (FL): CRC Press/Taylor & Francis; Chapter 8.
14. Li, Z., Chen, K., Rose, P., Zhu, Y. Z. (2022). Natural products in drug discovery and development: Synthesis and medicinal perspective of leonurine. *Front Chem*, № 10, P. 1036329.
15. Ferreira, A. M., Sales I., Santos S. A. et al. (2024). Enhanced Antimalarial Activity of Extracts of *Artemisia annua* L. Achieved with Aqueous Solutions of Salicylate
4. Primary Manufacturers in Botanical Drug Industry, 2023. *Business Research Insights*. URL: <https://www.businessresearchinsights.com/blog/top-5-players-in-botanical-drug-industry-globally-10199>.
5. Dzobo K. The Role of Natural Products as Sources of Therapeutic Agents for Innovative Drug Discovery. *Comprehensive Pharmacology*. 2022. P. 408–422.
6. Kryshchyshyn A. P., Kaminsky D. V., Atamanyuk D. V., Lesyk R. B. Computer technologies in pharmacy – filling in the gaps in Ukrainian Pharm curriculum. *Currents in Pharmacy Teaching and Learning*. 2015. Vol. 7, Iss. 4. P. 556–559.
7. Dias D. A., Urban S., Roessner U. A historical overview of natural products in drug discovery. *Metabolites*. 2012. № 2 (2). P. 303–336.
8. Кудря І. Г. Рослини в міфології і медицині. *Культурологічний альманах*. 2023. № 3. С. 160–166.
9. Bhambhani S., Kondhare K. R., Giri A. P. Diversity in Chemical Structures and Biological Properties of Plant Alkaloids. *Molecules*. 2021. Vol. 26, № 11. P. 3374.
10. Kishimoto S., Sato M., Tsunematsu Y., Watanabe K. Evaluation of Biosynthetic Pathway and Engineered Biosynthesis of Alkaloids. *Molecules*. 2016. Vol. 21, № 8. P. 1078.
11. Guo Z. The modification of natural products for medical use. *Acta Pharm Sin B*. 2017. Vol. 7, № 2. P. 119–136.
12. Nasim N., Sandeep I. S., Mohanty S. Plant-derived natural products for drug discovery: current approaches and prospects. *Nucleus (Calcutta)*. 2022. Vol. 65, № 3. P. 399–411.
13. Wee J. J., Mee Park K., Chung A. S. Biological Activities of Ginseng and Its Application to Human Health. In: Benzie I. F. F., Wachtel-Galor S., editors. *Herbal Medicine: Biomolecular and Clinical Aspects*. 2nd ed. Boca Raton (FL): CRC Press/Taylor & Francis, 2011. Chapter 8.
14. Li Z., Chen K., Rose P., Zhu Y. Z. Natural products in drug discovery and development: Synthesis and medicinal perspective of leonurine. *Front Chem*. 2022. № 10. P. 1036329.
15. Ferreira A. M., Sales I., Santos S. A. et al. Enhanced Antimalarial Activity of Extracts of *Artemisia annua* L. Achieved with Aqueous

- Salts and Ionic Liquids. *Chem Bio Eng.*, Vol. 1, № 1, P. 44–52.
16. Hao, D. C., Xiao, P. G. (2020). Pharmaceutical resource discovery from traditional medicinal plants: Pharmacophylogeny and pharmacophylogenomics. *Chin Herb Med.*, Vol. 12, № 2, P. 104–117.
17. Bouali, A., Spissu, Y., Barberis, A. et al. (2024). Phytochemical evaluation and exploration of some biological activities of aqueous and ethanolic extracts of two species of the genus *Plantago L.* *PLoS One*, Vol. 19, № 2, P. 0298518.
18. Stavrakov, G., Philipova, I., Lukarski, A. et al. (2020). Galantamine-Curcumin Hybrids as Dual-Site Binding Acetylcholinesterase Inhibitors. *Molecules*, Vol. 25, № 15, P. 3341.
19. Bisht, D., Kumar, D., Kumar, D. et al. (2021). Phytochemistry and pharmacological activity of the genus *artemisia*. *Arch. Pharm. Res.*, Vol. 44, P. 439–474.
20. Batiha, G. E., Olatunde, A., El-Mleeh, A. et al. (2020). Bioactive Compounds, Pharmacological Actions, and Pharmacokinetics of Wormwood (*Artemisia absinthium*). *Antibiotics (Basel)*, Vol. 9, № 6, P. 353.
21. Mayr, F., Möller, G., Garscha, U. et al. (2020). Finding New Molecular Targets of Familiar Natural Products Using In Silico Target Prediction. *Int J Mol Sci.*, Vol. 21, № 19, P. 7102.
22. Wani, M. C., Horwitz, S. B. (2014). Nature as a remarkable chemist: a personal story of the discovery and development of Taxol. *Anticancer Drugs*, Vol. 25, № 5, P. 482–489.
23. Cochrane Library. *cochrane.org*. URL: <https://www.cochranelibrary.com/>
24. Forrest, I., Parker, C. G. (2023). Proteome-Wide Fragment-Based Ligand and Target Discovery. *Isr J Chem.*, Vol. 63, № 3–4, P. 202200098.
25. Arora, S., Chettri, S., Percha, V. et al. (2023). Artificial intelligence: a virtual chemist for natural product drug discovery. *J Biomol Struct Dyn.*, P. 1–10.
26. Fang, J., Liu, C., Wang, Q. et al. (2018). In silico polypharmacology of natural products. *Brief Bioinform.*, Vol. 19, № 6, P. 1153–1171.
27. Grisoni, F., Merk, D., Friedrich, L., Schneider, G. (2019). Design of Natural-Product-Inspired Multitarget Ligands by Machine Learning. *ChemMedChem.*, Vol. 14, № 12, P. 1129–1134.
28. Nogales, C., Mamdouh, Z. M., List, M. et al. (2022). Network pharmacology: curing causal mechanisms instead
- Solutions of Salicylate Salts and Ionic Liquids. *Chem Bio Eng.* 2024. Vol. 1. № 1. P. 44–52.
16. Hao D. C., Xiao P. G. Pharmaceutical resource discovery from traditional medicinal plants: Pharmacophylogeny and pharmacophylogenomics. *Chin Herb Med.* 2020. Vol. 12. № 2. P. 104–117.
17. Bouali A., Spissu Y., Barberis A. et al. Phytochemical evaluation and exploration of some biological activities of aqueous and ethanolic extracts of two species of the genus *Plantago L.* *PLoS One.* 2024. Vol. 19, № 2. P. 0298518.
18. Stavrakov G., Philipova I., Lukarski A. et al. Galantamine-Curcumin Hybrids as Dual-Site Binding Acetylcholinesterase Inhibitors. *Molecules.* 2020. Vol. 25, № 15. P. 3341.
19. Bisht D., Kumar D., Kumar D. et al. Phytochemistry and pharmacological activity of the genus *artemisia*. *Arch. Pharm. Res.* 2021. Vol. 44. P. 439–474.
20. Batiha G. E., Olatunde A., El-Mleeh A. et al. Bioactive Compounds, Pharmacological Actions, and Pharmacokinetics of Wormwood (*Artemisia absinthium*). *Antibiotics (Basel).* 2020. Vol. 9, № 6. P. 353.
21. Mayr F., Möller G., Garscha U. et al. Finding New Molecular Targets of Familiar Natural Products Using In Silico Target Prediction. *Int J Mol Sci.* 2020. Vol. 21, № 19. P. 7102.
22. Wani M. C., Horwitz S. B. Nature as a remarkable chemist: a personal story of the discovery and development of Taxol. *Anticancer Drugs.* 2014. Vol. 25. № 5. P. 482–489.
23. Cochrane Library. *cochrane.org*. URL: <https://www.cochranelibrary.com/>
24. Forrest I., Parker C. G. Proteome-Wide Fragment-Based Ligand and Target Discovery. *Isr J Chem.* 2023. Vol. 63. № 3–4. P. 202200098.
25. Arora S., Chettri S., Percha V. et al. Artificial intelligence: a virtual chemist for natural product drug discovery. *J Biomol Struct Dyn.* 2023. P. 1–10.
26. Fang J., Liu C., Wang Q. et al. In silico polypharmacology of natural products. *Brief Bioinform.* 2018. Vol. 19, № 6. P. 1153–1171.
27. Grisoni F., Merk D., Friedrich L., Schneider G. Design of Natural-Product-Inspired Multitarget Ligands by Machine Learning. *ChemMedChem.* 2019. Vol. 14, № 12. P. 1129–1134.
28. Nogales C., Mamdouh Z. M., List M. et al. Network pharmacology: curing causal

- of treating symptoms. *Trends Pharmacol Sci.*, Vol. 43, № 2, P. 136–150.
29. Yan, W., Fanying, D., Shiqi, L., Yingli, W. (2024). Network pharmacology and experimental validation to reveal the pharmacological mechanisms of Sini decoction against renal fibrosis. *J Tradit Chin Med.*, Vol. 44, № 2, P. 362–372.
30. Han, L., Lin, G., Li, J. et al. (2024). Network pharmacology and transcriptomic profiling elucidate the therapeutic effects of *Ranunculus ternatus* Thunb on liver fibrosis via MK3-NF- κ B inhibition. *Aging (Albany NY)*, Vol. 16, № 5, P. 4759–4777.
31. Zhang, Y., Wang, T., Song, Y. et al. (2024). Mechanism of Bazi Bushen capsule in delaying the senescence of mesenchymal stem cells based on network pharmacology and experimental validation. *Heliyon*, Vol. 10, № 6, P. 27646.
32. Zhang, R., Zhu, X., Bai, H., Ning, K. (2019). Network Pharmacology Databases for Traditional Chinese Medicine: Review and Assessment. *Front Pharmacol*, Vol. 10, P. 123.
33. Schillberg, S., Finnern, R. (2021). Plant molecular farming for the production of valuable proteins – Critical evaluation of achievements and future challenges. *J Plant Physiol.*, Vol. 258–259, P. 153359.
34. Shanmugaraj, B., Jirarojwattana, P., Phoolcharoen, W. (2023). Molecular Farming Strategy for the Rapid Production of Protein-Based Reagents for Use in Infectious Disease Diagnostics. *Planta Med.*, Vol. 89, № 10, P. 1010–1020.
35. Parthiban, S., Vijeesh, T., Gayathri, T. et al. (2023). Artificial intelligence-driven systems engineering for next-generation plant-derived biopharmaceuticals. *Front Plant Sci.*, Vol. 14, P. 1252166.
36. Capell, T., Twyman, R. M., Armario-Najera, V. et al. (2020). Potential Applications of Plant Biotechnology against SARS-CoV-2. *Trends Plant Sci.*, Vol. 25, № 7, P. 635–643.
37. Shanmugaraj, B. I., Bulaon, C. J., Phoolcharoen, W. (2020). Plant Molecular Farming: A Viable Platform for Recombinant Biopharmaceutical Production. *Plants (Basel)*, Vol. 9, № 7, P. 842.
38. Tekoah, Y., Shulman, A., Kizhner, T. (2015). Large-scale production of pharmaceutical proteins in plant cell culture-the Protalix experience. *Plant Biotechnol J.*, Vol. 13, № 8, P. 1199–1208.
- mechanisms instead of treating symptoms. *Trends Pharmacol Sci.* 2022. Vol. 43, № 2. P. 136–150.
29. Yan W., Fanying D., Shiqi L., Yingli W. Network pharmacology and experimental validation to reveal the pharmacological mechanisms of Sini decoction against renal fibrosis. *J Tradit Chin Med.* 2024. Vol. 44, № 2. P. 362–372.
30. Han L., Lin G., Li J. et al. Network pharmacology and transcriptomic profiling elucidate the therapeutic effects of *Ranunculus ternatus* Thunb on liver fibrosis via MK3-NF- κ B inhibition. *Aging (Albany NY)*. 2024. Vol. 16, № 5. P. 4759–4777.
31. Zhang Y., Wang T., Song Y. et al. Mechanism of Bazi Bushen capsule in delaying the senescence of mesenchymal stem cells based on network pharmacology and experimental validation. *Heliyon*. 2024. Vol. 10, № 6. P. 27646.
32. Zhang R., Zhu X., Bai H., Ning K. Network Pharmacology Databases for Traditional Chinese Medicine: Review and Assessment. *Front Pharmacol*. 2019. Vol. 10. P. 123.
33. Schillberg S., Finnern R. Plant molecular farming for the production of valuable proteins – Critical evaluation of achievements and future challenges. *J Plant Physiol.* 2021. Vol. 258–259. P. 153359.
34. Shanmugaraj B., Jirarojwattana P., Phoolcharoen W. Molecular Farming Strategy for the Rapid Production of Protein-Based Reagents for Use in Infectious Disease Diagnostics. *Planta Med.* 2023. Vol. 89, № 10. P. 1010–1020.
35. Parthiban S., Vijeesh T., Gayathri T. et al. Artificial intelligence-driven systems engineering for next-generation plant-derived biopharmaceuticals. *Front Plant Sci.* 2023. Vol. 14. P. 1252166.
36. Capell T., Twyman R. M., Armario-Najera V. et al. Potential Applications of Plant Biotechnology against SARS-CoV-2. *Trends Plant Sci.* 2020. Vol. 25. № 7. P. 635–643.
37. Shanmugaraj B. I., Bulaon C. J., Phoolcharoen W. Plant Molecular Farming: A Viable Platform for Recombinant Biopharmaceutical Production. *Plants (Basel)*. 2020. Vol. 9, № 7. P. 842.
38. Tekoah Y., Shulman A., Kizhner T. Large-scale production of pharmaceutical proteins in plant cell culture-the Protalix experience. *Plant Biotechnol J.* 2015. Vol. 13, № 8. P. 1199–1208.

39. Rybicki, E. P. (2020). Plant molecular farming of virus-like nanoparticles as vaccines and reagents. *Wiley Interdiscip Rev Nanomed Nanobiotechnol*, Vol. 12, № 2, P. 1587.
40. Hood, E. E., Kusnadi, A., Nikolov, Z., Howard, J. A. (1999). Molecular Farming of Industrial Proteins from Transgenic Maize. In: Shahidi, F., Kolodziejczyk, P., Whitaker, J. R., Munguia, A. L., Fuller, G. (eds.). *Chemicals via Higher Plant Bioengineering. Advances in Experimental Medicine and Biology*, Vol. 464. Springer, Boston, MA.
39. Rybicki E. P. Plant molecular farming of virus-like nanoparticles as vaccines and reagents. *Wiley Interdiscip Rev Nanomed Nanobiotechnol*. 2020. Vol. 12, № 2. P. 1587.
40. Hood E. E., Kusnadi A., Nikolov Z., Howard J. A. Molecular Farming of Industrial Proteins from Transgenic Maize. In: Shahidi F., Kolodziejczyk P., Whitaker J. R., Munguia A. L., Fuller G. (eds.). *Chemicals via Higher Plant Bioengineering. Advances in Experimental Medicine and Biology*. Vol. 464. Springer, Boston, MA, 1999.

NIKITINA OLHA

PhD in Biology, Associate Professor,
Faculty of Chemical and Biopharmaceutical
Technologies, Kyiv National University
of Technologies and Design, Ukraine
<https://orcid.org/0000-0001-6994-4294>
E-mail: nikitinap1046@gmail.com

ROBAK ANNA

3rd-level graduate,
Faculty of Chemical and Biopharmaceutical
Technologies, Kyiv National University
of Technologies and Design, Ukraine
E-mail: anrbko6@ukr.net

TSYBA DANIYIL

3rd-level graduate,
Faculty of Chemical and Biopharmaceutical Technologies,
Kyiv National University of Technologies and Design, Ukraine
E-mail: tsyba2002@gmail.com

NIKITINA O. O., ROBAK A. Yu., TSYBA D. S.

Kyiv National University of Technologies and Design, Ukraine

**INNOVATIVE APPROACHES TO THE USE OF MEDICINAL
PLANTS IN MODERN PHARMACY**

The purpose is to study approaches to the involvement of plants in the technology of production of pharmaceutical preparations. To conduct an analysis of ways of innovative use of plants in modern chemical-pharmaceutical and biopharmaceutical technologies.

Methodology. General scientific and special methods of analysis and synthesis were used to study scientific and scientific-practical works of domestic and foreign scientists on studying ways of innovative use of plants in modern pharmaceuticals and abstract-logical ones when drawing conclusions.

Results. Modern approaches to the discovery of herbal medicines are analyzed, relating to the search for promising botanical objects, the methodology for the extraction and separation of natural compounds, new concepts for establishing pharmacological action based on plant pharmacophylogeny, polypharmacology and network pharmacology. Examples of modern natural compounds are given - leaders of plant origin, which are used in evidence-based medicine and are the basis for the creation of new medicines, as well as Internet database resources for establishing the target pharmacology of plant compounds. The use of molecular plant farming as an alternative in the biotechnology of recombinant biomolecules is indicated.

Scientific novelty. A transdisciplinary approach to using the potential of medicinal plants in the development of innovative drugs involving ethnopharmacology, plant chemosystematics, phytochemistry, pharmacology and bioinformatics is substantiated.

Practical significance. Establishing innovative areas for the use of medicinal plants will increase the success of the discovery of drugs for the treatment of common and orphan diseases, reduce the cost of developing herbal drugs, and reduce the travel time of biologically active compounds from research to production and use in practical medicine.

Keywords: herbal medicines; innovative directions; databases; pharmaceuticals; pharmacophylogeny; polypharmacology; network pharmacology; molecular plant farming.