

DOI: <https://doi.org/10.34921/amj.2025.4.020>**AZƏRBAYCAN FLORASINDAN *LIMONIUM CASPIUM* WILLD. BİTKİSİ
FLAVONOİDLƏRİNİN BIOLOJİ AKTİVLİYİNİN *IN SILICO* VƏ *IN VIVO*
ÖYRƏNİLMƏSİ****E.A.Qarayev¹, S.A.Paşayeva¹, R.A.Cəfərova², F.Ə.Quliyev¹,
N.Ş.Rəsulov¹, E.L.Əhmədov¹, N.S.Hüseynova¹, Ş.B.Əliyeva¹**¹Azərbaycan Tibb Universitetinin Əczaçılıq toksikologiyası və kimya kafedrası,²Elmi Araşdırmalar Mərkəzi, Bakı, Azərbaycan

Məqalədə Azərbaycanın Xəzəryanı bölgəsində yayılmış *Limonium caspium* Willd. (Plumbaginaceae) növünün köklərindən alınmış mirisetin (**M1**), mirisitrin (**M2**) və mirisetin-3'-O-sulfat (**M3**) flavonoidlərinin bioloji aktivliyinin, toksikoloji göstəricilərinin, dərmanabənzərlik xüsusiyyətlərinin və molekulyar bağlantının *in silico* üsullarla qiymətləndirilməsi, həmçinin onların *in vivo* hemostatik xüsusiyyətlərinin öyrənilməsi məqsədilə aparılmış tədqiqat haqqında məlumat verilmişdir.

Flavonoidlərin bioloji aktivliyi və toksikliyi müqayisəli şəkildə *in silico* (PASS Online, ProTox 3.0, SwissADME, SwissTarget), həmçinin hemostatik aktivliyi *in vivo* şəraitdə öyrənilmişdir. Molekulyar bağlantı AutoDock Vina 4.2 proqramı vasitəsilə aparılmışdır. Tədqiq olunan liqand kimi **M3** birləşməsindən, hədəf zülal kimi isə plazmindən istifadə edilmişdir.

Hər üç flavonoid aşağı toksiklik göstəricilərinə malik olmuş və onların dərmanabənzərlik xüsusiyyətləri Qoşe qaydasına uyğun gəlmişdir. Əldə olunan *in silico* proqnozlara əsaslanaraq, göstərilən flavonoidlər arasında **M3** flavonoidinin yüksək hemostatik təsirə malik olduğu müəyyən edilmişdir. Proqnozlaşdırılan məlumatları *in vivo* təsdiqləmək məqsədilə **M3** birləşməsi *Rattus norvegicus* (xətti bəlli olmayan koloniya) növündən olan ağ siçovullara yeridilmişdir. Eksperimentin sonunda bütün sınaq heyvanlarında trombositlərin sayı artmış və bununla yanaşı qanın laxtalanma müddətinin azalması qeydə alınmışdır.

Tədqiqatdan alınan nəticələr **M3** maddəsinin plazminin potensial inhibitoru kimi istifadəsinin mümkünlüyünü göstərmişdir. Bu tədqiqat **M3** maddəsinin hemostatik vasitə kimi gələcək farmakoloji araşdırmalar üçün perspektivli namizəd olduğunu göstərir.

Açar sözlər: *Limonium caspium* (Willd.) P. Fourn, mirisetin-3'-O-sulfat, *in silico*

Ключевые слова: *Limonium caspium* (Willd.) P. Fourn, *мирицетин-3'-O-сульфат*, *in silico*

Keywords: *Limonium caspium* (Willd.) P. Fourn, *myricetin-3'-O-sulfate*, *in silico*

***IN SILICO* И *IN VIVO* ИССЛЕДОВАНИЕ БИОЛОГИЧЕСКОЙ АКТИВНОСТИ
ФЛАВОНОИДОВ *LIMONIUM CASPIUM* WILLD. ИЗ ФЛОРЫ АЗЕРБАЙДЖАНА****Э.А.Гараев¹, С.А.Пашаева¹, Р.А.Джафарова², Ф.А.Гулиев¹, Н.Ш.Расулов¹, Э.Л.Ахмедов¹,
Н.С.Гусейнова¹, Ш.Б.Алиева¹**¹Кафедра Фармацевтической токсикологии и химии²Научно-исследовательский Центр Азербайджанского Медицинского Университета,
Баку, Азербайджан

В статье представлены сведения об исследовании проведенном с целью оценить *in silico* биологической активности, а также *in vivo* гемостатических свойств, токсикологических показателей и молекулярного докинга флавоноидов *мирицетина* (**M1**), *мирицитрина* (**M2**) и *мирицетин-3'-O-сульфата* (**M3**), выделенных из корней вида *Limonium caspium* Willd. (Plumbaginaceae), распространённого в прикаспийском регионе Азербайджана.

Сравнительно изучены биологическая активность и токсичность *in silico* (PASS Online, ProTox 3.0, SwissADME, SwissTarget), а гемостатическая активность *in vivo*. Молекулярный докинг

выполнен с использованием программы AutoDock Vina 4.2. В качестве исследуемого лиганда использовалось соединение **M3**, а в качестве белка-мишени был выбран плазмин.

Все три флавоноида имеют низкую токсичность и их свойства лекарственной схожести соответствуют правилу Гоше. На основе полученных *in silico* прогнозов было установлено, что среди указанных флавоноидов флавоноид **M3** обладает высокой гемостатической активностью. Для *in vivo* подтверждения прогнозных данных соединение **M3** было введено белым крысам вида *Rattus norvegicus* (аутбредная колония). По завершении эксперимента у всех подопытных животных было зафиксировано значительное повышение количества тромбоцитов, сопровождающееся сокращением времени свертывания крови.

Результаты молекулярных докинговых исследований поддерживают возможность использования вещества **M3** в качестве потенциального ингибитора плазмينا. Эти исследования указывают на то, что **M3** является перспективным кандидатом для дальнейших фармакологических исследований в качестве гемостатического средства.

Растения рода *Limonium* Mill. (семейство: *Plumbaginaceae*) богаты биологически активными веществами, и широко распространены во флоре Азербайджана вид *Limonium caspium* (Willd.) P.Fourn, привлекает особое внимание с этой точки зрения. Род *Limonium*, распространенный в основном в странах Средиземноморья включает 300 видов растений. На Кавказе встречается 8 видов растений, относящихся к роду *Limonium*, а во флоре Азербайджана – 5. Пять видов дикорастущих растений Азербайджана отличаются друг от друга ареалами распространения. Вид растения *L. caspium* встречается только в Шабранском районе [1]. Среди биологически активных веществ, обнаруженных в этом растении, преобладают флавоноиды мирицетин (**M1**), мирицитрин (**M2**) и мирицетин-3'-О-сульфат (**M3**), которые были выделены из вида *L. caspium*, распространённого вдоль побережья Каспийского моря в Азербайджане [2].

В центре внимания настоящего исследования находятся редкие сульфо-производные флавоноидов, среди которых особенно выделяется **M3**. Биологическая активность сульфатированных производных флавоноидов, в частности их влияние на систему свертывания крови, в последнее время стала предметом ряда научных исследований. Установлено, что **M3** воздействует на гемостатическую систему через несколько комплементарных механизмов, включая ингибирование коагуляционных ферментов, антагонистическое действие на тромбоцитарные рецепторы и регуляцию противовоспалительных сигнальных путей [3].

В исследовании Гаспара и соавт. (2020) была изучена взаимодействие **M1** с тиол-изомерами, где с использованием как экспериментальных, так и молекулярно-докинговых методов было подтверждено его высокое сродство к данным мишеням [4]. В других работах показано, что **M1** участвует в ингибировании активации тромбоцитов, предотвращая специфическое связывание с рецепторами фактора активации тромбоцитов (PAF) [5]. Исследование, проведённое Таном и коллегами (2018), подтвердило антикоагулянтное и противовоспалительное действие **M1** в модели диссеминированного внутрисосудистого свертывания (ДВС), индуцированного липополисахаридом (LPS). Этот эффект был связан с ингибированием сигнального пути NF-κB и снижением уровня TNF-α [6].

Методы *in silico* позволяют за короткое время и с минимальными затратами спрогнозировать широкий спектр направлений исследования множества соединений. Такой подход даёт возможность предварительно оценить биологическую активность флавоноидов, исследуя их аффинность и селективность к определённым ферментам или рецепторам [7]. *In silico* анализы флавоноидов, выделенных из растения *L. caspium*, предоставляют начальную информацию об их терапевтическом потенциале и служат основой для последующих исследований *in vivo* [8].

Целью данной работы является исследование биологической активности и токсичности флавоноидов, выделенных из растения *L. caspium*, относящегося к флоре Азербайджана, с использованием *in silico*

методов, молекулярного докинга, а также изучение их гемостатического действия в условиях *in vivo*.

Материалы и методы исследования. Корни *L. caspium* были собраны в сентябре 2023 года на песчаных участках у берегов Каспийского моря в Шабранском районе Азербайджанской Республики. 0,5 кг измельченные и высушенные корни *L. caspium* экстрагировали 80% этанолом (1:8) при комнатной температуре методом мацерации (3 раза). Полученные экстракты объединяли и упаривали на водяной бане до достижения объема 200 мл. Концентрированный экстракт (200 мл) последовательно обрабатывали в делительной воронке хлороформом (300 мл x 2 раза) и смесью этилацетат-гексан (1:1,4) (500 мл x 6 раз) [9], а дальше этилацетатом и н-бутанолом. Из извлечения смесью гексан-этилацетат получили мирицитина (вещество **M1**), из этилацетатного извлечения – мирицитрина (вещество **M2**), из бутанольного извлечения с помощью ацетона – мирицетин-3'-О-сульфата (вещество **M3**) [2, 10].

Для сравнительного изучения биологической активности флавоноидов **M1**, **M2** и **M3** методом *in silico* использовались программы *PASS Online*, *ProTox 3.0*, *SwissADME*, и *SwissTarget*. Взаимодействие лиганда с макромолекулой было смоделировано с использованием программы *AutoDock Vina 4.2*. Биологические свойства флавоноидов, включая активные участки связывания с целевым макромолекулам, характер взаимодействия и энергетические параметры, были спрогнозированы с использованием программы молекулярного докинга.

Гемостатическое действие вещества **M3**, полученного из экстракта растения *L. caspium*, было исследовано на 30 крыс. Раствор вводился внутривенно, а забор крови для анализа осуществлялся после декапитации. Для решения

поставленной задачи в исследовании было включено 30 крыс, из которых 20 получали вещество **M3**, а 10 животных оставались интактными. Лабораторным животным вводили вещество **M3** в дозе, равной одной десятой от LD₅₀, определенной с помощью программы *PASS Online* и составившей 358,7 мг/кг. 20 крысам экспериментальной группы однократно вводили 0,7%-ый водный раствор вещества **M3** в дозировке 36 мг/кг внутривенно. Интактным 10 крысам вещество не вводилось. Забор крови для лабораторных исследований проводился после декапитации у 10-ти животных через 1 час после введения вещества, у оставшихся 10 крыс — через 6 часов. Для статистической обработки использовался непараметрический тест Уилкоксона. Анализ крови выполнялся с использованием автоматического гематологического анализатора *Auto Hematology Analyzer Ratyo RT 7600* производства Китая.

Результаты исследования и их обсуждение. Исследование биологической активности веществ **M1**, **M2** и **M3** проводилось с использованием программы *PASS Online*. Согласно прогнозу программы, вещество **M1** не обладает гемостатической активностью; **M2** обладает высокими гемостатическими (99,0%), кардиопротекторными (98,3%), вазопротекторными (96,2%) и др. свойствами; **M3** обладает высокой гемостатической (99,1%) и др. биологической активностью.

Исследование веществ **M1**, **M2** и **M3** с использованием программного обеспечения *ProTox 3.0*. С помощью этой программы был спрогнозирован индекс острой токсичности LD₅₀ и класс токсичности (таблица 1). Все три флавоноида имеют низкую токсичность.

Таблица 1. Результаты прогнозирования пероральной токсичности **M1**, **M2** и **M3**

Результаты прогнозирования пероральной токсичности для соединения				
Вещества	Прогнозируемый LD ₅₀	Прогнозируемый класс токсичности	Среднее сходство	Точность прогноза
M1	159 мг/кг	3	100%	100%
M2	5000 мг/кг	5	97,3%	72,9%
M3	5000 мг/кг	5	69,06%	68,07%

Таблица 2. Лекарственное сходство **M1**, **M2** и **M3**

Лекарственное сходство	Вещества		
	M1	M2	M3
Правила Липинского	есть; 1 нарушение: NH или OH >5	нет; 2 нарушения: N или O >10, NH или OH >5	нет; 2 нарушения: N или O > 10, NH или OH > 5
Правила Гоше	есть	есть	есть
Оценка биодоступности	0,55	0,17	0,11

Исследование веществ **M1**, **M2** и **M3** с помощью программы *SwissADME*. Лекарственное сходство было виртуально изучено с помощью программы *SwissADME* (таблица 2). Свойства лекарственной схожести флавоноидов полностью соответствуют правилу Гоше.

Исследование веществ **M1**, **M2** и **M3** с помощью программы *SwissTarget*. Эта программа позволяет идентифицировать (предсказывать) макромолекулярные мишени исследуемых соединений.

Таким образом, было установлено, что макромолекулы, с которыми **M1** связывается с наибольшей вероятностью, представляют собой киназу (26,7%) и фермент (20%). Эта программа виртуально определила, что макромолекулы, с которыми **M2** вероятнее всего связывается, это лиаза (26,7%), фермент (26,7%) и рецептор, связанный с G-белком семейства A (20%). Макромолекулы, с которыми **M3** с наибольшей вероятностью связывается — это лиаза (20%) и фермент (33,3%). Установлено, что из указанных групп ферментов гемостатическая активность связано с блокированием плазмينا.

При исследовании биологической активности веществ **M1**, **M2** и **M3** с помощью программы *PASS Online* особый интерес представляет прогнозируемое гемостатическое действие. Для подтверждения данного эффекта *in vivo* вещество **M3** было введено белым беспородным крысам. Использование *in silico* методов, таких как *PASS Online*, для прогнозирования возможных фармакологических эффектов флавоноидов (в частности, гемостатического действия) позволяет сопоставить биологические эффекты, предсказанные на молекулярном уровне, с реальными экспериментальными результатами. Изучение гемостатического эффекта вещества **M3** на лабораторных животных в условиях *in vivo* даёт возможность

экспериментально оценить его влияние на свертываемость крови. Сравнительный анализ результатов, полученных с помощью различных подходов (компьютерного моделирования и экспериментальных данных), служит для оценки степени их согласованности или расхождения, то есть показывает, насколько результаты *in silico* и *in vivo* дополняют или подтверждают друг друга. Применение вещества в дозировке, установленной на основе виртуального значения LD₅₀, также позволяет оценить его токсикологические риски и безопасность.

Проводился общий анализ крови, а также определялось время свертывания крови. По итогам эксперимента у всех крыс отмечалось резкое увеличение количества тромбоцитов, а время свертывания крови уменьшалось (таблица 3). Эти данные свидетельствуют о первоначальном подтверждении гемостатического эффекта, предсказанного *in silico*, экспериментальными *in vivo* исследованиями. Известно, что тромбоциты являются клеточными элементами крови и играют важную роль на начальных этапах гемостаза.

При сравнении результатов между группами T1 и T2, а также T1 и T3, была выявлена статистически значимая разница ($p < 0,05$). Между группами T2 и T3 статистически значимой разницы обнаружено не было ($p > 0,05$).

Рабочий процесс молекулярного докинга выполнен с использованием программы *AutoDock Vina 4.2*. В качестве исследуемого лиганда использовалось соединение **M3**. В качестве белка-мишени был выбран плазмин, кристаллическая структура которого была загружена из базы данных Protein Data Bank. (<https://www.rcsb.org>, коды PDB: 1bml, 1jro). Формат PDB для лиганда (вещества **M3**) был сгенерирован с помощью приложения Marvin Sketch (<https://chemaxon.com/marvin>).

Таблица 3. Гемостатические показатели лабораторных животных

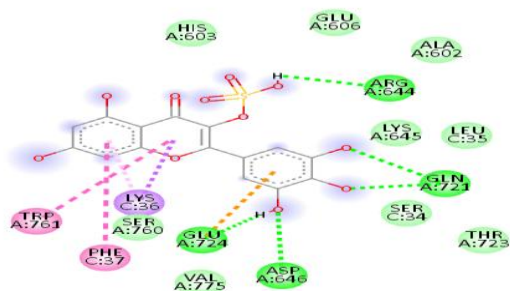
Количество тромбоцитов в крови ($10^9/\text{л}$)				Время свертывания крови (мин)		
№	Интактная группа (Т1)	Экспериментальная группа		Интактная группа (Т1)	Экспериментальная группа	
		Через 1 час (Т2)	Через 6 часов (Т3)		Через 1 час (Т2)	Через 6 часов (Т3)
1	203	602	607	3,6	0,24	0,4
2	143	609	603	3,4	0,1	0,55
3	156	527	641	4,2	0,53	0,51
4	205	651	515	3,1	0,56	0,39
5	201	502	639	4,2	0,33	0,53
6	178	604	618	4,8	0,42	0,51
7	156	527	612	3	0,4	0,32
8	126	651	545	4,3	0,5	0,49
9	123	645	587	4,6	0,43	0,3
10	175	643	624	3,3	0,32	0,47
М	166,6	596,1	599,1	3,85	0,383	0,447

Подготовка белка: Загруженная кристаллическая структура плазмина была очищена от лишних молекул, в том числе воды, с использованием программы Discovery Studio Visualizer (<https://discover.3ds.com/discovery-studio-visualizer-download>). Далее, подготовка белка для докинга осуществлялась в программе AutoDock Tools версии 1.4.5: к структурам были добавлены полярные атомы водорода и заряды Коллмана. Конечная 3D структура белка сохранялась в формате PDBQT для последующего молекулярного докинга. Для плазмина были выбраны координаты (Grid) размером $80 \times 80 \times 80$ с шагом $0,375 \text{ \AA}$ и центром в точках: $X = 25.783$; $Y = 76.146$; $Z = 2.248$. Сам молекулярный докинг был проведён с использованием программы AutoDock Vina 4.2 через командную строку. 2D- и 3D-

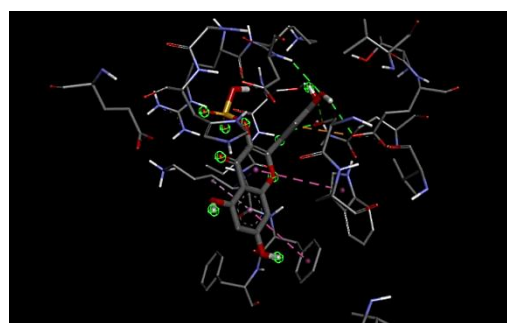
структуры взаимодействий представлены на рисунке.

Энергия сродства (affinity) при взаимодействии вещества **МЗ** с ферментом плазмина (белок-лиганд) составляет около -8.7 ккал/моль. На основании результатов молекулярного докинга было показано, что вещество **МЗ** формирует стабильный комплекс с активным участком плазмина за счёт множества нековалентных взаимодействий.

Между молекулой вещества **МЗ** и аминокислотными остатками плазмина LYS C:36, SER A:760 и GLN A:721 наблюдаются различные водородные связи. Эти взаимодействия обеспечивают высокую специфичность и стабильность связывания лиганда с активным участком белка.



I



II

Рисунок. 2D (I) и 3D (II) структура результата докинга фермента плазмина с веществом **МЗ**

Лиганд формирует слабые ван-дер-ваальсовы взаимодействия с остатками PHE C:37, LEU C:35, SER C:34, THR A:723, VAL A:775 и ALA A:602. Эти контакты способствуют оптимальному размещению **M3** в активном центре и сохраняют структурную совместимость комплекса.

Между ароматической системой молекулы **M3** и остатками GLU A:724 и GLU A:606 наблюдаются π -анионные взаимодействия. Эти электростатические контакты повышают стабильность связывания и оказывают положительное влияние на общую энергию комплекса.

Ароматическое кольцо лиганда участвует в π - π перекрытии и Т-образном π - π взаимодействии с остатками TRP A:761 и PHE C:37. Эти взаимодействия формируются за счёт наложения ароматических систем и вносят дополнительный гидрофобный вклад в стабильность комплекса.

В заключение, множественные и разнообразные взаимодействия молекулы **M3** с активным участком плазмينا свидетельствуют на высокий потенциал связывания данного лиганда с целевым белком. Особенно значимыми являются водородные связи и π -анионные взаимодействия, которые вносят существенный вклад в термодинамическую стабильность комплекса. Полученные результаты поддерживают возможность использования вещества **M3** в качестве потенциального ингибитора плазмينا.

Заключение

В исследовании проводилось сравнительное *in silico* изучение биологической активности, токсичности, и лекарственной схожести, а также *in vivo* изучение гемостатических свойств флавоноидов **M1**, **M2** и **M3**, полученных из растения *L. caspium*, распространенного в Азербайджане. Проведённое исследование открывает новые возможности эффективного использования местной флоры как природного источника биологически активных веществ.

Для сравнительного *in silico* изучения биологической активности и токсичности флавоноидов **M1**, **M2** и **M3** использовались программы PASS Online, ProTox 3.0,

SwissADME и SwissTarget. В результате виртуального исследования с использованием программы PASS Online было установлено, что все три вещества обладают значительной биологической активностью. Согласно прогнозу данной программы, вещество **M1** обладает высокой противоопухолевой (92,4%), противораковой (простаты) (86,8%), антимутагенной (78,3%) и др. активностью, **M2** – высоким гемостатическим (99,0%), кардиопротекторным (98,3%), вазопротекторным (96,2%) и др. активностью, **M3** – помимо высокой гемостатической (99,1%) активности, обладает и другими выраженными биологическими свойствами.

Установлено, что все три флавоноида обладают низкой токсичностью (**M1** – класс 3, **M2** и **M3** – класс 5), найдены их целевые макромолекулы и спрогнозированы их фармакокинетические параметры. По показателям лекарственной схожести **M1**, **M2** и **M3** полностью соответствуют правилу Гоше.

На основании полученных *in silico* прогнозов показано, что флавоноид **M3** обладает высоким гемостатическим действием. Вещество **M3** (мирицетин-3'-О-сульфат) было применено к крысам. По окончании эксперимента у всех крыс наблюдалось резкое увеличение количества тромбоцитов и сокращение времени свертывания крови. Изучение гемостатического эффекта **M3** на исследуемых крысах имеет важное значение для дальнейших исследований этого производного в качестве кровоостанавливающего средства. Следует также отметить, что **M3** редко встречается в природе, а **M1** широко распространен. По этой причине целесообразно получать **M3** из **M1** полусинтетическим путем.

Процесс молекулярного докинга выполнен с использованием программы AutoDock Vina 4.2. В качестве исследуемого лиганда использовалось соединение **M3**. В качестве белка-мишени был выбран плазмин. Полученные результаты подтверждают потенциал вещества **M3** в качестве ингибитора плазмينا, а общий профиль взаимодействий указывает на прочное и специфическое связывание **M3** с ферментом.

ЛИТЕРАТУРА

1. Qasimov M., Qədirova G., Azərbaycanın faydalı bitki sərvətləri, Bakı, Maarif, 2009, 370 s.
2. Мовсумов И.С., Гараев Э.Э., Хербет Г., Гараев Э.А., Сулейманов Т.А. Флавоноиды корней *Limonium suffruticosum* и *L.caspium* (Plumbaginaceae) из флоры Азербайджана // Растительные ресурсы, 2022, Т 58, №2, с.176-178. [Movsumov I.S., Garaev E.E., Herbet G., Garaev E.A., Suleymanov T.A. Flavonoidy kornej *Limonium suffruticosum* i *L.caspium* (Plumbaginaceae) iz flory Azerbajdzhana // Rastitel'nye resursy, 2022, T 58, 2, p.176-178.]
3. Yusifova D.Y., Movsumov I.S., Garaev E.A. et al. Biologically Active Compounds from *Lepidium campestre* and Pulp from Lemon-Juice Production. Chem Nat Compd 51, 2015, 964–965. <https://doi.org/10.1007/s10600-015-1463-9>
4. Gaspar R.S, Samira A.S., Stapleton J, Fontelles J.L., Sousa H.R., Chagas V.T, Alsufyani S. et al. Myricetin, the Main Flavonoid in *Syzygium cumini* Leaf, Is a Novel Inhibitor of Platelet Thiol Isomerases PDI and ERp5 // Front. Pharmacol. 2020, V.10, article № 1678. doi: 10.3389/fphar.2019.01678
5. Movsumov I.S., Yusifova D.Y., Garaev E.A. et al. Flavonoids from *Knautia montana* flowers growing in Azerbaijan. Chem Nat Compd, 2011, 47, 438 doi.org/10.1007/s10600-011-9954-9
6. Tan J.Y, Chen X.Q, Kang B.J, Qin Z.X, Chen J.H, Hu R.D et al. Myricetin protects against lipopolysaccharide-induced disseminated intravascular coagulation by anti-inflammatory and anticoagulation effect // Asian Pacific Journal of Tropical Medicine, 2018, V.11, №3, p. 255-259. DOI:10.4103/1995-7645.228443
7. Garayev E.A., Huseyngulieva K.F. Modern approaches to assessment toxicity of xenobiotics. Azerbaijan Medical Journal, 2021, № 2, p. 95-100.
8. Movsumov I.S., Yusifova D.Y., Suleymanov T.A. et al. Biologically Active Compounds from *Dorycnium graecum* Growing in Azerbaijan // Chem Nat Compd 56, 2020, 953–954 doi.org/10.1007/s10600-020-03198-6
9. Гараев Э.А., Мовсумов И.С., Насирли И.У. Способ выделения флавоноидных агликонов из водной среды. Евразийский патент на изобретение № 043560, 31 май 2023. [Garaev E.A., Movsumov I.S., Nasirli I.U. Spособ vydeleniya flavonoidnyh aglikonov iz vodnoj sredy. Evrazijskij patent na izobretenie 043560, 2023.]
10. Gadetskaya A.V., Tarawneh A.H., Zhusupova G.E., Gemejiyeva N.G., Cantrell Ch.L., Cutler S.J. et al. Sulfated phenolic compounds from *Limonium caspium*: Isolation, structural elucidation and biological evaluation // Fitoterapia, 2015, V.104, №3, p.80-85. doi.org/10.1016/j.fitote.2015.05.017

IN SILICO AND IN VIVO STUDY OF THE BIOLOGICAL ACTIVITY OF *LIMONIUM CASPIUM* WILLD. FLAVONOIDS FROM THE FLORA OF AZERBAIJAN

E.A.Garaev¹, S.A.Pashayeva¹, R.A.Jafarova², F.A.Guliyev¹, N.Sh.Rasulov¹, E.L.Ahmadov¹,
N.S.Huseynova¹, Sh.B.Aliyeva¹

¹Department of Pharmaceutical Toxicology and Chemistry,

²Scientific Research Center, Azerbaijan Medical University, Baku, Azerbaijan

Summary. The article provides information on a study conducted to evaluate the biological activity, toxicological parameters, pharmacological properties, and molecular interaction of the flavonoids myricetin (**M1**), myricitrin (**M2**), and myricetin-3'-O-sulfate (**M3**) isolated from the roots of *Limonium caspium* (Willd.) P.Fourn (Plumbaginaceae), a species distributed along the Caspian coastal region of Azerbaijan, using *in silico* methods. In addition, their hemostatic properties were investigated *in vivo*.

The biological activity and toxicity of the flavonoids were comparatively evaluated using *in silico* tools (PASS Online, ProTox 3.0, SwissADME, SwissTarget), as well as their hemostatic activity was studied *in vivo*. Molecular docking was performed using AutoDock Vina 4.2 software. The **M3** compound was used as the ligand, and plasmin as the target protein.

All three flavonoids exhibited low toxicity and complied with Ghose rule, confirming their favorable drug-likeness characteristics. Based on the obtained *in silico* predictions, the **M3** flavonoid demonstrated the highest hemostatic potential among the tested compounds. To confirm the predicted data *in vivo*, **M3** compound was administered to white rats of the species *Rattus norvegicus* (outbred colony). At the end of the experiment, all test animals showed a significant increase in platelet count accompanied by a reduction in blood clotting time.

The results of the molecular docking studies supported the potential use of **M3** compound as an inhibitor of plasmin. These findings suggest that **M3** compound is a promising candidate for future pharmacological research as a hemostatic agent.

Автор для корреспонденции:

Гараев Эльдар Абдулла оглы – Кафедра Фармацевтической токсикологии и химии
Азербайджанского Медицинского Университета, Баку, Азербайджан

E-mail: eldargar@mail.ru

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9666-9918>

Тəqdim edilmişdir: 11.07.2025

Qəbul edilmişdir: 04.11.2025