

ПРОГНОЗИРОВАНИЕ МЕХАНИЗМОВ ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОГО ДЕЙСТВИЯ МНОГОКОМПОНЕНТНОГО РАСТИТЕЛЬНОГО ЭКСТРАКТА С ПОМОЩЬЮ ВЕБ-РЕСУРСА PASS ONLINE НА ПРИМЕРЕ ТРАВЫ ЦИКОРИЯ ОБЫКНОВЕННОГО

Г.В. Адамов

к.фарм.н., науч. сотрудник,
Всероссийский научно-исследовательский институт лекарственных и ароматических растений (Москва, Россия)
E-mail: grig.adamov@mail.ru

О.Л. Сайбель

к.фарм.н.,
Всероссийский научно-исследовательский институт лекарственных и ароматических растений (Москва, Россия)

П.Г. Мизина

д.фарм.н.,
Всероссийский научно-исследовательский институт лекарственных и ароматических растений (Москва, Россия)

Прогнозирование биологической активности химических соединений перед проведением биологических анализов на сегодняшний день является распространенной практикой. Предварительный скрининг с использованием программных методов позволяет выявить наиболее перспективные химические соединения и тем самым значительно сэкономить затраченные ресурсы.

Впервые предложено применять прогнозирование фармакологической активности для суммарных растительных препаратов. С использованием открытой платформы PASS online была спрогнозирована фармакологическая активность фенольных кислот травы цикория обыкновенного и выделены эффекты, совпадающие для большинства выбранных соединений. Данный подход позволяет нивелировать вероятностный характер оценки для каждого отдельного соединения и предположить синергические взаимодействия.

Согласно полученным данным, для экстракта травы цикория обыкновенного прогнозируются влияние на целостность мембран, противогипоксическое ингибирование мембранной проницаемости, антисептическое действие, защита слизистых оболочек, антиоксидантное действие.

Ключевые слова: PASS, цикорий обыкновенный, каftarовая кислота, кофейная кислота, хлорогеновая кислота, цикориевая кислота.

Для цитирования: Адамов Г.В., Сайбель О.Л., Мизина П.Г. Прогнозирование механизмов фармакологического действия многокомпонентного растительного экстракта с помощью веб-ресурса PASS online на примере травы цикория обыкновенного. Вопросы биологической, медицинской и фармацевтической химии. 2021;24(12):35–40. <https://doi.org/10.29296/25877313-2021-12-05>

В настоящее время высокая ресурсозатратность является одним из основных ограничивающих факторов разработки новых лекарственных препаратов [1]. В сложившейся ситуации для оптимизации стоимости, объема и времени исследований рациональным подходом является предварительный скрининг химических структур с использованием компьютеризированных алгоритмов.

Первой открытой платформой для предсказания фармакологической активности является веб-ресурс PASS online (Prediction of Activity Spectra for Substances) [2]. В его основе лежит составление

базы данных о взаимодействии изученных молекул с мишенями, как правило ферментами, и последующее создание алгоритмов, позволяющих прогнозировать аналогичное взаимодействие с другими соединениями. По утверждениям разработчиков, средняя точность прогноза составляет порядка 95,5% [3].

Приведенный принцип исследования нашел широкое применение при изучении новых индивидуальных соединений, что особенно эффективно в поиске оптимальных химических модификаций известных фармацевтических субстанций.

Вместе с тем в зарубежной и отечественной литературе не рассмотрена возможность использования PASS online для прогнозирования фармакологического эффекта многокомпонентных лекарственных средств, в том числе суммарных растительных препаратов. Выявление механизмов возникновения фармакологического эффекта при приеме растительных препаратов является важной задачей для фармации, решению которой посвящена значительная доля исследований.

Ц е л ь р а б о т ы – прогнозирование фармакологической активности многокомпонентной фармацевтической субстанции с помощью веб-ресурса PASS online на примере травы цикория обыкновенного.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

В качестве объекта исследования выбрано лекарственное растительное сырье – цикория обыкновенного трава. В результате проведенного фитохимического анализа [4] установлено, что одной из основных групп метаболитов травы цикория обыкновенного являются фенольные кислоты. В выбранном сырье в наибольшем количестве содержатся кафтаровая, хлорогеновая и цикориевая кислоты. Общее содержание фенольных кислот в траве цикория обыкновенного варьируется в пределах 2–3%.

В опыте *in vivo* подтверждена гепатопротекторная активность сухого экстракта травы цикория обыкновенного [5]. Для предположения механизмов данного фармакологического эффекта и выявления новых точек приложения использовали открытую платформу PASS online в ее версии на сентябрь 2021 г.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Вследствие того, что PASS online предназначена для работы с индивидуальными соединениями, при работе с многокомпонентной субстанцией необходима иная методология для прогнозирования её биологической активности.

В первом случае можно применить алгоритм PASS online к каждому известному компоненту смеси и попытаться выявить самый перспективный. Во втором случае, после применения алгоритма PASS online следует оценить общий эффект, оказываемый многокомпонентной лекарственной субстанцией. В данном исследовании авторы использовали второй подход.

При получении положительного результата, расчетные данные позволяют подтвердить следующую гипотезу: фармакологические эффекты многокомпонентного растительного экстракта обусловлены не одним активным соединением, а группой схожих по пространственной структуре веществ. Подтверждение выдвинутой гипотезы является принципиально важным вопросом, потому что определяет подходы к разработке фитопрепаратов.

В числе преимуществ оценки прогнозирования фармакологической активности на основе нескольких компонентов смеси предполагается повышение достоверности прогноза. Так, основные фенольные кислоты суммарного растительного экстракта травы цикория обыкновенного (кафтаровая, кофейная, хлорогеновая, цикориевая) проанализированы с помощью алгоритма PASS online. Для кафтаровой кислоты выявлено 40 потенциальных эффектов, которые соединение будет оказывать с вероятностью выше 70%, для кофейной – 125, хлорогеновой – 23, цикориевой – 47. Работа с полученным массивом данных затруднительна, выявлены эффекты и ферментные системы, на которые оказывают влияние минимум три из четырех соединений. Данные приведены в табл. 1. Вероятность наличия фармакологического эффекта у каждой химической структуры платформа PASS online косвенно оценивает по шкале от нуля до единицы, где единица – наибольшее расчетное значение сродства молекулы к ферментным системам. При этом использовали результаты со значением выше 0,7, рекомендованные разработчиками [3].

Как показано в табл. 1, все показатели удовлетворяли предложенным критериям. Совпадение было выявлено для нескольких ферментных систем.

Ингибитор линолеатдиол синтазы – отвечает за синтез оксипинолов – сигнальных молекул окислительного стресса [6].

Ингибитор экспрессии HIF1A (индуцируемый гипоксией фактор) – регулирует экспрессию множества генов, кодирующих белки, связанные с ангиогенезом и анаэробным метаболизмом клеток, подвергшихся гипоксическому стрессу [7].

Ингибитор киназы *бета*-адренорецептора – регулирует действие катехоламинов на клетку.

Ингибитор киназы G-протеин-ассоциированного рецептора – обширное семейство белков, ингибирующих рецепторы [8].

Таблица 1. Результаты прогнозирования фармакологической активности фенольных кислот травы цикория обыкновенного

Показатель	Кафтаровая кислота	Кофейная кислота	Хлорогеновая кислота	Цикориевая кислота
Влияние на целостность мембран	0,965	0,955	0,940	0,966
Противогипоксическое действие	0,903	0,836	0,726	0,889
Ингибитор мембранной проницаемости	0,832	0,809	0,865	0,854
Антисептическое действие	0,731	0,782	–	0,790
Протектор слизистых оболочек	0,751	0,945	0,752	0,807
Антиоксидантное действие	0,711	–	0,785	0,746
Ингибитор ферулоил эстеразы	0,962	0,977	0,771	0,963
Регуляция жирового обмена	0,823	0,751	–	0,746
Ингибитор линолеатдиол синтазы	0,771	0,839	–	0,777
Ингибитор экспрессии NF1A	–	0,841	0,826	0,737
Ингибитор киназы <i>бета</i> -адренорецептора	0,783	0,789	0,716	0,799
Ингибитор киназы G-протеин-ассоциированного рецептора	0,783	0,789	0,716	0,799
Ингибитор пероксидазы марганца	0,773	0,721	–	0,725
Активатор экспрессии APOA1	0,765	0,803	–	0,792
Ингибитор экспрессии MMP9	0,740	0,831	–	0,753
Ингибитор коэнзим Q-цитохром C редуктазы	0,748	0,843	–	0,806
Ингибитор сычужного фермента	0,726	0,763	–	0,730
Ингибитор дрожжевой эндопептидазы A	0,726	0,763	–	0,730
Ингибитор акроцилиндропепсина	0,726	0,763	–	0,730

Активатор экспрессии APOA1 – ген, отвечающий за синтез аполипопротеина A1, белка, входящего в состав липопротеинов высокой плотности, ответственных за снижение уровня холестерина [9].

Ингибитор экспрессии MMP9 – данный фермент синтезируется в ответ на стресс, участвует в ангиогенезе, апоптозе, в различных аутоиммунных заболеваниях, таких как системная красная волчанка, ревматоидный артрит и рассеянный склероз [10].

Ингибитор коэнзим Q-цитохром C редуктазы – ингибирует фермент дыхательной цепи, подобные вещества проявляют противомикробную и противоопухолевую активность [11].

Ингибитор сычужного фермента, ингибитор дрожжевой эндопептидазы A, ингибитор марганцевой пероксидазы, ингибитор акроцилиндропепсина, ингибитор ферулоил эстеразы – ингибирование пищеварительных ферментов препятствует гидролизу и всасыванию питательных веществ в желудочно-кишечном тракте, что влияет на микрофлору кишечника, чем опосредованно улучшает состояние иммунной системы [12, 13].

С использованием платформы PASS online автоматически спрогнозированы следующие фармакологические эффекты: влияние на целостность мембран, противогипоксическое, ингибирование

мембранной проницаемости, антисептическое действие, защита слизистых оболочек, антиоксидантное действие.

Для оценки достоверности прогноза, полученные результаты необходимо сопоставить с результатами реальных исследований. Для экстракта травы цикория обыкновенного подтверждены антиоксидантное, иммуномодулирующее, гепатопротекторное, противовоспалительное действия [14]. Как описано выше, иммуномодулирующее действие может быть объяснено антипитательными свойствами, противовоспалительное – обусловлено влиянием одновременно на несколько звеньев окислительного стресса, включающих подавление синтеза сигнальных молекул – оксипинонов, подавление экспрессии генов, отвечающих на стресс. Касательно антиоксидантного действия, реальные исследования прямо подтверждают полученные в данном исследовании расчеты. Согласно данным литературы [15], предполагается, что антиоксидантное действие является основным у многих гепатопротекторных препаратов.

ВЫВОДЫ

С использованием открытой платформы PASS online впервые спрогнозирована фармакологическая активность многокомпонентной фармацевтической субстанции. Результаты исследования коррелируют с данными литературы и позволяют предположить механизмы действия на субклеточном уровне.

Полученные данные показывают, что экстракт травы цикория обыкновенного может быть исследован в качестве лекарственного средства для лечения вирусных заболеваний, повышенного уровня холестерина в крови, бактериальных инфекций, поскольку для него спрогнозированы антиоксидантное, гипополипидемическое, иммуностимулирующее и антибактериальное действие.

Исследования выполнены в рамках реализации плана научно-исследовательской работы ФГБНУ ВИЛАР по теме №FNSZ-2019-0010 «Поиск активных фракций природных соединений, разработка способов их получения из растительного сырья, методик стандартизации и создание на их основе современных лекарственных форм»

ЛИТЕРАТУРА

1. Мелерзанов А.В., Иваненков Я.А. Инновационные подходы к разработке лекарств. Проблемы стандартизации в здравоохранении. 2017; (9–10).
2. Поройков В.В. Компьютерное конструирование лекарств: от поиска новых фармакологических веществ до системной фармакологии. Биомедицинская химия. 2020; 66(1): 30–41.
3. PASS online. <http://www.way2drug.com/passonline/qa.php>.
4. Сайбель О.Л., Радимич А.И., Адамов Г.В., Даргаева Т.Д. Сравнительное фитохимическое изучение надземной части дикорастущего и культивируемого растения цикория обыкновенного (*Cichorium intybus* L.) Химия растительного сырья. 2020; (3): 185–195. DOI: 10.14258/jcprm.2020037386.
5. Bortnikova V.V., Krepkova L.V., Babenko A.N., Saybel' O.L., Borovkova M.V., Kuzina O.S., Mizina P.G., Job K.M., Sherwin C.M., Enioutina E.Y. A Perspective Botanical Drug: Hepatoprotective Activity of Dry Extract Prepared from the Aerial Part of Chicory Plant (*Cichorium intybus* L.). Clinical pharmacology in drug development. Abstracts: 2021. The American College of Clinical Pharmacology®. September 15 2021; 10(S1): 100–101. (online) DOI: 10.1002/cpdd.1004.
6. Gabbs M., et al. Advances in our understanding of oxylipins derived from dietary PUFAs. Advances in nutrition. 2015; 6(5): 513–540.
7. Galbraith M.D., et al. HIF1A employs CDK8-mediator to stimulate RNAPII elongation in response to hypoxia. Cell. 2013; 153(6): 1327–1339.
8. Penn R.B., Pronin A.N., Benovic J.L. Regulation of G protein-coupled receptor kinases. Trends in cardiovascular medicine. 2000; 10(2): 81–89.
9. Ducroux C., et al. Protective effect of ApoA1 (apolipoprotein a1)-milano in a rat model of large vessel occlusion stroke. Stroke. 2020; 51(6): 1886–1890.
10. Martinelli S., et al. Stress-primed secretory autophagy promotes extracellular BDNF maturation by enhancing MMP9 secretion. Nature Communications. 2021; 12(1): 1–17.
11. Han Y., et al. Ubiquinol-cytochrome C reductase core protein II promotes tumorigenesis by facilitating p53 degradation. EBioMedicine. 2019; 40: 92–105.
12. Дорогина О.В. и др. Исследование антипитательных веществ в продуктах растительного происхождения. Современные проблемы природопользования, охотоведения и звероводства. 2004; 1.
13. Wong D.W.S. Feruloyl esterase. Applied biochemistry and biotechnology. 2006; 133(2): 87–112.
14. Лупанова И.А. и др. Экспериментальное исследование противовоспалительных свойств экстракта травы дикорастущего цикория обыкновенного (*Cichorium intybus* L.) *in vivo*. 90 лет – от растения до лекарственного препарата: достижения и перспективы. М. 2021: 563–567.
15. Кулагин О.Л. и др. Антиоксидантная активность некоторых фитопрепаратов, содержащих флавоноиды и фенилпропаноиды. Фармация. 2007; 2: 30–32.

Поступила 30 сентября 2021 г.

PREDICTION OF MECHANISMS OF PHARMACOLOGICAL ACTION OF A MULTICOMPONENT HERBAL EXTRACT USING THE PASS ONLINE WEB RESOURCE ON THE EXAMPLE OF THE HERB OF CHICORIA

© Authors, 2021

G.V. Adamov

Ph.D (Pharm.), Research Scientist,
All-Russian Scientific Research Institute of Medicinal and Aromatic Plants (Moscow, Russia)
E-mail: grig.adamov@mail.ru

O.L. Saybel

Ph.D (Pharm.),
All-Russian Scientific Research Institute of Medicinal and Aromatic Plants (Moscow, Russia)

P.G. Mizina

Dr.Sc. (Pharm.),
All-Russian Scientific Research Institute of Medicinal and Aromatic Plants (Moscow, Russia)

Prediction of the biological activity of chemical compounds before conducting biological analyzes is now a common practice. Preliminary screening using software and mathematical methods allows you to identify the most promising chemical compounds and thereby significantly save expended resources, including reducing the number of required laboratory animals.

For the first time, the article proposes to use the prediction of pharmacological activity for total herbal preparations. For this, using the open platform PASS online, the pharmacological activity of phenolic acids of chicory was predicted, and the effects were identified that coincide for most of the selected compounds. This approach makes it possible to level the probabilistic nature of the assessment for each individual compound and to suggest synergistic interactions.

According to the data obtained, hypolipidemic, immunostimulating and antibacterial effects are predicted for chicory.

Key words: PASS, *Cichorium intybus*, *caftaric acid*, *caffeic acid*, *chlorogenic acid*, *chicory acid*.

For citation: Adamov G.V., Saybel O.L., Mizina P.G. Prediction of mechanisms of pharmacological action of a multicomponent herbal extract using the PASS online web resource on the example of the herb of chicoria. Problems of biological, medical and pharmaceutical chemistry. 2021;24(12):36–40. <https://doi.org/10.29296/25877313-2021-12-05>

REFERENCES

- Melerzanov A.V., Ivanenkov Ja.A. Innovacionnye podhody k razrabotke lekarstv. Problemy standartizacii v zdrazvoohranenii. 2017; (9–10).
- Porojkov V.V. Komp'juternoe konstruirovaniye lekarstv: ot poiska novyh farmakologicheskikh veshhestv do sistemnoj farmakologii. Biomedicinskaja himija. 2020; 66(1): 30–41.
- PASS online. <http://www.way2drug.com/passonline/qa.php>.
- Sajbel' O.L., Radimich A.I., Adamov G.V., Dargaeva T.D. Sravnitel'noe fitohimicheskoe izuchenie nadzemnoj chasti dikorastushhego i kultiviruemogo rastenija cikoriya obyknovennogo (*Cichorium intybus* L.) Himija rastitel'nogo syr'ja. 2020; (3): 185–195. DOI: 10.14258/jcprm.2020037386.
- Bortnikova V.V., Krepkova L.V., Babenko A.N., Saybel' O.L., Borovkova M.V., Kuzina O.S., Mizina P.G., Job K.M., Sherwin C.M., Enioutina E.Y. A Perspective Botanical Drug: Hepatoprotective Activity of Dry Extract Prepared from the Aerial Part of Chicory Plant (*Cichorium intybus* L.). Clinical pharmacology in drug development. Abstracts: 2021. The American College of Clinical Pharmacology®. September 15 2021; 10(S1): 100–101. (online). DOI: 10.1002/cpdd.1004.
- Gabbs M., et al. Advances in our understanding of oxylipins derived from dietary PUFAs. Advances in nutrition. 2015; 6(5): 513–540.
- Galbraith M.D., et al. HIF1A employs CDK8-mediator to stimulate RNAPII elongation in response to hypoxia. Cell. 2013; 153(6): 1327–1339.
- Penn R.B., Pronin A.N., Benovic J.L. Regulation of G protein-coupled receptor kinases. Trends in cardiovascular medicine. 2000; 10(2): 81–89.
- Ducroux C., et al. Protective effect of ApoA1 (apolipoprotein a1)-milano in a rat model of large vessel occlusion stroke. Stroke. 2020; 51(6): 1886–1890.
- Martinelli S., et al. Stress-primed secretory autophagy pro-motes extracellular BDNF maturation by enhancing MMP9 secretion. Nature Communications. 2021; 12(1): 1–17.
- Han Y., et al. Ubiquinol-cytochrome C reductase core protein II promotes tumorigenesis by facilitating p53 degradation. EBioMedicine. 2019; 40: 92–105.
- Dorogina O.V. i dr. Issledovanie antipital'nyh veshhestv v produktah rastitel'nogo proishozhdenija. Sovremennye problemy prirodopol'zovanija, ohotovedenija i zverovodstva. 2004; 1.
- Wong D.W.S. Feruloyl esterase. Applied biochemistry and biotechnology. 2006; 133(2): 87–112.
- Lupanova I.A. i dr. Jeksperimental'noe issledovanie protivovospalitel'nyh svojstv jekstrakta travy dikorastushhego cikoriya obyknovennogo (*Sichorium intybus* L.) in vivo. 90 let – ot rastenija do lekarstvennogo preparata: dostizhenija i perspektivy. M. 2021: 563–567.
- Kulagin O.L. i dr. Antioksidantnaja aktivnost' nekotoryh fitopreparatov, sodержashhih flavonoidy i fenilpropanoidy. Farmacija. 2007; 2: 30–32.