

## КОМПЬЮТЕРНЫЙ ПРОГНОЗ ВОЗМОЖНЫХ ПЛЕЙОТРОПНЫХ ЭФФЕКТОВ ПРЕПАРАТА МОФФ ДИОСМИН + ГЕСПЕРИДИН МЕТОДАМИ ВИРТУАЛЬНОЙ ХЕМОГЕНОМИКИ

Шамараева И.В.<sup>1,2</sup>, Пономарева И.П.<sup>2,3</sup>, Прощаев К.И.<sup>2,3</sup>, Бессарабов В.И.<sup>2</sup>

<sup>1</sup>ФГАОУ ВПО «Белгородский государственный национальный исследовательский университет», Белгород, Россия (308000, Белгород, ул. Победы, 95).

<sup>2</sup>АНО «НИМЦ «Геронтология» 125009, Россия, Москва ул. Б. Дмитровка, д.9, стр. 3, [nimcgerontologija@mail.ru](mailto:nimcgerontologija@mail.ru)

<sup>3</sup>ФГБОУ ДПО «Институт повышения квалификации ФМБА России», Москва, Волоколамское шоссе, 30, [nimc\\_gerontolog@mail.ru](mailto:nimc_gerontolog@mail.ru).

Статья посвящена компьютерному прогнозу возможных плейотропных эффектов препарата моффдиосмин + гесперидин методами виртуальной хемогеномики. С помощью данного метода рассчитаны возможные плейотропные эффекты фармакотерапии хронической венозной недостаточности и сахарного диабета 2 типа препаратом моффдиосмин + гесперидин, при этом акцент сделан на возможных противовоспалительных эффектах и подавлении активности провоспалительной системы иммунного воспаления. Исследование проводилось методом *in silico* с помощью виртуального скрининга в сервисе прогнозирования спектра активности веществ, который базируется на алгоритме общей неограниченной взаимосвязи между структурой и активностью. С практической точки зрения выявленный плейотропный эффект фармакотерапии моффдиосмин + гесперидин у больных, страдающих хронической венозной недостаточностью и сахарного диабета 2 типа, позволяет снизить фармакологическую нагрузку при ведении пациента, более эффективно контролировать и подавлять негативные процессы в организме больного.

Ключевые слова: гериатрия, варикозная болезнь, пожилые люди, старость.

## COMPUTER PREDICTION OF POSSIBLE PLEJOTROPNYH EFFECTS OF MOFF DIOSMIN + HESPERIDIN METHODS VIRTUAL HEMOGENOMIKI

Shamaraeva I.V.<sup>1,2</sup>, Ponomareva I.P.<sup>2,3</sup>, Proshaev K.I.<sup>2,3</sup>, Bessarabov V.I.<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Belgorod State national research University, Belgorod, Russia (308000, Belgorod, St. Victory, 95).

<sup>2</sup>«Gerontology» Research Medical Center. 25009, Russia, Moscow, B. Dmitrovka str., 9/3, [nimcgerontologija@mail.ru](mailto:nimcgerontologija@mail.ru)

<sup>3</sup>Postgraduating Medical Institute of Federal Medico-Biological Agency.125009, Russia, Moscow, Volokolamskoe av., 30, [nimc\\_gerontolog@mail.ru](mailto:nimc_gerontolog@mail.ru).

Article is devoted to the computer predicted possible effects of moffplejotropnyhdiosmin + hesperidin methods virtual hemogenomiki. By using this method are possible plejotropnye effects of Pharmacotherapy of chronic venous insufficiency and diabetes mellitus type 2 by moffdiosmin + hesperidin, with emphasis on the possible anti-inflammatory effects and suppression of provospalitelna activity of immune inflammation. The study was conducted by *in silico* screening using a virtual spectrum prediction service activity, which is based on the algorithm of infinite relationship between structure and activity. From a practical point of view, identified plejotropnyj effect of Pharmacotherapy moffdiosmin + hesperidin in patients with chronic venous insufficiency and diabetes mellitus type 2, helps reduce the patient load of pharmacological substances, more efficiently monitor and suppress the negative.

Keywords: geriatrics, varicose disease, older people, old age.

*Актуальность.* Наиболее современным подходом к выявлению новых, ранее не известных плейотропных эффектов активных фармацевтических ингредиентов (АФИ) является использование компьютерного прогнозирования биологической активности химических соединений [1,2,3].

*Материалы и методы исследования.* Используя принципы виртуальной хемогеномики, мы рассчитали возможные плейотропные эффекты фармакотерапии хронической венозной недостаточности (ХВН) и сахарного диабета 2 типа (СД) препаратом моффдиосмин +

гесперидин, акцентировав внимание, прежде всего, на возможных противовоспалительных эффектах и подавлении активности провоспалительной системы иммунного воспаления. Исследование проводилось методом *insilico* с помощью виртуального скрининга в сервисе прогнозирования спектра активности веществ (Prediction of Activity Spectra for Substances (PASS)), который базируется на алгоритме общей неограниченной взаимосвязи между структурой и активностью (General Unrestricted Structure-Activity Relationships (GUSAR) [3,4,6]. «PASS является «инструментом» для виртуальной хемоганомики, позволяющим идентифицировать *insilico* наиболее вероятные лиганды для известных мишеней и наиболее вероятные мишени для известных лигандов, а также предсказывать эффекты, обусловленные взаимодействием конкретных лигандов с конкретными мишенями» [7]. Средняя точность прогноза составляла около 95 % (Leave-one-out cross-validation).

*Результаты исследования.* Проведен виртуальный скрининг диосмина и гесперидина. Данные, полученные при виртуальном скрининге, представлены на рис. 1 и 2 как оценки вероятности наличия ( $P_a$ ) и отсутствия ( $P_i$ ) активности, имеющие значения от 0 до 1. В качестве потенциально биологически активных агентов выбраны только те вещества, у которых  $P_a$  больше 0,5 и значительно превосходит  $P_i$  ( $P_i < 0,03$ ).

Полученные в результате компьютерного расчета данные о потенциальной биологической активности диосмина и гесперидина, как видно из рис. 1 и 2, подтверждают известные и выявленные в предыдущих исследованиях антиоксидантный, антигеморрагический эффекты. Значительный интерес в случае ХВН и присоединенного СД 2 типа представляют противовоспалительный эффект обоих АФИ и антигиперхолестеролиемический эффект диосмина и гиполипемический эффект гесперидина, которые предсказываются с высокой вероятностью.

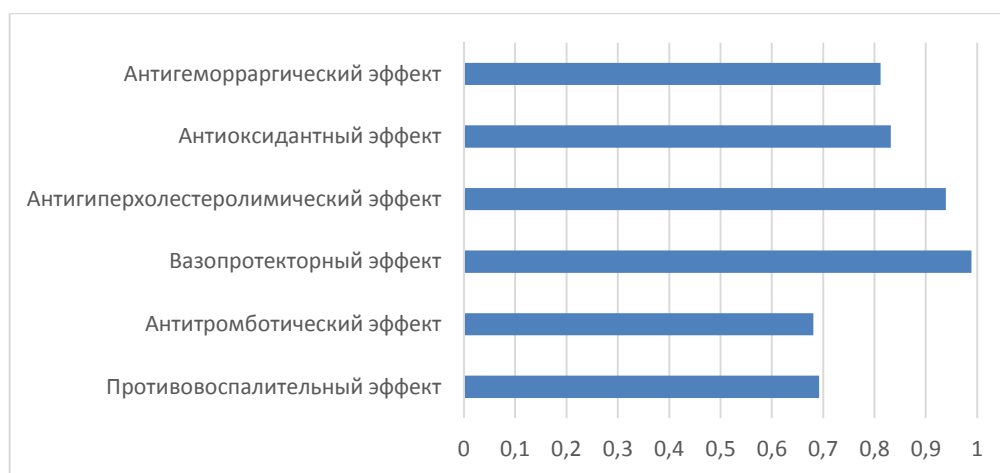


Рис. 1. Избранные виды потенциальной биологической активности диосмина ( $P_a$ )

Особое значение, на наш взгляд, следует придать предсказанному плейотропному эффекту гесперидина, как антагониста IL-6 (вероятность наличия активности составила  $P_a=0,682$ ).

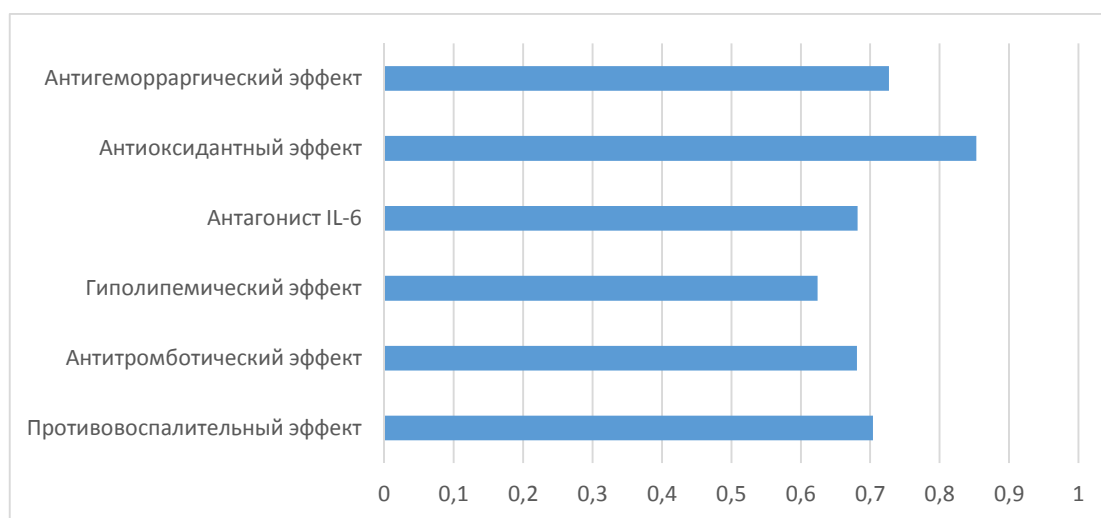


Рис. 2. Избранные виды потенциальной биологической активности гесперидина ( $P_a$ )

Это предсказание активности хорошо согласуется с полученными в нашем эксперименте данными, в соответствии с которыми уровень IL-6 в сыворотке крови при фармакотерапии ХВН в течении 30 суток препаратом моффдиосмин + гесперидин достоверно понижается по сравнению с уровнем до начала терапии ( $p<0,05$ ).

При исследовании цитокинового профиля сыворотки крови людей пожилого возраста, которые страдают ХВН, установлено, что уровень IL-6 существенно зависит от стадии заболевания. Результаты исследования содержания IL-6 в сыворотке крови представлены в таблице 1.

Таблица 1

*Зависимость уровня IL-6 в сыворотке крови больных хронической венозной недостаточностью пожилого и среднего возраста от степени полиморбидности*

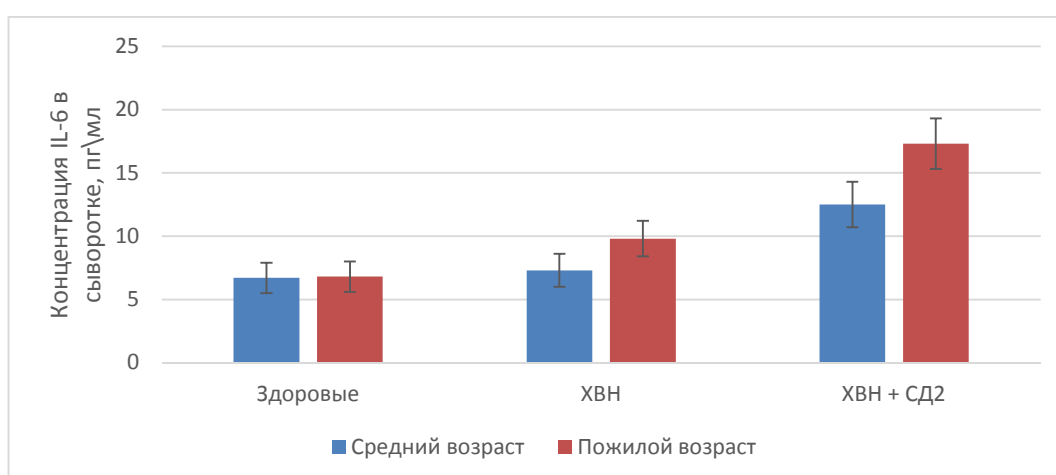
Исследуемый показатель	Возраст	Уровень сигнальных молекул в сыворотке крови		
		здоровые	ХВН	ХВН + СД
IL-6, пг/мл	Средний	6,7±1,2	7,3±1,3	12,5±1,8*.#
	Пожилой	6,8±1,2	9,8±1,4*	17,3±2,0*.#

\*  $p < 0,05$  по сравнению со здоровыми людьми;  
#  $p < 0,05$  по сравнению с пациентами с ХВН.

Как видно из данных таблицы 1, уровень ИЛ-6 у здоровых людей среднего возраста составил  $6,7 \pm 1,2$  пг/мл. При изолированном течении ХВН не происходило достоверного увеличения содержания данной сигнальной молекулы в сыворотке крови, показатель составил  $7,3 \pm 1,3$  пг/мл ( $p > 0,05$  по сравнению со здоровыми людьми среднего возраста). Дальнейшее же нарастание полиморбидности приводило к достоверному ( $p < 0,05$ ) нарастанию степени интерлейкинемии по показателю ИЛ-6. Так, у больных среднего возраста с ХВН и СД 2 типа уровень этой молекулы в сыворотке крови составил  $12,5 \pm 1,8$  пг/мл.

Содержание ИЛ-6 у здоровых людей пожилого возраста составило  $6,8 \pm 1,2$  пг/мл. При изолированном течении ХВН имело место достоверное увеличение содержания данной сигнальной молекулы в сыворотке крови до  $9,8 \pm 1,4$  пг/мл ( $p < 0,05$  по сравнению со здоровыми пожилыми людьми). Дальнейшее нарастание полиморбидности приводило к достоверному ( $p < 0,05$ ) нарастанию степени интерлейкинемии по показателю ИЛ-6. У больных пожилого возраста с ХВН и ИБС уровень этой молекулы в сыворотке крови составил  $17,3 \pm 2,0$  пг/мл. При этом достоверные отличия в сравнении со средним возрастом наблюдались только при ХВН и СД 2 типа ( $p < 0,05$ ). В случае монопатологии ХВН отличия были недостоверными ( $p > 0,05$ ).

По своей природе ИЛ-6 может действовать как провоспалительный, так и противовоспалительный цитокин. Эта сигнальная молекула синтезируется активированными макрофагами и Т-клетками и стимулирует иммунный ответ. ИЛ-6 является одним из важнейших медиаторов острой фазы воспаления.



*Рис. 3. Зависимость уровня ИЛ-6 в сыворотке крови больных хронической венозной недостаточностью от возраста и сопутствующего сахарного диабета 2 типа*

Как видно из рисунка 3, наши экспериментальные данные свидетельствуют о том, что уровень IL-6 в сыворотке крови является одной из наиболее показательных характеристик воспалительной иммунной реакции при ХВН. При развитии иммунного воспаления при ХВН концентрация IL-6 в сыворотке крови существенно возрастает.

Характерно, что значимые различия в уровне IL-6 проявляются только при сочетании ХВН+СД 2 типа. Этот факт прямо указывает на взаимосвязь между возрастом (средним или пожилым) и характером влияния полиморбидности на уровень цитокина. Такая динамика изменения концентрации IL-6 в сыворотке, по-видимому, отражает дуализм регулирующего влияния этого медиатора на иммунное воспаление при ХВН: с одной стороны – подавление, с другой – активация. Учитывая существенные значимые ( $p<0,05$ ) различия в уровне IL-6 в сыворотке крови, цитокинемию по IL-6 возможно использовать как дополнительный маркер иммунного воспаления при ХВН.

Нами установлено также, что уровень IL-6 в сыворотке крови при фармакотерапии ХВН в течение 30 суток моффдиосмин + гесперидин достоверно уменьшается по сравнению с уровнем до начала лечения как у практически здоровых людей, так и у больных ХВН и ХВН + СД 2 типа ( $p<0,05$ ). Результаты исследования содержания IL-6 в сыворотке крови представлены в таб. 2.

Как видно из данных таблицы 2, уровень IL-6 при ХВН + СД 2 типа через 30 суток фармакотерапии моффдиосмин + гесперидин достоверно отличается ( $p<0,05$ ) от такового у практически здоровых людей.

Таблица 2

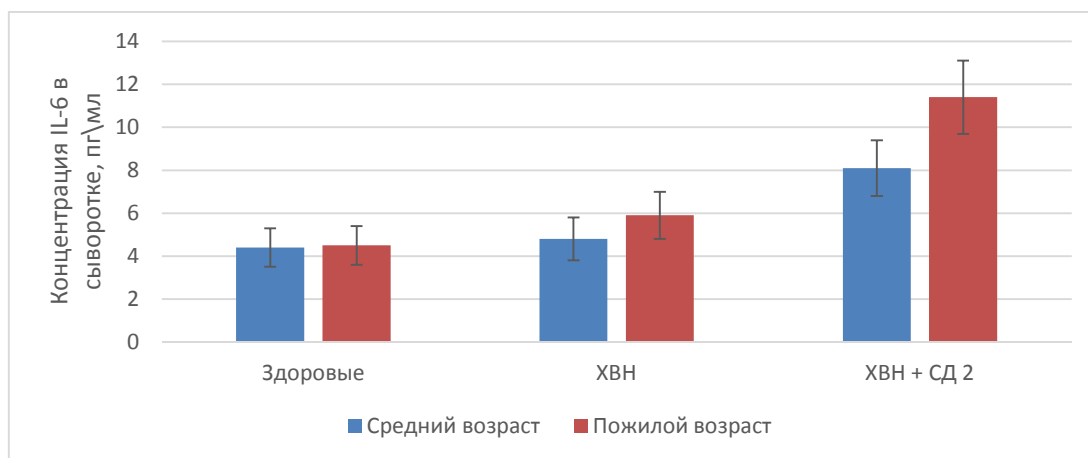
*Зависимость уровня IL-6 в сыворотке крови больных хронической венозной недостаточностью от возраста и степени полиморбидности через 30 суток фармакотерапии моффдиосмин + гесперидин*

Исследуемый показатель	Возраст	Уровень сигнальных молекул в сыворотке крови		
		здоровые	ХВН	ХВН + СД
IL-6, пг/мл	Средний	4,4±0,9	4,8±1,0	8,1±1,3* <sup>#</sup>
	Пожилый	4,5±0,9	5,9±1,1	11,4±1,7* <sup>#</sup>

\*  $p<0,05$  по сравнению со здоровыми людьми;

<sup>#</sup> $p<0,05$  по сравнению с пациентами с ХВН.

Так, уровень IL-6 в сыворотке крови у пожилых людей, страдающих ХВН, составил  $5,9 \pm 1,1$  пг/мл против  $4,5 \pm 0,9$  пг/мл у относительно здоровых людей, при переходе к ХВН + СД 2 типа –  $11,4 \pm 1,7$  пг/мл ( $p < 0,05$ ); у людей среднего возраста –  $4,8 \pm 1,0$  пг/мл,  $4,4 \pm 0,9$  пг/мл и  $8,1 \pm 1,3$  пг/мл ( $p < 0,05$ ) соответственно (рис. 4).



*Рис. 4. Зависимость уровня IL-6 в сыворотке крови больных хронической венозной недостаточностью от возраста и сопутствующего сахарного диабета 2 типа через 30 суток фармакотерапии моффдиосмин + гесперидин.*

Таким образом, нами установлено, что комплексная фармакотерапия моффдиосмин + гесперидин в течение 30 суток приводит к достоверному уменьшению концентрации IL-6 в сыворотке крови практически здоровых людей и больных ХВН и ХВН + СД 2 типа ( $p < 0,05$ ) по сравнению со значениями до начала терапии.

*Заключение.* Таким образом, в результате компьютерного прогноза методами виртуальной хемогеномикимы получили теоретическое обоснование некоторых полученных экспериментальных данных. Использование сервиса прогнозирования спектра активности веществ (PASS) открывает новые высокоэкономичные перспективы для выявления плейотропных эффектов АФИ. С практической точки зрения выявленный плейотропный эффект фармакотерапии в течение 30 суток моффдиосмин + гесперидин у больных, страдающих ХВН и СД 2 типа, позволяет снизить фармакологическую нагрузку при ведении пациента, более эффективно контролировать и подавлять негативные процессы в организме больного.

### Список литературы

1. Беленцов С. М. Профилактика венозных тромбозных осложнений у пациентов, оперированных по поводу варикозной болезни нижних конечностей / С. М. Беленцов, М. В. Эктова, А. Н. Попов // Флебологическая наука и практика. – 2006. – № 27. – С. 11-14.

2. Богачев В. Ю. Рецидивы варикозной болезни вен нижних конечностей. Современное состояние проблемы / В. Ю. Богачев // Флебологическая. Актуальные вопросы. – 2006. – № 1. – С. 1-8.
3. Богачев В. Ю. Начальные формы хронической венозной недостаточности: эпидемиология, патогенез, диагностика, лечение и профилактика / В. Ю. Богачев // Флебологическая. – 2004. – № 21. – С. 10-16.
4. Богачев В. Ю. Хронические заболевания вен нижних конечностей: современный взгляд на патогенез, лечение и профилактику / В. Ю. Богачев // Флебологическая. – 2008. – № 34. – С. 2-10.
5. Варданян А. В. Послеоперационные венозные тромбоэмболические осложнения - реальная опасность и современные методы профилактики / А. В. Варданян // Ангиология и сосудистая хирургия. – 2008. – Т. 14. – № 1. – С. 67-72.
6. Варданян А.В. Профилактика послеоперационных венозных тромбоэмболических осложнений: фармакоэкономический анализ / А. В. Варданян, Р. Б. Мумладзе, Д. Ю. Белоусов, Е. В. Ройтман // Ангиология и сосудистая хирургия. – 2006. – Т. 12. – № 4. – С. 85-92.
7. Золотухин И. А. Клиническая диагностика варикозной болезни. Обзор литературы / И. А. Золотухин, В. Ю. Богачев, Н. В. Чищина, А. В. Сизарев // Флебологическая. – 2006. – № 29. – С. 10-16.

**Рецензенты:**

Перельгин К.В., д.м.н., старший научный сотрудник отдела клинической геронтологии Санкт-Петербургского института биорегуляции и геронтологии СЗО РАМН, г. Санкт-Петербург.

Ильницкий А.Н., д.м.н., профессор, заместитель директора АНО «НИМЦ «Геронтология», г. Москва.