

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

Шамараева И.В.^{1,2}, Пономарева И.П.^{2,3}, Процаев К.И.^{2,3}, Бессарабов В.И.²

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

²АНО «НИМЦ «Геронтология» 125009, Россия, Москва ул. Б. Дмитровка, д.9, стр. 3, nimcgerontologija@mail.ru

³ФГБОУ ДПО «Институт повышения квалификации ФМБА России», Москва, Волоколамское шоссе, 30, 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.^{1,2}, Ponomareva I.P.^{2,3}, Proshaev K.I.^{2,3}, Bessarabov V.I.²

¹Belgorod State national research University, Belgorod, Russia (308000, Belgorod, St. Victory, 95).

²«Gerontology» Research Medical Center. 25009, Russia, Moscow, B. Dmitrovka str., 9/3, nimcgerontologija@mail.ru

³Postgraduating Medical Institute of Federal Medico-Biological Agency.125009, Russia, Moscow, Volokolamskoe av., 30, 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.

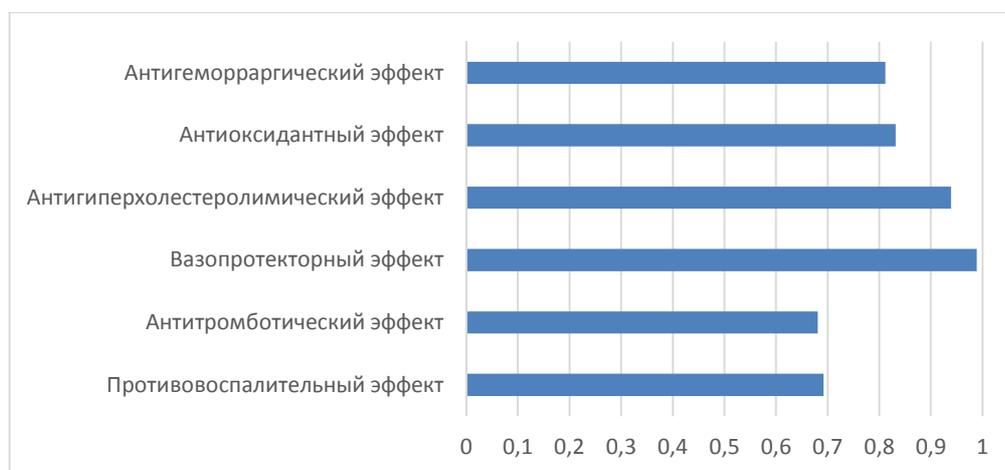


Рис. 1. Избранные виды потенциальной биологической активности диосмина (P_a)

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

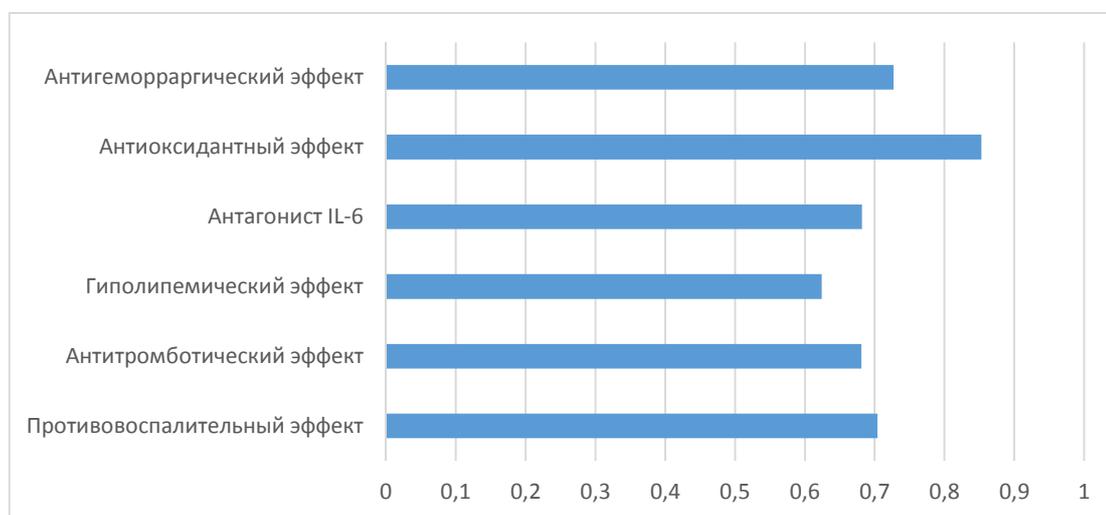


Рис. 2. Избранные виды потенциальной биологической активности гесперидина (P_a)

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.

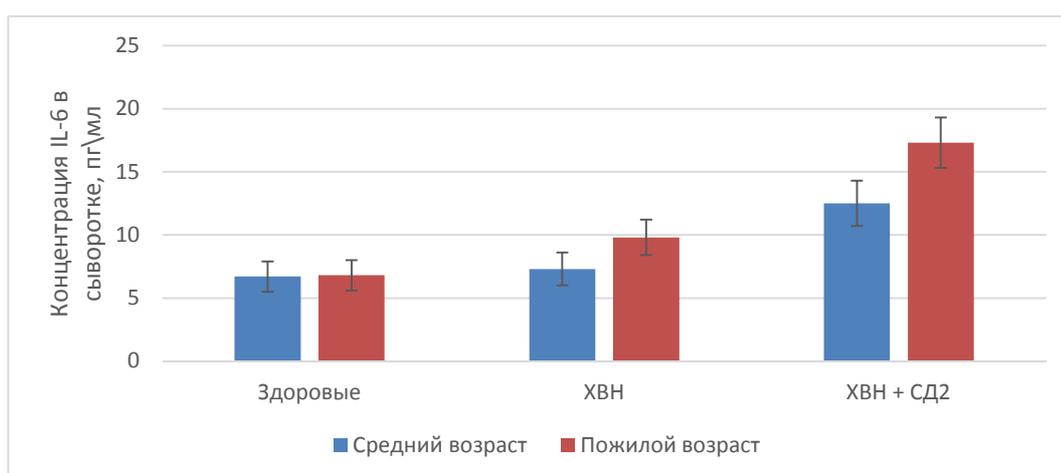


Рис. 3. Зависимость уровня ИЛ-6 в сыворотке крови больных хронической венозной недостаточностью от возраста и сопутствующего сахарного диабета 2 типа

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* [#]
	Пожилый	4,5±0,9	5,9±1,1	11,4±1,7* [#]

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

[#] $p<0,05$ 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).

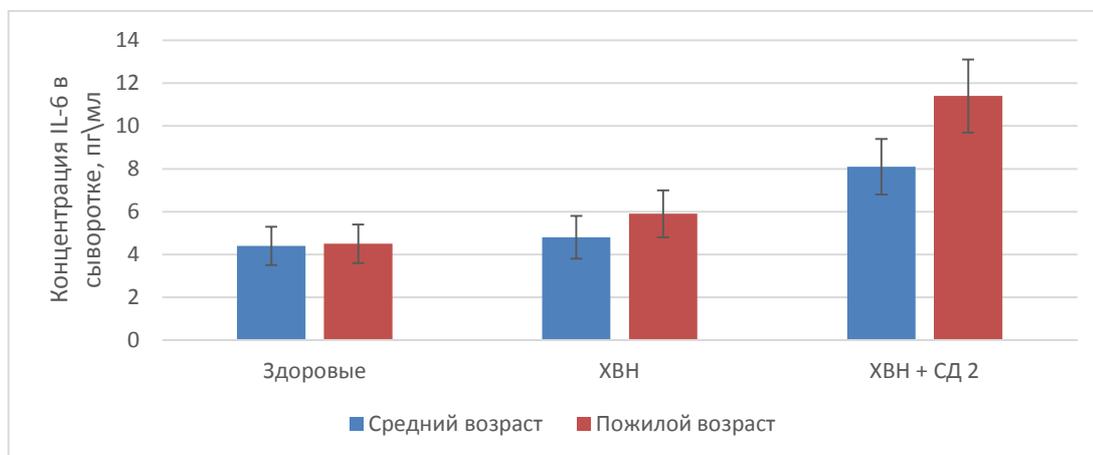


Рис. 4. Зависимость уровня IL-6 в сыворотке крови больных хронической венозной недостаточностью от возраста и сопутствующего сахарного диабета 2 типа через 30 суток фармакотерапии моффдиосмин + гесперидин.

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 // Флебололимфология. 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 // Флебололимфология. – 2004. – № 21. – С. 10-16.
4. Богачев В. Ю. Хронические заболевания вен нижних конечностей: современный взгляд на патогенез, лечение и профилактику / В. Ю. Богачев // Флебололимфология. – 2008. – № 34. – С. 2-10.
5. Варданыан А. В. Послеоперационные венозные тромбоэмболические осложнения - реальная опасность и современные методы профилактики /А. В. Варданыан //Ангиология и сосудистая хирургия. – 2008. – Т. 14. – № 1. – С. 67-72.
6. Варданыан А.В. Профилактика послеоперационных венозных тромбоэмболических осложнений: фармакоэкономический анализ / А. В. Варданыан, 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 // Флебололимфология. – 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.