



Терлецкая В.А.¹✉, Лукашов Р.И.¹, Повыдыш М.Н.², Жохова Е.В.²

¹ Белорусский государственный медицинский университет, Минск, Беларусь

² Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет, Санкт-Петербург, Россия

Сравнительный анализ прогнозируемой in silico и экспериментально установленной фармакологической активности БАВ растений рода *Lamium*

Конфликт интересов: не заявлен.

Вклад авторов: вклад авторов в данную статью равноценен.

Подана: 29.11.2022

Принята: 09.01.2023

Контакты: terleckaiava@mail.ru

Резюме

Цель. Сравнить прогнозируемую фармакологическую активность индивидуальных биологически активных веществ растений рода *Lamium* с активностью, доказанной экспериментально.

Материалы и методы. Для получения формул соединений в формате «.mol» использовали программное обеспечение ChemDraw Professional 15.1. Для прогнозирования активности использовали интернет-ресурс (компьютерную программу) PASS online. Результат представлен в виде числовых значений Ра (наличие активности) и Рi (отсутствие активности).

Результаты. С Ра больше 0,5 прогнозируется: для ламальбида и гарпагида антитромботическая, антиноцицептивная активность, ингибирование ГАМК-аминотрансферазы и лечение деменции (ноотропный эффект); для рутина антитромботическая, гемостатическая активность и лечение деменции; для изоскутелляреина противовирусная (гепатит В), гемостатическая активность; для вербаскозида противовирусная (грипп, герпес), антитромботическая, антигипоксическая активность, ингибирование ГАМК-аминотрансферазы и лечение деменции; для хлорогеновой кислоты противовирусная (грипп, гепатит В), антигипоксическая активность, ингибирование ГАМК-аминотрансферазы; для 20-гидроксиэкдизона противовирусная (риновирус) активность. Подтверждена противовирусная активность изоскутелляреина (грипп) и агликонов ламальбида (гепатит С). Вербаскозид, хлорогеновая кислота, изоскутелляреин вносят предполагаемый вклад в противовирусную (герпес) активность суммарных экстрактов, флавоноиды рутин и изоскутелляреин – в гемостатическую, фенольные соединения хлорогеновая кислота, вербаскозид, рутин и изоскутелляреин – в антигипоксическую, иридоиды ламальбид и гарпагид – в антиноцицептивную и ноотропную, вербаскозид и ламальбид – в седативную активность суммарных экстрактов.

Заключение. Целесообразно экспериментальное подтверждение прогнозируемых с высокой вероятностью видов активности для экстрактов *Lamium purpureum* и *Lamium maculatum* – противовирусной, гемостатической, ноотропной, антиноцицептивной и антигипоксической, так как биологически активные вещества этих растений проявляют эти виды активности или для них она прогнозируется с высокой вероятностью.

Ключевые слова: *Lamium album*, PASS online, прогнозирование активности, флавоноиды, фенольные соединения, иридоиды, стероиды

Terletskaia V.¹✉, Lukashou R.¹, Povidysh M.², Zhokhova E.²

¹ Belarusian State Medical University, Minsk, Belarus

² St. Petersburg State Chemical Pharmaceutical University, St. Petersburg, Russia

Comparative Analysis of Predicted In Silico and Experimental Established Pharmacological Activity of Biologically Active Substances of Plants of the Genus *Lamium*

Conflict of interest: nothing to declare.

Authors' contribution: the contribution of the authors is equivalent.

Submitted: 29.11.2022

Accepted: 09.01.2023

Contacts: terleckaiaeva@mail.ru

Abstract

Purpose. To compare the prediction of the pharmacological activity of individual biologically active substances of plants of the genus *Lamium* with the activity proven experimentally.

Materials and methods. ChemDraw Professional 15.1 software was used to obtain compound formulas in the ".mol" format. To predict activity, the Internet resource program PASS online was used. The result was presented as numerical values Pa (active) and Pi (no activity).

Results. With Pa greater than 0.5 is predicted: for lamalbid and harpagid, antithrombotic, antinociceptive activity, inhibition of GABA-aminotransferase and treatment of dementia (nootropic effect); for rutin, antithrombotic, hemostatic activity and treatment of dementia; for isoscutellarein antiviral (hepatitis B), hemostatic activity; for verbascoside antiviral (influenza, herpes), antithrombotic, antihypoxic activity, inhibition of GABA-aminotransferase and treatment of dementia; for chlorogenic acid, antiviral (influenza, hepatitis B), antihypoxic activity, inhibition of GABA-aminotransferase; for 20-hydroxyecdysone, antiviral (rhinovirus) activity. The antiviral activity of isoscutellarein (influenza) and lamalbid aglycones (hepatitis C) has been confirmed. Verbascoside, chlorogenic acid, isoscutellarein are expected to contribute to the antiviral (herpes) activity

of the total extracts; flavonoids rutin and isoscutellarein – into the hemostatic; phenolic compounds verbascoside, chlorogenic acid, rutin, isoscutellarein – into antihypoxic; iridoids lamalbid and harpagid – into antinociceptive and nootropic; verbascoside and lamalbid – in the sedative activity of total extracts.

Conclusion. It is advisable to experimentally confirm the types of activity predicted with a high probability for extracts of *L. purpureum* and *L. maculatum*: antiviral, hemostatic, nootropic, antinociceptive and antihypoxic, because the biologically active substances of these plants exhibit these types of activity or it is predicted for them with a high probability.

Keywords: *Lamium album*, PASS online, activity prediction, flavonoids, phenolic compounds, iridoids, steroids

■ ВВЕДЕНИЕ

Lamium album (яснотка белая) – представитель рода *Lamium*, для экстрактов которого экспериментально установлена кровоостанавливающая, противовирусная [1], седативная [2] активность. Однако не проводилось исследований подобных видов активности для других представителей рода – *L. purpureum*, *L. maculatum* и *L. galeobdolon*. При этом, если в эксперименте использовали экстракт, а не индивидуальные биологически активные вещества (БАВ), неизвестно, какими именно БАВ преимущественно был обусловлен фармакологический эффект.

Для прогнозирования активности индивидуальных БАВ *in silico* одним из возможных интернет-ресурсов является программа PASS online (Prediction of Activity Spectra for Substances). Данная программа прогнозирует около 4000 видов активности на основе обучающей выборки более 1 000 000 химических соединений с известной активностью со средней точностью 96% [3]. Для прогнозирования принимается, что фармакологическая активность является «внутренним» свойством вещества, зависящим только от его структуры и физико-химических свойств [4]. Программа PASS применялась для прогнозирования активности веществ растительного происхождения, что подтверждено в ряде работ [4, 5].

■ ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Сравнить прогнозируемую фармакологическую активность индивидуальных биологически активных веществ растений рода *Lamium* с активностью, доказанной экспериментально.

■ МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Для прогнозирования активности использовали интернет-ресурс – программу PASS online [6]. Структуру БАВ получали в программе ChemDraw Professional 15.1 и загружали в формате MOL-file. Данные об активности выводили в виде цифровых значений P_a (наличие активности) и P_i (отсутствие активности). Значимым результатом считается тот, в котором P_a превышает P_i .

Для прогнозирования активности выбраны семь БАВ, выделенных из представителей рода *Lamium*:



- 1) ламальбид – С-10 иридоид, выделенный из *L. album*, *L. purpureum* и *L. maculatum*; являлся преобладающим компонентом водно-спиртового экстракта *L. album* (39,09 мг/г) [7];
- 2) гарпагид – С-9 иридоид, выделенный из *L. galeobdolon* [1];
- 3) рутин – флавонол, выделенный из *L. album*, *L. purpureum*, *L. maculatum* [1];
- 4) изоскутелляреин – флавоон, выделенный из *L. album*, содержание производных которого в водно-этанольном экстракте составило 27% от всех фенольных соединений [8];
- 5) вербаскозид – фенилпропаноид, выделенный из *L. album*, *L. purpureum*, *L. maculatum*, содержание которого в водно-этанольном экстракте *L. album* составило 55% от всех фенольных соединений [8];
- 6) кислота хлорогеновая – гидроксикоричная кислота, выделенная из *L. album*, *L. purpureum*, *L. maculatum* и *L. galeobdolon*, составляющая 14% от всех фенолкарбоновых кислот *L. album* [9];
- 7) 20-гидроксиэкдизон – стероид, выделенный из *L. purpureum*, *L. maculatum* [10].

■ РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Прогнозировали противовирусную, кровоостанавливающую и седативную активность.

Вероятность проявления противовирусной активности больше 0,5 для кислоты хлорогеновой против вируса гриппа (0,537), гепатита В (0,528); для вербаскозида против вируса гриппа (0,682), герпеса (0,507); для изоскутелляреина против вируса гепатита В (0,522); для 20-гидроксиэкдизона против риновируса (0,570). Наиболее широкий спектр возможной противовирусной активности прогнозируется для кислоты хлорогеновой (7 вирусов), наиболее узкий – для 20-гидроксиэкдизона (3 вируса) (рис. 1).

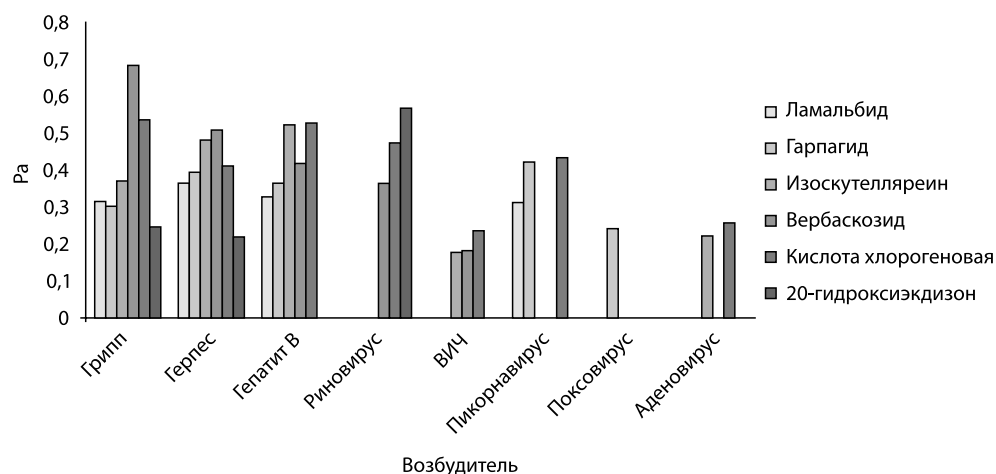


Рис. 1. Прогнозируемая противовирусная активность для индивидуальных БАВ
Fig. 1. Predicted antiviral activity for individual biologically active substances

В опытах *in vitro*, *in vivo* и *in ovo* получены данные о противовирусной активности экстрактов и индивидуальных БАВ рода *Lamium*, которые частично согласуются с результатами прогнозирования (табл. 1).

Из табл. 1 видно, что перспективно в будущем исследовать активность БАВ рода *Lamium* против вируса гепатита С. В противогерпетическую активность экстракта *L. album*, вероятно, вносят вклад фенольные соединения – вербаскозид, хлорогеновая кислота и изоскутелляреин. Возможна также активность вербаскозида и хлорогеновой кислоты против вируса гриппа, так как вероятность ее наличия больше, чем у изоскутелляреина, для которого данный вид активности экспериментально доказан.

PASS прогнозирует у изучаемых соединений разнонаправленное действие на систему крови (рис. 2). Прогнозируется как антитромботическая активность для ламальбида (0,696), гарпагида (0,620), рутина (0,685), вербаскозида (0,697), так и гемостатическая – для рутина (0,993), изоскутелляреина (0,845). Согласно комментарию разработчиков, программа выявляет сродство соединения к ферментам/рецепторам, но вид взаимодействия (агонизм/антагонизм) и, соответственно, направление фармакологической активности должны устанавливаться экспериментально [3].

Кровоостанавливающая активность для извлечений из *L. album* также доказана *in vivo* (табл. 2).

По результатам прогнозирования можно сделать вывод о том, что в гемостатические и антигеморрагические свойства извлечений из *L. album* и *L. purpureum* вносят

Таблица 1
Соотношение между экспериментальными данными о фармакологической активности и результатами прогнозирования
Table 1
Correlation between experimental data on pharmacological activity and prediction results

Экспериментальные данные о фармакологической активности	Активность, прогнозируемая с помощью PASS
Против вируса гепатита	
In vitro выявлено, что агликоны ламальбида – ламиридозины А и В – ингибируют проникновение вируса гепатита С в клетки, причем гликозид ламальбид такой активностью не обладал [11]	Данные, полученные в эксперименте, не согласуются с прогнозируемыми: PASS не прогнозирует активность ламиридозinov против гепатита С, а против гепатита В предсказанная активность выше у ламальбида (0,328), чем у ламиридозinov (0,222)
Против вируса герпеса	
Показано, что <i>in vitro</i> хлороформный экстракт <i>L. album</i> ингибирует на 90% репликацию ВПГ 1-го и 2-го типа [12]	Экспериментальные данные подтверждают результаты прогнозирования, причем наибольшая противогерпетическая активность среди проанализированных соединений прогнозируется для вербаскозида (0,507), изоскутелляреина (0,479) и хлорогеновой кислоты (0,411)
Против вируса гриппа	
Изоскутелляреин <i>in vitro</i> , <i>in vivo</i> и <i>in ovo</i> проявлял противогриппозную активность, ингибируя нейраминидазу вируса гриппа [13]	PASS прогнозирует активность изоскутелляреина против вируса гриппа (0,370), однако большая активность предсказана для вербаскозида (0,682) и хлорогеновой кислоты (0,537)

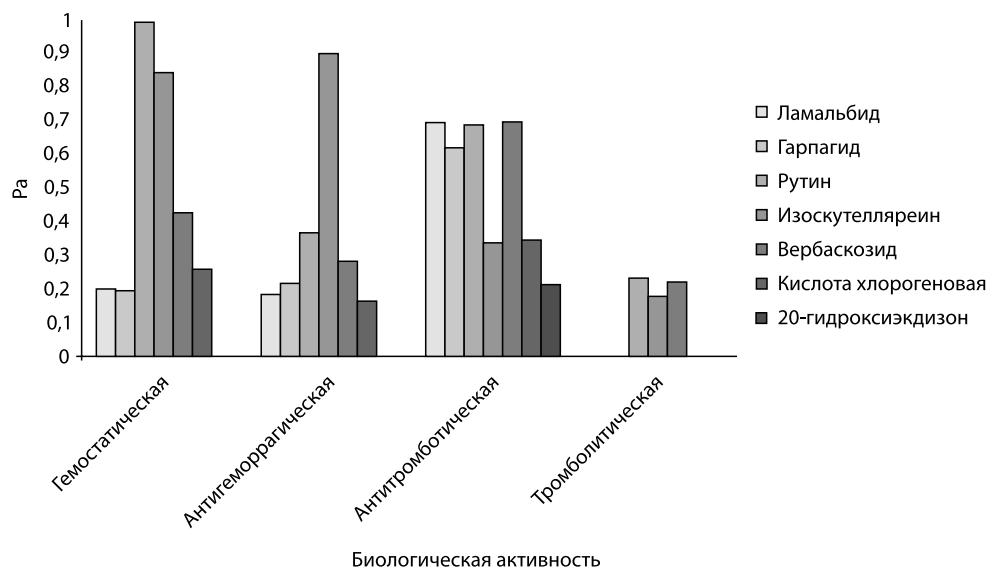


Рис. 2. Прогнозируемое влияние на систему крови для индивидуальных БАВ
Fig. 2. Predicted effect on the blood system for individual biologically active substances

Таблица 2
Соотношение между экспериментальными данными о фармакологической активности и результатами прогнозирования
Table 2
Correlation between experimental data on pharmacological activity and prediction results

Экспериментальные данные о фармакологической активности	Активность, прогнозируемая с помощью PASS
Гемостатическая активность	
In vivo после перорального введения крысам густого экстракта L. album и L. purpureum время кровотечения из хвоста крыс уменьшилось на 68% для L. album и на 48% для L. purpureum [14]. Также после подкожного введения извлечения из L. album сокращалось время кровотечения из уха кролика [15]	Гемостатическая и антигеморрагическая активность прогнозируется для рутина (0,993 и 0,365 соответственно) и изоскутелляреина (0,845 и 0,899 соответственно). Однако для соединений L. album прогнозируется с высокой вероятностью также противоположный вид активности: антитромботическая для ламальбида (0,696), гарпагида (0,620), рутина (0,685) и вербаскозида (0,697)
Действие барлерина	
Считают, что действие обусловлено иридоидом барлерином (метилowym эфиром 8-ацетилшаншизида) [14]. Выявлено, что механизм его действия заключается в ингибировании фибринолиза [16]	Данные, полученные в эксперименте, не согласуются с прогнозируемыми: предполагается, что с вероятностью 0,803 барлерин будет, напротив, обладать антитромботической активностью; вероятность же гемостатической и антигеморрагической активности в 4 раза меньше – 0,217 и 0,203 соответственно

вклад флавоноиды. Низкая вероятность гемостатической активности для иридоидов, возможно, связана с отсутствием информации о подобном их действии в обучающей выборке программы.

Для изученных соединений прогнозируется также влияние на центральную нервную систему. Наиболее активны вербаскозид, для которого с вероятностью более 0,5 прогнозируется 3 вида активности: антигипоксическая (0,764), ингибирование ГАМК-аминотрансферазы (0,584) и лечение деменции – ноотропный эффект (0,567); гарпагид, для которого с данной вероятностью прогнозируется также 3 вида активности: ингибирование ГАМК-аминотрансферазы (0,618), антиноцицептивная активность (0,656) и лечение деменции (0,666), и ламальбид – антиноцицептивная активность (0,566), ингибитор ГАМК-аминотрансферазы (0,563), лечение деменции (0,626). Наименее активен 20-гидроксизекдизон, для которого прогнозируется только два вида активности, причем вероятность их проявления менее 0,5 (рис. 3).

Влияние на центральную нервную систему для извлечений из *L. album* установлено также экспериментально (табл. 3).

Таким образом, согласно данным PASS, в антигипоксическую активность существенный вклад вносят фенольные соединения. Антиноцицептивная активность характерна для иридоидов. Ноотропное и седативное действия обусловлены комплексом иридоидов и фенольных соединений. Рационально, после углубленного изучения анксиолитической активности БАВ рода *Lamium*, внесение данного вида активности в обучающую выборку программы.

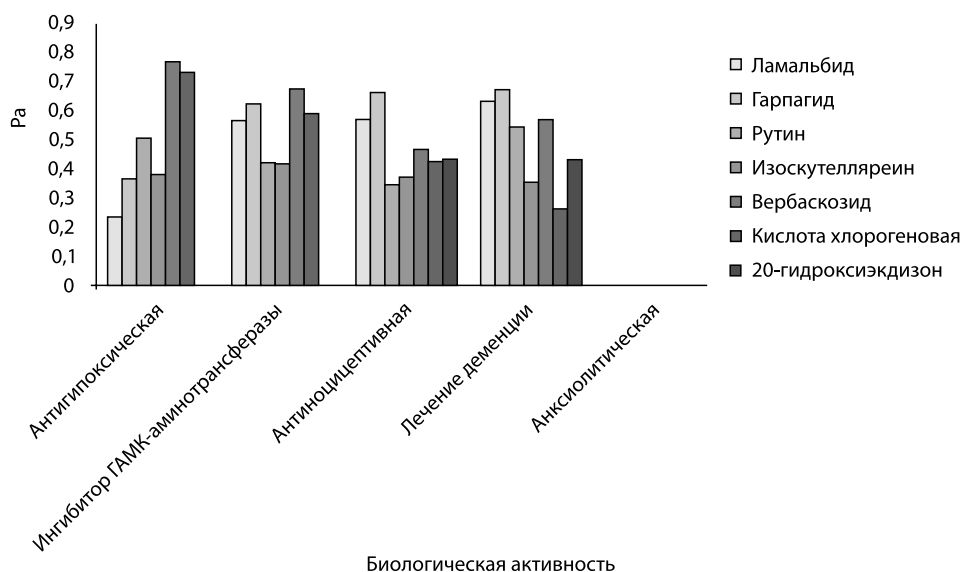


Рис. 3. Прогнозируемое влияние на центральную нервную систему для индивидуальных БАВ
Fig. 3. Predicted effect on the central nervous system for individual BAS

Таблица 3
Соотношение между экспериментальными данными о фармакологической активности и результатами прогнозирования
Table 3
Correlation between experimental data on pharmacological activity and prediction results

Экспериментальные данные о фармакологической активности	Активность, прогнозируемая с помощью PASS
Антигипоксическая активность	
На модели острой гипобарической гипоксии после внутрибрюшинного введения водно-спиртового извлечения <i>L. galeobdolon</i> выживаемость крыс составила 80%, что сопоставимо с эффектом стандартного антигипоксанта гутимина. Данный эффект связывают с иридоидными гликозидами и фенольными соединениями [17]. Выживаемость крыс на этой же модели после введения настоя <i>L. album</i> составила 85,7%, что выше, чем после введения фракций отдельных БАВ: полисахаридов и фенольных кислот [9]	Экспериментальные данные подтверждают результаты прогнозирования: наибольшая вероятность антигипоксической активности у фенольных соединений вербаскозида (0,764), хлорогеновой кислоты (0,726). Также данный вид активности прогнозируется у флавоноидов рутина (0,498), изоскутелляреина (0,378), иридоидов ламальбида (0,234), гарпагида (0,361) и не прогнозируется для стероида 20-гидроксиэкдизона
Антиноцицептивная активность	
Водный экстракт <i>L. galeobdolon</i> проявлял антиноцицептивную активность на модели уксуснокислых корчей, увеличивая латентный период развития «корчей» в 2,8 раза и уменьшая их количество на 90%, и в тесте tail-flick, увеличивая латентный период одергивания хвоста на 44% по сравнению с контрольной группой [17]	Экспериментальные данные подтверждают результаты прогнозирования: преобладающей группой БАВ <i>L. galeobdolon</i> являются иридоидные гликозиды. Для этой группы БАВ прогнозируется наибольшая антиноцицептивная активность – 0,656 для гарпагида и 0,566 для ламальбида
Седативная и анксиолитическая активность	
In vivo однократное введение густого экстракта <i>L. album</i> в дозе 100 мг/кг снижало двигательную активность мышей [18]. Сухой экстракт в той же дозе снижает ориентационно-двигательную активность на 27%, уменьшает количество актов дефекации и мочеиспускания, а также груминга [19]	Экспериментальные данные не полностью соответствуют результатам PASS: анксиолитическая активность не прогнозируется ни для одного из изученных соединений. Однако для всех соединений прогнозируется ингибирование метаболизма ГАМК – наибольшее для вербаскозида (0,668) и ламальбида (0,563), которые являются одними из доминирующих соединений <i>L. album</i>
Ноотропная активность и лечение деменции	
Сухой экстракт травяного чая с <i>L. album</i> в составе в дозе 200 мг/кг после внутрижелудочкового введения проявлял ноотропное действие на крысах [20]	Экспериментальные данные подтверждают результаты прогнозирования: для ряда соединений <i>L. album</i> предполагается возможность применения в лечении деменции: Ра 0,626 для ламальбида, 0,666 для гарпагида, 0,561 для изоскутелляреина и 0,541 для рутина

■ ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Результаты прогнозирования подтверждают противовирусную, гемостатическую, антигипоксическую, антиноцицептивную активность фенольных соединений и иридоидов растений рода *Lamium*. Учитывая, что соединения, для которых спрогнозирован ряд видов активности, содержатся не только в *L. album album*, для которой данные виды активности подтверждены экспериментально, но и в *L. purpureum*, *L. maculatum*, *L. galeobdolon*, актуальным представляется исследование

противовирусной, гемостатической и седативной активности для этих видов рода *Lamium*. Несоответствие между прогнозируемым и выявленным в эксперименте влиянием иридоидов на систему крови и различных групп БАВ на ЦНС, вероятно, обусловлено небольшим объемом информации в обучающей выборке PASS. Целесообразно дополнить обучающую выборку PASS новыми соединениями природного происхождения с доказанной активностью.

■ ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Yalçın F.N., Duyugu K. Ethnobotany, pharmacology and phytochemistry of the genus *Lamium* (Lamiaceae) scientific review. *Fabard J. Pharm. Sci.* 2006;31:43–52.
2. Kovaleva A.M., Goncharov A.V., Ochkur A.V. Research of pharmacological properties of *Lamium album* herb complexes. *Ukrainian biopharmaceutical journal.* 2016;3(44):39–42.
3. Filimonov D.A., Lagunin A.A., Glorizova T.A. Prediction of the biological activity spectra of organic compounds using the PASS online web resource. *Chemistry of Heterocyclic Compounds.* 2014;50(3):444–457.
4. Lagunin A.A., Druzhilovskii D.S., Rudik A.V. Possibilities of computer assessment of the latent potential of phytocomponents of medicinal plants from traditional Indian medicine Ayurveda. *Biomedical chemistry.* 2015;2:286–297. doi: 10.18097/PBMC20156102286. (in Russian)
5. Ueyli A.K. *Phytochemical analysis of cloudberry leaves (Rubus chamaemorus L.)*. Moscow. 2021; 114 p. (in Russian)
6. *PASS online*. Available at: way2drug.com/passonline.html
7. Czerwińska M.E., Kalinowska E., Popowski D. Lamalbid, Chlorogenic Acid, and Verbascoside as Tools for Standardization of *Lamium album* Flowers-Development and Validation of HPLC-DAD Method. *Molecules.* 2020;25(7):17–21. doi: 10.3390/molecules25071721
8. Pereira O.R., Domingues M.R., Silva A.M. Phenolic constituents of *Lamium album*: Focus on isocutellarein derivatives. *Food Research International.* 2012;48(1):330–335. doi: 10.1016/j.foodres.2012.04.009
9. Berezina B.S. *Pharmacognostic study of species of the genus Lamium*. Saint Petersburg. 2003; 23 p. (in Russian)
10. Shuya C., Xingguo C., Zhide H. Identification and determination of ecdysone and phenylpropanoid glucoside and flavonoids in *Lamium maculatum* by capillary zone electrophoresis. *Biomedical Chromatography.* 2003;17:477–482. doi: 10.1002/bmc.279
11. Zhang H., Rothwangl K., Mesecar A. Lamiridosins, hepatitis C virus entry inhibitors from *Lamium album*. *J Nat Prod.* 2009;72(12):58–62. doi: 10.1021/np900549e
12. Todorov D.M., Dimitrova K., Shishkova Zh. Comparative anti-herpes effects of the chloroform in vitro and in vivo extracts, derived from *Lamium album* L. *Bulgarian Journal of Agricultural Science.* 2013;19(2):190–193.
13. Nagai T., Miyaichi Y., Tomimori T. In vivo anti-influenza virus activity of plant flavonoids possessing inhibitory activity for influenza virus sialidase. *Antiviral Research.* 1992;19(3):207–217. doi: 10.1016/0166-3542(92)90080-o
14. Bubueanu C., Iuksek R., Panteli M. Haemostatic activity of butanolic extracts of *Lamium album* and *Lamium purpureum* aerial parts. *Acta Pharmaceutica.* 2019;69(3):443–449. doi: 10.2478/acph-2019-0026
15. Abakumova L.F. About the hemostatic effect of white nettle. *Proceedings of the Academy of Sciences of the KSSR.* 1950;91:50–59. (in Russian)
16. Fan P.-C., Ma H.-P., Hao Y. A new anti-fibrinolytic hemostatic compound 8-O-acetyl shanzhiside methylester extracted from *Lamiophlomis rotata*. *Journal of Ethnopharmacology.* 2016;187:232–238. doi: 10.1016/j.jep.2016.04.016
17. Povidysh M.N. *Pharmacognostic study of Galeobdolon luteum*. Saint Petersburg. 2006; 24 p. (in Russian)
18. Goncharov O.V., Ochkur O.V., Kovaleva A.M. Sedative effect of White dead nettle extract. *Medicines for humans. Modern problems of pharmacotherapy and prescription of drugs: materials XXXII All-Ukrainian. science and practice conf. with international participation.* (Kharkiv, Ukraine, 2015). 2015:27. (in Russian)
19. Kovaleva A.M., Goncharov A.V., Ochkur A.V. Research of pharmacological properties of *Lamium album* L. herb complexes. *Ukrainian biopharmaceutical journal.* 2016;3:39–42.
20. Kolisnyk Y.S., Upry T.V., Koshoviy O.M. The study of the chemical composition, effects on behavioural responses and the antihypoxic activity of the herbal tea and the dry extract on its basis. *News of pharmacy.* 2014;4:79–82. Available at: <https://doi.org/10.24959/nphj.14.2020>