

ПРОГНОЗ ВИДОВ ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЙ АКТИВНОСТИ КОМПОНЕНТОВ СОКА ПОДОРОЖНИКА БОЛЬШОГО *IN SILICO* И ОЦЕНКА ЕГО АНТИОКСИДАНТНОЙ АКТИВНОСТИ *IN VITRO*

А. А. Верлина, А. В. Бузлама, А. С. Уйманова, А. А. Гудкова

ФГБОУ ВО «Воронежский государственный университет»

Поступила в редакцию 06.07.2021 г.

Аннотация. Данное оригинальное исследование включает прогноз *in silico* на платформе PassOnline основных видов фармакологической активности и побочных эффектов листьев подорожника большого по основным биологически активным веществам (БАВ), входящие в состав: плантамайозид, кофейная кислота, аскорбиновая кислота, галактуронозная кислота, аукубин, скополетин и эскулетин. Оценка проведена по значениям P_a – вероятность наличия фармакологической активности/побочного эффекта, значимая при показателе >0.5 ; P_i – вероятность отсутствия фармакологической активности/побочного эффекта. Оцениваемый эффект присутствует с большой долей вероятности при $P_a > P_i$. В результате выявлено свыше 30 наиболее вероятных видов фармакологической активности. Для большинства основных БАВ листьев подорожника большого характерны антиоксидантное, противовоспалительное, противоопухолевое, вазопротекторное, гепатопротекторное, гипохолестеринемическое, противогрибковое и сосудорасширяющее действие.

Среди побочных эффектов, характерных для большинства основных БАВ листьев подорожника большого, установлено вероятное наличие диареи, желудочно-кишечного кровотечения, ацидоза, гипергликемии, гиперурикемии, ототоксичности, нейротоксичности, риск их развития и причины требуют дальнейшего изучения.

Проведена *in vitro* оценка антиоксидантной активности лекарственного препарата (ЛП) «Подорожника большого сок» заводского фармацевтического производства (ЗАО «Вифитех») на тест-системе инфузорий *Paramecium caudatum*, повреждающий фактор – 3.0% раствор водорода пероксида. Использовано 19 пробирок, где первая – контрольная – с культурой инфузорий и водой дистиллированной. Остальные 18 – испытуемые, с исследуемым ЛП в разведениях от $1 \cdot 10^{-1}$ до $1 \cdot 10^{-18}$. Оценка антиоксидантной активности исследуемого объекта проводилась по расчетным значениям индекса биологической активности.

Подтверждена *in silico* и доказана *in vitro* антиоксидантная активность ЛП «Подорожника большого сок», наиболее выраженная в разведениях $1 \cdot 10^{-3}$, $1 \cdot 10^{-4}$ и $1 \cdot 10^{-17}$, что подтверждалось повышением времени выживаемости тест-объекта. ЛП обеспечивает значительное достоверное увеличение времени выживания инфузорий: в разведениях $1 \cdot 10^{-3}$ ($I_{BA} = 1.20$), $1 \cdot 10^{-4}$ ($I_{BA} = 1.30$) и $1 \cdot 10^{-17}$ ($I_{BA} = 1.24$) не менее чем на 20% и не более, чем на 30%. Биологически не активен в разведениях от $1 \cdot 10^{-5}$ до $1 \cdot 10^{-8}$, $1 \cdot 10^{-13}$ и $1 \cdot 10^{-18}$.

Ключевые слова: подорожник большой, фитопрепараты, *in silico*, *in vitro*, сок, доклинические исследования, антиоксидантная активность.

В настоящее время, несмотря на широкий ассортимент синтетических лекарственных средств, европейский и российский фармацевтический рынок фитопрепаратов постоянно расширяется. Цитируя доц. Бердникову Н.Г., «Первый МГМУ им.

И.М. Сеченова» (2014), следует акцентировать, что по мнению экспертов Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) в лечении почти 75% пациентов возможно использовать препараты растительного происхождения. По данной причине экспертами ВОЗ составлены монографии, содержащие информацию о наиболее широко используемых лекар-

© Верлина А. А., Бузлама А. В., Уйманова А. С., Гудкова А. А., 2021

ственных растениях, среди которых присутствуют листья подорожника большого, явившегося объектом настоящего исследования [1, 2].

Подорожник большой (*Plantago major* L.) – распространенное в различных климатических зонах, многолетнее травянистое лекарственное растение, обладающее большим перечнем известных фармакологических свойств и занесенное в Государственную Фармакопею Российской Федерации XIV издания [3–5].

В листьях подорожника большого обнаружен богатый состав БАВ, таких как: дубильные вещества (около 5.7%); витамины (кислота аскорбиновая (289 мг%), каротин (23 мг%), витамины К и U); иридоидный гликозид аукубин (около 1%), который при реакции гидролиза расщепляется на глюкозу и аукубигенин; фенилэтанойдные производные плантамайозид, изоплантамайозид и актеозид; органические кислоты (лимонная (1.53%), вишневая (1.87%)); флавоноиды. Крупные листья содержат 0.07% олеаноловой кислоты и 0.22% урсоловой кислоты, которые являются двумя производными основных терпеноидов растения. Так же листья содержат до 20% полисахаридов [6–10].

Водные и водно-спиртовые извлечения из листьев подорожника большого широко используются в народной медицине в качестве отхаркивающего, противовоспалительного, антибактериального, ранозаживляющего, спазмолитического средства [11, 12].

Однако, несмотря на богатый химический состав и широкий перечень фармакологических эффектов, в настоящее время ЛП на основе листьев подорожника большого имеют узкий спектр показаний к медицинскому применению. Особое внимание следует уделить такой лекарственной форме, как сок, которая содержит полный комплекс БАВ. Так, ЛП «Подорожника большого сок», зарегистрированный российской производственной фармацевтической компанией «Вифитех», используется только при заболеваниях желудочно-кишечного тракта. Основными показаниями являются энтероколит, гипоацидный гастрит, язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки с нормальной и пониженной кислотностью [13–15].

Ранее нами была доказана противоязвенная активность ЛП «Подорожника большого сок» на модели НПВП-гастропатии и мембранопротекторная активность на тест-системе инфузорий *Paramecium caudatum* [16, 17]. Актуален дальнейший поиск новых видов фармакологической активности сока подорожника большого для рас-

ширения перечня возможных показаний к применению препарата.

Цель работы: прогноз основных видов фармакологической активности и побочных эффектов компонентов сока подорожника большого *in silico* и оценка его антиоксидантной активности *in vitro*.

МЕТОДИКА ЭКСПЕРИМЕНТА

Объектом исследования являлся ЛП «Подорожника большого сок» российского фармацевтического производства (ЗАО «Вифитех»), который получают методом прямого прессования свежих листьев подорожника большого.

Прогноз основных видов фармакологической активности и побочных эффектов проводили с помощью компьютерных технологий *in silico* на платформе PassOnline [18]. Оценивали значения P_a – вероятность наличия фармакологической активности/побочного эффекта, считали значимым при показателе >0.5 ; P_i – вероятность отсутствия фармакологической активности/побочного эффекта. Если $P_a > P_i$ – оцениваемый эффект присутствует с большей долей вероятности. В качестве исследуемых БАВ были выбраны основные компоненты, входящие в состав листьев подорожника большого согласно литературным данным. Ими являются: кофейная кислота, плантамайозид – производное кофейной кислоты, уникальное для подорожника соединение, аскорбиновая кислота, структурный компонент полисахаридов галактуроновая кислота, иридоидный гликозид аукубин, соединения ку-мариновой природы скополетин и эскулетин [19].

Для оценки вероятных видов фармакологической активности проводили исследование антиоксидантной активности ЛП «Подорожника большого сок».

Для исследования антиоксидантного действия использовали тест-систему инфузорий *Paramecium caudatum* в стационарной фазе роста. В качестве повреждающего фактора использовали 3.0% раствор водорода пероксида, известный как вещество, обладающее сильными окислительными свойствами [20]. Так как спирт этиловый, входящий в состав препарата, вызывает гибель культуры инфузорий, его предварительно отгоняли под вакуумом, полученный сухой остаток растворяли в воде дистиллированной.

В 19 пробирок помещали по 3.6 мл культуры инфузорий. Первая пробирка служила контролем, в которую добавляли 0.4 мл воды дистиллированной. Остальные 18 пробирок – испытуемые, с исследуемым ЛП в разведениях от $1 \cdot 10^{-1}$ до $1 \cdot 10^{-18}$. Осущест-

вляли серию последовательных разведений. Для этого во вторую пробирку вносили 0.4 мл исследуемого сока подорожника большого, перемешивали. Затем из второй пробирки переносили по 0.4 мл жидкости в третью, из третьей в четвертую и т.д. Штатив с пробирками подвергли экспозиции 24 ч при T=22°C. С помощью контрольной пробирки установили объем 3.0% раствора водорода пероксида, приводящего к гибели 100% инфузорий в течении 5 мин, который составил 0.8 мл. Далее отбирали по 1.0 мл жидкости из опытных пробирок, добавляли ранее определенное количество водорода пероксида и при помощи светового микроскопа (Биомед 6, Россия) визуально по прекращению двигательной активности определяли гибель клеток, время засекали с помощью секундомера. Определяли среднее по 5 повторностям время до момента гибели клеток (t_{cp} , сек). Рассчи-

тывали индекс биологической активности (I_{BA}), как отношение t_{cp} опытных пробирок к t_{cp} контрольной пробирки. Оценку антиоксидантной активности исследуемого объекта проводили по расчетным значениям I_{BA} : 1.000 ± 0.100 – объект считается биологически не активным, $>1.000 \pm 0.1000$ – объект повышает жизнеспособность клеток, $<1.000 \pm 0.1000$ – объект снижает жизнеспособность клеток.

ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

Результаты прогноза видов фармакологической активности основных БАВ листьев подорожника большого представлены в таблице 1. В результате исследования было выявлено свыше 30 наиболее вероятных видов фармакологической активности, где $P_a > P_i$. Наибольший интерес представляют фармакологические эффекты, характер-

Таблица 1

Прогноз основных видов фармакологической активности компонентов сока подорожника большого *in silico*

Фармакологическая активность	Биологически активные вещества													
	Аукубин		Плантаминозид		Кофейная кислота		Скополетин		Эскулетин		Галактуроновая кислота		Аскорбиновая кислота	
	P_a	P_i	P_a	P_i	P_a	P_i	P_a	P_i	P_a	P_i	P_a	P_i	P_a	P_i
Противовоспалительный	0.911	0.003	0.663	0.021	0.651	0.023	0.629	0.026	0.675	0.019	-	-	0.779	0.008
Антиоксидантный	0.883	0.004	0.767	0.004	0.603	0.025	0.540	0.005	0.608	0.004	0.522	0.043	0.928	0.003
Гепатопротекторный	0.848	0.003	0.938	0.002	-	-	0.644	0.009	0.623	0.011	-	-	-	-
Противоопухолевый	0.849	0.007	0.797	0.012	0.607	0.005	0.723	0.022	0.686	0.028	-	-	0.617	0.041
Гипохолестеринемический	0.844	0.004	0.954	0.001	0.630	0.012	0.605	0.013	0.628	0.012	-	-	-	-
Вазопротекторный	0.729	0.006	0.884	0.003	0.782	0.006	0.747	0.008	0.773	0.006	-	-	0.948	0.002
Сосудорасширяющий	-	-	0.689	0.010	0.639	0.016	0.627	0.012	0.574	0.017	-	-	-	-
Противогрибковый	0.679	0.011	0.758	0.007	0.873	0.008	-	-	-	-	0.561	0.022	-	-
Антибактериальный	0.538	0.013	0.627	0.007	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Отхаркивающий	-	-	0.622	0.004	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Слабительный	-	-	0.594	0.003	-	-	-	-	-	-	0.763	0.002	-	-
Противозвездный	-	-	-	-	0.610	0.010	-	-	-	-	-	-	0.522	0.019
Ветрогонный	-	-	-	-	0.757	0.005	-	-	-	-	-	-	-	-
Спазмолитический	-	-	-	-	-	-	0.824	0.004	0.877	0.003	-	-	-	-
Желчегонный	-	-	-	-	0.792	0.003	0.764	0.003	0.689	0.004	-	-	-	-
Вяжущий	-	-	-	-	-	-	0.516	0.003	0.740	0.002	-	-	-	-
Кровоостанавливающий	-	-	-	-	-	-	0.556	0.004	0.597	0.004	-	-	-	-
Ранозаживляющий	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	0.606	0.006
Антидиабетический	-	-	0.614	0.011	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-

Примечание: P_a – вероятность наличия фармакологической активности, P_i – вероятность отсутствия фармакологической активности.

ные более чем для половины исследуемых БАВ листьев подорожника большого.

Установлено, что все соединения листьев подорожника большого с высокой долей вероятности *in silico* обладают антиоксидантным действием, хорошо известным так же по литературным данным. Для всех компонентов высоковероятно наличие противовоспалительного, противоопухолевого и вазопротекторного действия (за исключением компонента галактуроновая кислота), причем по опубликованным данным наличие противоопухолевого эффекта является противоречивым, а вазопротекторный эффект не изучен. Большинство соединений вероятно проявляют такие известные виды активности как гепатопротекторная, гипохолестеринемическая, противогрибковая, при этом выявлена вероятная, но малоизученная сосудорасширяющая активность. За счет наличия плантамайозида вероятно наличие хорошо известного отхаркивающего эффекта, и неизученного либо отсутствующего по известным данным антидиабетического действия. Так же за счет плантамайозида вероятно наличие слабительного эффекта, который практически не изучен.

Результаты исследования *in silico* побочных эффектов основных БАВ листьев подорожника большого представлены в таблице 2. Установлено, что все компоненты с наибольшей долей вероятности вызывают диарею с максимальным значением у плантамайозида ($P_a = 0.942$). Пять соединений из семи возможно вызывают желудочно-кишечные кровотечения, что гипотетически может быть взаимосвязано с противовоспалительным действием по циклооксигеназному механизму. Полученные сведения являются весьма интересными и важна их верная интерпретация, так как согласно литературным данным и инструкции по медицинскому применению ЛП «Подорожника большого сок», а также проведенному нами прогнозу основных видов фармакологической активности, для компонентов листьев подорожника большого характерно спазмолитическое и кровоостанавливающее действие. Считаем возможным предположить, что сочетание способности вызывать диарею и спазмолитического действия может найти клиническое применение в терапевтических дозах в фармакотерапии запоров спастического типа или синдрома раздраженного кишечника. Все соединения, за исключением скополе-

Таблица 2

Прогноз основных побочных эффектов компонентов сока подорожника большого *in silico*

Побочные эффекты	Биологически активные вещества													
	Аукубин		Плантамайозид		Кофейная кислота		Скополетин		Эскулетин		Галактуроновая кислота		Аскорбиновая кислота	
	P_a	P_i	P_a	P_i	P_a	P_i	P_a	P_i	P_a	P_i	P_a	P_i	P_a	P_i
Диарея	0.812	0.023	0.942	0.006	0.789	0.027	0.629	0.049	0.669	0.042	0.814	0.023	0.895	0.011
Ацидоз	0.553	0.059	0.581	0.052	0.668	0.035	-	-	0.530	0.020	0.578	0.043	0.598	0.048
Гипергликемия	0.543	0.083	0.656	0.044	0.700	0.030	-	-	0.550	0.081	0.740	0.019	0.892	0.003
Гиперурикемия	0.657	0.021	-	-	0.598	0.030	-	-	0.612	0.028	0.712	0.014	0.672	0.019
Ототоксичность	0.775	0.006	0.763	0.007	0.617	0.032	-	-	-	-	0.603	0.036	0.569	0.045
Нейротоксичность	-	-	0.823	0.011	0.686	0.031	0.614	0.041	0.689	0.031	0.691	0.030	-	-
Сонливость	-	-	0.813	0.019	0.643	0.050	0.517	0.086	0.577	0.065	0.655	0.047	-	-
Аллергический дерматит	-	-	0.620	0.026	0.593	0.040	0.726	0.016	0.778	0.008	-	-	0.532	0.050
Желудочно-кишечное кровотечение	-	-	-	-	0.794	0.008	0.705	0.023	0.698	0.025	0.633	0.044	0.655	0.037
Гематотоксичность	-	-	0.790	0.028	0.553	0.077	-	-	0.584	0.070	0.727	0.038	-	-
Нефротоксичность	-	-	0.629	0.043	0.520	0.070	0.518	0.071	-	-	-	-	0.780	0.016
Мышечная слабость	-	-	-	-	0.550	0.068	0.522	0.056	0.562	0.044	-	-	0.503	0.062
Тошнота, рвота	0.645	0.052	0.610	0.060	-	-	-	-	-	-	-	-	0.787	0.024
Репродуктивная дисфункция	-	-	-	-	-	-	-	-	0.581	0.073	0.929	0.006	0.508	0.110

Примечание: P_a – вероятность наличия побочного эффекта, P_i – вероятность отсутствия побочного эффекта.

тина, вероятно вызывают ацидоз и гипергликемию. Последнее подтверждает отсутствие антидиабетического действия листьев подорожника большого по литературным данным. Среди побочных эффектов, характерных для большинства соединений, следует отметить гиперурикемию, ототоксичность, нейротоксичность, сонливость, аллергический дерматит, гематотоксичность и нефротоксичность.

Следует подчеркнуть, что несмотря на вышеизложенное, вероятность фактического развития перечисленных побочных эффектов не известна, более того перечень таковых отсутствует в официальной инструкции по медицинскому применению препарата «Подорожника большого сок» РУ № ЛС-002415 (указанные побочные эффекты – аллергические реакции, изжога), причины и риски перечисленных побочных эффектов требуют дальнейшего изучения и подтверждения.

В ходе исследования антиоксидантной активности на *Paramecium caudatum* установлено, что заводской сок листьев подорожника большого обеспечивал значительное достоверное увеличение времени выживания инфузорий в разведениях $1 \cdot 10^{-3}$, $1 \cdot 10^{-4}$ и $1 \cdot 10^{-17}$ не менее чем на 20% и не более, чем на 30%. Биологически не активен в разведениях от $1 \cdot 10^{-5}$ до $1 \cdot 10^{-8}$, $1 \cdot 10^{-13}$ и $1 \cdot 10^{-18}$. В остальных разведениях сок подорожника снижал жизнеспособность клеток не более чем на 55% (табл.3).

Таблица 3

Оценка антиоксидантной активности ЛП «Подорожника большого сок»

Разведение	t_{cp} , сек	Разница с контролем, %	I_{BA}
контроль	134.25±9.99	-	-
$1 \cdot 10^{-1}$	60.00±1.38**	-55.3	0.45
$1 \cdot 10^{-2}$	93.20±5.27*	-30.6	0.69
$1 \cdot 10^{-3}$	161.25±10.10	+20.1	1.20
$1 \cdot 10^{-4}$	175.00±8.94*	+30.4	1.30
$1 \cdot 10^{-5}$	157.80±7.93	+17.5	1.18
$1 \cdot 10^{-6}$	143.50±12.94	+6.9	1.07
$1 \cdot 10^{-7}$	151.00±7.48	+12.5	1.12
$1 \cdot 10^{-8}$	145.00±5.00	+8.0	1.08
$1 \cdot 10^{-9}$	129.75±12.85	-3.4	0.97
$1 \cdot 10^{-10}$	130.00±5.77	-3.2	0.97
$1 \cdot 10^{-11}$	129.33±0.67	-3.7	0.96
$1 \cdot 10^{-12}$	123.75±2.39	-7.8	0.92
$1 \cdot 10^{-13}$	138.33±6.01	+3.0	1.03
$1 \cdot 10^{-14}$	127.33±1.76	-5.2	0.95
$1 \cdot 10^{-15}$	133.00±3.51	-0.9	0.99
$1 \cdot 10^{-16}$	117.50±2.50	-12.5	0.88
$1 \cdot 10^{-17}$	166.25±12.44	+23.8	1.24
$1 \cdot 10^{-18}$	140.00±7.07	+4.3	1.04

Примечание: * $P < 0.05$, *** $P < 0.001$ – показатель достоверности различий между опытными группами и контролем.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Выявлено *in silico* наличие противоречивых данных по таким фармакологическим эффектам, как спазмолитическое, слабительное и кровоостанавливающее действие, что является поводом дальнейшего и более углубленного изучения данных видов активности ЛП «Подорожника большого сок».

Подтверждена *in silico* и доказана *in vitro* на *Paramecium caudatum* антиоксидантная активность ЛП «Подорожника большого сок», наиболее выраженная в разведениях $1 \cdot 10^{-3}$, $1 \cdot 10^{-4}$ и $1 \cdot 10^{-17}$, что подтверждалось повышением времени выживаемости тест-объекта не менее чем на 20%.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Бердникова Н.Г. // Русский медицинский журнал. 2014. № 6. С. 440–444.
- Монографии ВОЗ о лекарственных растениях, широко используемых в Новых независимых государствах (ННГ). Женева, ВОЗ, 2010, 455 с.
- Коноплева М.М. Фармакогнозия: Природные биологически активные вещества. Витебск, Изд. ВГМУ, 2002, 276 с.
- Пустырский И.Н. Универсальная энциклопедия лекарственных растений. Санкт-Петербург, Книжный Дом, 2000, 656 с.
- ФС.2.5.0032.15 Подорожника большого листа. Государственная Фармакопея РФ XIV издания. Режим доступа: http://resource.rucml.ru/feml/pharmacopia/14_4/HTML/1153/index.html (дата обращения: 05.02.2021).
- Самылина И.А., Сорокина А.А., Пятигорская Н.В. // Фарматека. 2010. № 2. С. 100–101.
- Соснина С.А. Дисс. канд. фарм. наук. Пермь, 2009, 140 с.
- Tarvainen M., Suomela J.P., Kallio H., Yang B. // *Chromatographia*. 2010. № 71(3), pp. 279–284.
- Hetland G., Samuelsen A.B, Lovik M., Paulsen B.S. // *Scandinavian Journal of Immunology*. 2000. № 52(4), pp. 348–355.
- Massao H., Yukio K. // *Phytotherapy Research*. 2000. Vol. 4. № 2, pp. 66–70.
- Соколов С.Я. Справочник по лекарственным растениям. Фитотерапия. Москва, Медицина, 2010, 463 с.
- Фролова А.В. // Вестник фармации ВГМУ. 2006. № 2(32). С. 70–80.
- Государственный реестр лекарственных средств. Режим доступа: <https://grls.rosminzdrav.ru/Default.aspx> (дата обращения: 06.03.2021).
- Справочник лекарственных препаратов Видаль. Режим доступа: <https://www.vidal.ru/>

(дата обращения: 06.03.2021).

15. Энциклопедия лекарственных препаратов РЛС. Режим доступа: <https://www.rlsnet.ru/> (дата обращения: 06.03.2021).

16. Верлина А.А., Бузлама А.В., Гудкова А.А., Чистякова А.С. // «Роль метаболизма в совершенствовании биотехнологических средств производства», сборник трудов II Международной научной конференции, 6–7 июня 2019 г., Москва, 2019, с. 239–244.

17. Верлина А.А., Баранникова В.Н. // «Актуальные вопросы экспериментальной и клинической медицины – 2020», сборник тезисов LXXXI

научно-практической конференции с международным участием, ноябрь, 2020 г., Санкт-Петербург, 2020, с. 321.

18. The PASS (Prediction of Activity Spectra for Substances). Режим доступа: <http://way2drug.com/passonline/> (дата обращения: 30.01.2021).

19. Оленников Д.Н., Самуэльсен А.Б., Танхаева Л.М. // Химия растительного сырья. 2007. № 2. С. 37–50.

20. Тринеева О.В., Сливкин А.И. // Вестник ВГУ: Химия. Биология. Фармация. 2016. № 1. С. 165–169.

Воронежский государственный университет

**Верлина А. А. преподаватель кафедры фармакологии и клинической фармакологии*

E-mail: verlina2016@yandex.ru

Voronezh State University

**Verlina A. A., lecturer, department of pharmacology and clinical pharmacology*

E-mail: verlina2016@yandex.ru

Бузлама А. В., доктор медицинских наук, заведующая кафедрой фармакологии и клинической фармакологии

E-mail: buzlama@pharm.vsu.ru

Buzlama A. V., M.D., DSci., Head of the Department of pharmacology and clinical pharmacology

E-mail: buzlama@pharm.vsu.ru

Уйманова А. С., студентка 4 курса СПО фармацевтического факультета

E-mail: aluymanova00@mail.ru

Uymanova A. S., 4th year student of SVE of pharmaceutical faculty

E-mail: aluymanova00@mail.ru

Гудкова А. А., доктор фармацевтических наук, доцент кафедры управления и экономики фармации и фармакогнозии

E-mail: alinevoroneg@mail.ru

Gudkova A. A., PhD., DSci., Assistant Professor, dept. of management and economics of pharmacy and pharmacognosy

E-mail: alinevoroneg@mail.ru

FORECAST OF TYPES OF PHARMACOLOGICAL ACTIVITY OF COMPONENTS OF COMMON PLANTAIN IN SILICO AND ESTIMATION OF ITS ANTIOXIDANT ACTIVITY IN VITRO

A. A. Verlina, A. V. Buzlama, A. S. Uymanova, A. A. Gudkova

Voronezh State University

Abstract. This original study includes in silico prediction on the PassOnline platform of the main types of pharmacological activity and side effects of plantain leaves for the main biologically active substances (BAS), included in their composition: plantainoside, caffeic acid, ascorbic acid, galacturonic acid, aucubin, scopoletin and esculetin. Evaluation was carried out according to the values of P_a – the probability of the presence of pharmacological activity/side effect, significant when the indicator is >0.5 ; P_i is the probability of no pharmacological activity/side effect. The estimated effect is present with a high degree of probability at $P_a > P_i$. As a result, over 30 of the most probable types of pharmacological activity were identified. Most of the main BAS of plantain leaves are characterized by antioxidant, anti-inflammatory, antitumor, vasoprotective, hepatoprotective, hypocholesterolemic, antifungal and vasodilating effects.

Among the side effects characteristic of most of the main BAS of the leaves of the plantain common, the probable presence of diarrhea, gastrointestinal bleeding, acidosis, hyperglycemia, hyperuricemia,

ototoxicity, neurotoxicity has been established, the risk of their development and their causes require further study.

An *in vitro* assessment of the antioxidant activity of the drug «Juice of Plantain common» of factory pharmaceutical production («Vifitech») was carried out on the test system of ciliates *Paramecium caudatum*, the damaging factor was 3.0% hydrogen peroxide solution. Used 19 test tubes, where the first – control – with a culture of ciliates and distilled water. The remaining 18 were subjects with the studied drug in dilutions from $1 \cdot 10^{-1}$ to $1 \cdot 10^{-18}$. The assessment of the antioxidant activity of the object under study was carried out according to the calculated values of the index of biological activity.

Confirmed *in silico* and proven *in vitro* antioxidant activity of the drug «Juice of Plantain common», most pronounced in dilutions of $1 \cdot 10^{-3}$, $1 \cdot 10^{-4}$ and $1 \cdot 10^{-17}$, which was confirmed by an increase in the time of the test. The drug provides a significant increase in the survival time of ciliates: in dilutions of $1 \cdot 10^{-3}$ ($I_{BA} = 1.20$), $1 \cdot 10^{-4}$ ($I_{BA} = 1.30$) and $1 \cdot 10^{-17}$ ($I_{BA} = 1.24$) by at least 20% and no more than 30%. Biologically inactive in dilutions from $1 \cdot 10^{-5}$ to $1 \cdot 10^{-8}$, $1 \cdot 10^{-13}$ and $1 \cdot 10^{-18}$.

Keywords: plantain common, phytopreparations, *in silico*, *in vitro*, juice, preclinical studies, antioxidant activity.

REFERENCES

1. Berdnikova N.G., Russian Medical J., 2014, No 6, pp. 440–444.
2. Monografii WHO o lekarstvennykh rasteniyakh, shiroko ispol'zuemykh v Novykh nezavisimyykh gosudarstvakh (NNG). Geneva, WHO Publ., 2010, 455 p.
3. Konopleva M.M. Farmakognoziya: Prirodnye biologicheski aktivnye veshchestva. Vitebsk, VSMU Publ., 2002, 276 p.
4. Pustyrskii I.N. Universal'naya entsiklopediya lekarstvennykh rastenii. St. Petersburg, Knizhnyi Dom Publ., 2000, 656 p.
5. FS.2.5.0032.15 Podorozhnika bol'shogo list'ja. Gosudarstvennaya Farmakopeya RF XIV izdaniya. Available at: http://resource.ruclm.ru/feml/pharmacopia/14_4/HTML/1153/index.html (accessed 5 February 2021).
6. Samylina I.A., Sorokina A.A., Pyatigorskaya N.V., Farmateka, 2010, No 2, pp. 100–101.
7. Sosnina S.A. Diss. cand. pharm. nauk. Perm', 2009, 140 p.
8. Tarvainen M., Suomela J.P., Kallio H., Yang B., Chromatographia, 2010, No 71(3), pp. 279–284. DOI: 10.1365/s10337-009-1439-7. Available at: https://www.researchgate.net/publication/226712105_Triterpene_Acids_in_Plantago_major_Identification_Quantification_and_Comparison_of_Different_Extraction_Methods (accessed 08.02.2021).
9. Hetland G., Samuelsen A.B., Lovik M., Paulsen B.S., Scandinavian J. of Immunology, 2000, No 52(4), pp. 348–355.
10. Massao H., Yukio K., Phytotherapy Research, 2000, Vol. 4, No 2, pp. 66–70.
11. Sokolov S.Ya. Spravochnik po lekarstvennym rasteniyam. Fitoterapiya. Moscow, Meditsina, 2010, 463 p.
12. Frolova A.V., Vestnik farmacii VSMU, 2006, No 2(32), pp. 70–80.
13. Gosudarstvennyi reestr lekarstvennykh sredstv. Available at: <https://grls.rosminzdrav.ru/Default.aspx> (accessed 6 March 2021).
14. Spravochnik lekarstvennykh preparatov Vidal'. Available at: <https://www.vidal.ru/> (accessed 6 March 2021).
15. Entsiklopediya lekarstvennykh preparatov RLS. Available at: <https://www.rlsnet.ru/> (accessed 6 March 2021).
16. Verlina A.A., Buzlama A.V., Gudkova A.A., Chistyakova A.S. “Rol' metabolomiki v sovershenstvovanii biotekhnologicheskikh sredstv proizvodstva”, Proceedings of the II International scientific Conference, June 6–7, 2019, Moscow, 2019, pp. 239–244.
17. Verlina A.A., Barannikova V.N. “Aktual'nye voprosy eksperimental'noi i klinicheskoi meditsiny – 2020”, Proceedings of the LXXXI Scientific and practical Conference with International participation, November, 2020, St. Petersburg, 2020, p. 321.
18. The PASS (Prediction of Activity Spectra for Substances). Available at: <http://way2drug.com/passonline/> (accessed 30 January 2021).
19. Olennikov D.N., Samujel'sen A.B., Tanhaeva L.M., Himija rastitel'nogo syr'ja, 2007, No 2, pp. 37–50.
20. Trineeva O.V., Slivkin A.I., Vestnik VSU: Chemistry. Biology. Pharmacy, 2016, No 1, pp. 165–169.