Materiallar to'plami · Conference Proceedings
"ZAMONAVIY TADQIQOTLAR VA BARQAROR RIVOJLANISH" respublika ilmiy-amaliy konferensiyasi
04 August 2026
UDK 57
TABIIY FANLAR

ОЦЕНКА СПЕКТРА БИОЛОГИЧЕСКОЙ АКТИВНОСТИ И ТОКСИКОЛОГИЧЕСКОГО ПРОФИЛЯ ХИННОЙ КИСЛОТЫ, ВЫДЕЛЕННОЙ ИЗ ПЛОДОВ *PYRUS PYRASTER* L., С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ PASS ONLINE

Бобуржон Дилшоджон угли Рахмонов[a,*], Рахмат Султон угли Эсанов[b], Малохат Жумаевна Рахматова[c]

[a] *базовый докторант Химического факультета Национального университета Узбекистана имени Мирзо Улугбека*
[b] *Институт Биоорганической химии АН РУз*
[c] *Институт химии растительных веществ АН РУз*
✉ raxmonov.bobur1994@gmail.com

АННОТАЦИЯ

Хинная кислота является природной гидроксикарбоновой кислотой, широко распространённой в растительном сырье и представляющей интерес в связи с разнообразием установленной и потенциальной биологической активности. Целью настоящего исследования являлась компьютерная оценка спектра биологической активности и возможных нежелательных эффектов хинной кислоты, выделенной из плодов *Pyrus pyraster* L. Прогнозирование проводили с использованием веб-ресурса PASS Online на основании структурной формулы исследуемого соединения. Анализ результатов показал наличие широкого спектра прогнозируемых видов активности. Наиболее высокие значения вероятности активности были установлены для ингибирования sugar-phosphatase (Pa=0,936; Pi=0,003), testosterone 17β-dehydrogenase (NADP+) (Pa=0,929; Pi=0,004), glucan endo-1,6-beta-glucosidase (Pa=0,916; Pi=0,003), alkenylglycerophosphocholine hydrolase (Pa=0,915; Pi=0,004) и ribulose-phosphate 3-epimerase (Pa=0,907; Pi=0,003). Среди прогнозируемых фармакологически значимых эффектов отмечены антиоксидантная (Pa=0,830; Pi=0,003), антимутагенная (Pa=0,812; Pi=0,004), противовоспалительная активность (Pa=0,705; Pi=0,015), а также стимулирующее влияние на функцию почек (Pa=0,708; Pi=0,008). Одновременно компьютерный анализ выявил ряд потенциальных нежелательных эффектов, включая нарушения функции дыхательной системы, нейротоксичность, гиперурикемию, метаболический ацидоз и другие эффекты, требующие экспериментальной проверки. Полученные результаты свидетельствуют о целесообразности дальнейшего исследования биологической активности хинной кислоты с использованием экспериментальных методов in vitro и in vivo.

Ключевые слова

Pyrus pyraster L., хинная кислота, PASS Online, биологическая активность, компьютерное прогнозирование, токсикологический профиль, in silico.

DOI: 10.5281/zenodo.21743060

ВВЕДЕНИЕ

Природные соединения растительного происхождения являются важным источником структурно разнообразных молекул, представляющих интерес для биоорганической химии, фармакологии и разработки новых биологически активных веществ. Особое внимание уделяется низкомолекулярным вторичным метаболитам растений, способным взаимодействовать с различными биологическими мишенями и проявлять широкий спектр фармакологической активности.

Представители рода *Pyrus* L. характеризуются сложным химическим составом. В плодах груши обнаружены фенольные соединения, органические кислоты, тритерпеноиды, пищевые волокна и другие биологически активные компоненты. Состав и содержание этих веществ зависят от видовой принадлежности, генотипа, условий произрастания и степени зрелости плодов [1; 2].

Дикорастущая груша *Pyrus pyraster* L. представляет интерес как источник природных соединений. Исследование плодов *P. pyraster* показало наличие фенольных соединений и органических кислот, а также выраженный антиоксидантный потенциал экстрактов. При сравнительном изучении плодов *P. pyraster* и *Pyrus* × *myloslavensis* установлено более высокое содержание фенольных соединений и более выраженный антиоксидантный потенциал экстракта плодов *P. pyraster* [3]. Исследования средиземноморских популяций дикорастущих груш также подтверждают перспективность *P. pyraster* как источника фенольных соединений и других биологически активных компонентов [4].

Одним из природных соединений, обнаруживаемых в растительном сырье, является хинная кислота. Она представляет собой полигидроксилированную циклогексанкарбоновую кислоту и является важным метаболическим интермедиатом шикиматного пути. Хинная кислота встречается в растениях как в свободном состоянии, так и в составе сложных эфиров гидроксикоричных кислот, прежде всего хлорогеновых кислот.

В последние годы интерес к хинной кислоте как самостоятельному биологически активному соединению существенно возрос. Экспериментальные исследования свидетельствуют о наличии у хинной кислоты антиоксидантных, противовоспалительных, антибактериальных, противодиабетических и других видов биологической активности [5]. Показано, что хинная кислота способна усиливать глюкозозависимую секрецию инсулина β-клетками поджелудочной железы посредством изменения внутриклеточной Ca^{2+}-сигнализации и активации митохондриального метаболизма [6]. В экспериментальной модели сахарного диабета также исследовалось влияние хинной кислоты в сочетании с кверцетином на метаболические нарушения и состояние печени, почек и поджелудочной железы [7].

Наряду с экспериментальными методами существенную роль на ранних этапах исследования природных соединений играют методы компьютерного прогнозирования биологической активности. Одним из наиболее известных подходов является PASS (Prediction of Activity Spectra for Substances), позволяющий на основании структурной формулы химического соединения прогнозировать широкий спектр фармакологических эффектов, механизмов действия и потенциальных нежелательных эффектов [8, с. 747–748].

Результаты PASS представлены в виде двух вероятностных показателей: Pa (probability to be active) и Pi (probability to be inactive). Значения Pa и Pi характеризуют вероятность принадлежности структуры исследуемого соединения к классам активных и неактивных веществ соответственно. При этом показатели PASS не являются количественными характеристиками фармакологической эффективности, дозы или токсичности соединения. Компьютерный прогноз предназначен прежде всего для выбора перспективных направлений дальнейших экспериментальных исследований [8, с. 747–748; 9].

В связи с этим комплексная оценка прогнозируемой биологической активности и потенциальных нежелательных эффектов индивидуального природного соединения, выделенного из исследуемого растительного объекта, представляет интерес для определения дальнейших направлений его экспериментального изучения.

Целью настоящей работы являлась оценка спектра прогнозируемой биологической активности и потенциальных нежелательных эффектов хинной кислоты, выделенной из плодов *Pyrus pyraster* L., с использованием PASS Online.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Объектом исследования являлась хинная кислота, выделенная из плодов *Pyrus pyraster* L. в ходе фитохимического исследования растительного сырья. Структура выделенного соединения была установлена с использованием комплекса физико-химических и спектральных методов исследования.

Компьютерное прогнозирование спектра биологической активности хинной кислоты проводили с использованием веб-ресурса PASS Online. Метод PASS основан на анализе взаимосвязи «структура–активность» и позволяет прогнозировать возможные виды биологической активности органических

соединений на основании их структурной формулы [8, с. 747–748; 9].

В качестве входных данных использовали структурную формулу хинной кислоты. Анализ проводили отдельно для спектра биологической активности и потенциальных нежелательных эффектов.

Результаты прогнозирования оценивали на основании показателей Pa и Pi. Для анализа отбирали виды активности, для которых выполнялось условие Pa>Pi. Особое внимание уделяли эффектам с высокими значениями Pa, а также прогнозам, имеющим потенциальное фармакологическое, метаболическое и токсикологическое значение.

Следует отметить, что результаты PASS Online имеют вероятностный характер. Высокое значение Pa свидетельствует о высокой структурной близости исследуемого соединения к веществам обучающей выборки, обладающим соответствующей активностью, однако не доказывает наличие данного эффекта в экспериментальных условиях. Поэтому полученные результаты рассматривали как основание для определения наиболее перспективных направлений последующих исследований *in vitro* и *in vivo* [9].

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Проведённое компьютерное прогнозирование показало, что хинная кислота характеризуется широким спектром потенциальной биологической активности. Значительное число прогнозируемых эффектов характеризовалось высокими значениями Pa и существенным превышением Pa над Pi.

Наиболее высокое значение Pa было установлено для ингибирования sugar-phosphatase (Pa=0,936; Pi=0,003). Высокая вероятность активности также прогнозировалась для ингибирования testosterone 17β-dehydrogenase (NADP+) (Pa=0,929; Pi=0,004), glucan endo-1,6-beta-glucosidase (Pa=0,916; Pi=0,003), alkenylglycerophosphocholine hydrolase (Pa=0,915; Pi=0,004), ribulose-phosphate 3-epimerase (Pa=0,907; Pi=0,003), quinate 5-dehydrogenase (Pa=0,904; Pi=0,000) и pullulanase (Pa=0,895; Pi=0,003).

Однако высокая величина Pa сама по себе не является достаточным основанием для признания конкретного вида активности наиболее фармакологически значимым. Некоторые прогнозируемые ферментативные активности относятся преимущественно к ферментам микроорганизмов, растений или специализированным метаболическим процессам. Поэтому при интерпретации результатов дополнительно рассматривались виды активности, имеющие более непосредственное отношение к потенциальным фармакологическим свойствам хинной кислоты.

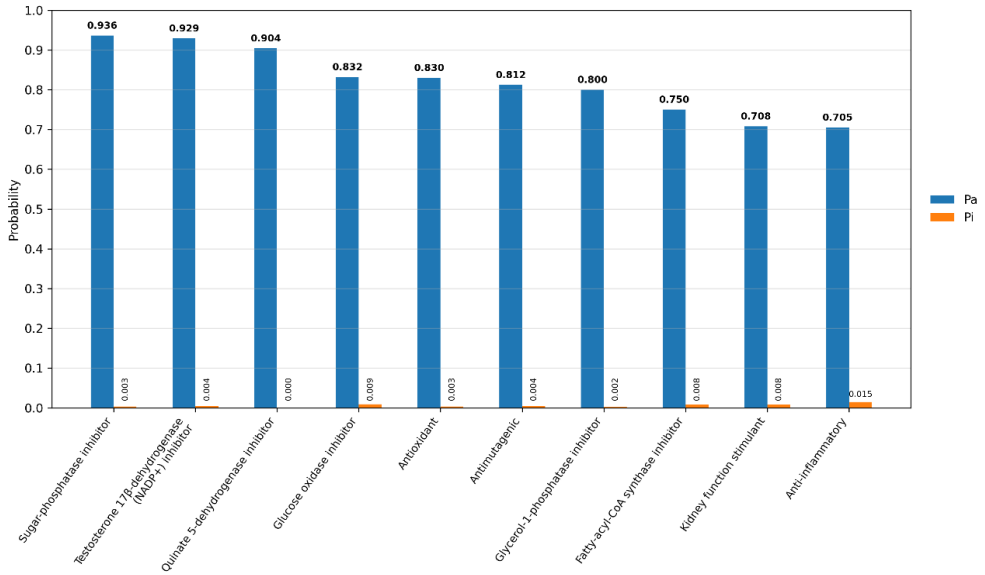


Рис. 1. Прогнозируемый профиль биологической активности хинной кислоты по результатам анализа PASS Online (Pa — вероятность наличия активности; Pi — вероятность отсутствия активности).

Рис. 1. Прогнозируемый профиль биологической активности хинной кислоты по результатам анализа PASS Online (Pa — вероятность наличия активности; Pi — вероятность отсутствия активности).

Среди прогнозируемых фармакологически значимых эффектов особого внимания заслуживает антиоксидантная активность (Pa=0,830; Pi=0,003). Данный результат согласуется с современными представлениями о биологической активности хинной кислоты и её производных. В обзоре Benali и соавт. показано, что антиоксидантные свойства относятся к числу наиболее изученных направлений фармакологической активности хинной кислоты [5].

Прогноз антимутагенной активности характеризовался значением Pa=0,812 при Pi=0,004. Низкое значение Pi и значительное превышение Pa над Pi позволяют рассматривать данный эффект как одно из перспективных направлений дальнейшего экспериментального изучения. Однако непосредственное подтверждение антимутагенной активности требует проведения специализированных исследований *in vitro* и *in vivo*.

Интерес представляют прогнозы, связанные с углеводным и энергетическим обменом. Для хинной кислоты установлена вероятность ингибирования glucose oxidase (Pa=0,832; Pi=0,009), glycerol-1-phosphatase (Pa=0,800; Pi=0,002) и ряда других ферментов метаболизма углеводов. Эти результаты не позволяют непосредственно утверждать наличие антидиабетического действия, поскольку прогнозируемые ферментативные активности могут относиться к различным биологическим системам. Вместе с тем экспериментальные исследования свидетельствуют о способности хинной кислоты влиять на функцию β-клеток поджелудочной железы и усиливать глюкозозависимую секрецию инсулина [6]. Это определяет целесообразность дальнейшего изучения метаболически значимых эффектов выделенного соединения.

Противовоспалительная активность прогнозировалась с Pa=0,705 и Pi=0,015. Хотя значение Pa для данного эффекта ниже, чем для антиоксидантной активности, наличие экспериментальных данных о противовоспалительном потенциале хинной кислоты и её производных позволяет рассматривать этот прогноз как биологически обоснованное направление последующих исследований [5; 10].

Отдельный этап работы включал анализ потенциальных нежелательных эффектов хинной кислоты.

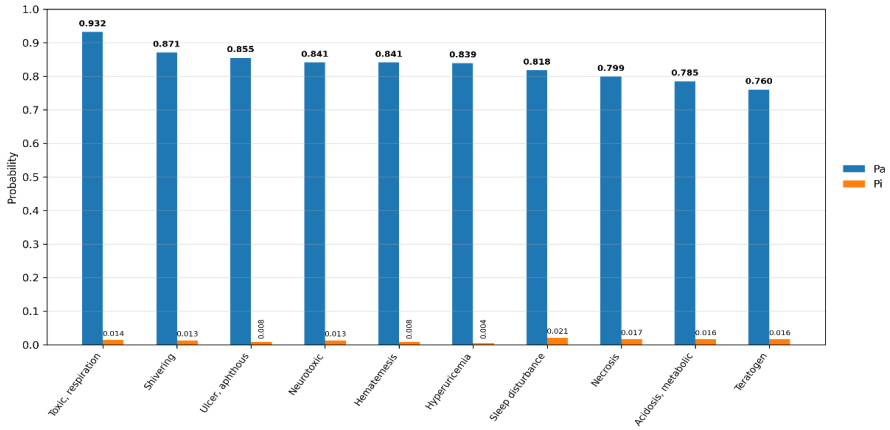


Рис. 2. Прогнозируемый профиль потенциальных нежелательных эффектов хинной кислоты по результатам анализа PASS Online (Pa — вероятность наличия эффекта; Pi — вероятность отсутствия эффекта).

Рис. 2. Прогнозируемый профиль потенциальных нежелательных эффектов хинной кислоты по результатам анализа PASS Online (Pa — вероятность наличия эффекта; Pi — вероятность отсутствия эффекта).

Наиболее высокое значение Pa среди прогнозируемых нежелательных эффектов отмечено для токсического воздействия на дыхательную систему (Pa=0,932; Pi=0,014). Высокие значения вероятности также были получены для нейротоксичности, гиперурикемии, нарушений сна и ряда других эффектов.

Интерпретация этих результатов требует особой осторожности. Наличие высокого значения Pa в PASS-прогнозе не свидетельствует о доказанной токсичности хинной кислоты и не позволяет установить токсическую дозу, степень риска или вероятность развития нежелательного эффекта у

человека. Полученные результаты следует рассматривать как сигналы потенциальной биологической опасности, требующие экспериментальной токсикологической проверки.

Особый интерес представляет одновременное прогнозирование потенциально благоприятных метаболических эффектов и нежелательного гипергликемического действия (Pa=0,738; Pi=0,020). Подобное сочетание прогнозов демонстрирует сложность спектра потенциальной биологической активности исследуемого соединения и дополнительно подтверждает необходимость экспериментального исследования механизмов его действия.

Таким образом, результаты компьютерного анализа позволяют выделить несколько перспективных направлений дальнейших исследований хинной кислоты: экспериментальную оценку антиоксидантной и противовоспалительной активности, изучение влияния на углеводный обмен и функцию β-клеток поджелудочной железы, исследование возможного влияния на функцию почек, а также проведение комплексной токсикологической оценки.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

С использованием PASS Online проведена компьютерная оценка спектра биологической активности и потенциальных нежелательных эффектов хинной кислоты, выделенной из плодов *Pyrus pyraster* L.

Установлено, что исследуемое соединение характеризуется широким спектром прогнозируемой биологической активности. Среди наиболее значимых фармакологически интерпретируемых прогнозов выявлены антиоксидантная, антимутагенная и противовоспалительная активности, стимулирующее влияние на функцию почек, а также ряд эффектов, связанных с углеводным и липидным обменом.

Одновременно PASS-прогноз выявил потенциальные нежелательные эффекты, включая токсическое воздействие на дыхательную систему, нейротоксичность, гиперурикемию, метаболический ацидоз и другие токсикологические сигналы.

Полученные результаты имеют предварительный вероятностный характер и не являются доказательством фармакологической эффективности или токсичности хинной кислоты. Выявленные виды активности могут быть использованы для выбора приоритетных направлений последующих исследований *in vitro* и *in vivo*.

Таким образом, комплексная оценка спектра биологической активности и потенциальных нежелательных эффектов хинной кислоты позволяет рассматривать данное соединение как перспективный объект дальнейшего биоорганического, фармакологического и токсикологического исследования.

ИСПОЛЬЗОВАННАЯ ЛИТЕРАТУРА

1. Kolniak-Ostek J. Chemical composition and antioxidant capacity of different anatomical parts of pear (*Pyrus communis* L.) // Food Chemistry. 2016. Vol. 203. P. 491–497. DOI: 10.1016/j.foodchem.2016.02.103.

2. Öztürk A., Demirsoy L., Demirsoy H., Asan A., Gül O. Phenolic compounds and chemical characteristics of pears (*Pyrus communis* L.) // International Journal of Food Properties. 2015. Vol. 18. No. 3. P. 536–546. DOI: 10.1080/10942912.2013.835821.

3. Hęś M., Dziedzic K., Górecka D., et al. Assessment of the Antioxidative Properties of Extracts from the Fruits of *Pyrus pyraster* (L.) Burgsd. and *Pyrus* × *myloslavensis* Czarna & Antkowiak Grown under Natural Environmental Conditions // Agriculture. 2024. Vol. 14. No. 10. Article 1790. DOI: 10.3390/agriculture14101790.

4. Molinu M.G., Piluzza G., Campesi G., et al. Mediterranean Wild Pear Fruits as a Neglected but Valuable Source of Phenolic Compounds // Resources. 2024. Vol. 13. No. 6. Article 72. DOI: 10.3390/resources13060072.

5. Benali T., Bakrim S., Ghchime R., et al. Pharmacological insights into the multifaceted biological properties of quinic acid // Biotechnology and Genetic Engineering Reviews. 2024. Vol. 40. No. 1. P. 273–310. DOI: 10.1080/02648725.2022.2122303.

6. Arya A., Al-Obaidi M.M.J., Shahid N., et al. The plant product quinic acid activates Ca^{2+}-dependent

mitochondrial function and promotes insulin secretion from pancreatic beta cells // British Journal of Pharmacology. 2019. Vol. 176. No. 23. P. 4583–4598. DOI: 10.1111/bph.14845.

7. Lagunin A., Stepanchikova A., Filimonov D., Poroikov V. PASS: prediction of activity spectra for biologically active substances // Bioinformatics. 2000. Vol. 16. No. 8. P. 747–748. DOI: 10.1093/bioinformatics/16.8.747.

8. Filimonov D.A., Druzhilovskiy D.S., Lagunin A.A., Gloriozova T.A., Rudik A.V., Dmitriev A.V., Pogodin P.V., Poroikov V.V. Computer-aided prediction of biological activity spectra for chemical compounds: opportunities and limitations // Biomedical Chemistry: Research and Methods. 2018. Vol. 1. No. 1. Article e00004. DOI: 10.18097/BMCRM00004.

9. Åkesson C., Lindgren H., Pero R.W., Leanderson T., Ivars F. Quinic acid is a biologically active component of the *Uncaria tomentosa* extract C-Med 100 // International Immunopharmacology. 2005. Vol. 5. No. 1. P. 219–229. DOI: 10.1016/j.intimp.2004.09.028.

10. Clifford M.N. Chlorogenic acids and other cinnamates: nature, occurrence, dietary burden, absorption and metabolism // Journal of the Science of Food and Agriculture. 2000. Vol. 80. No. 7. P. 1033–1043. DOI: 10.1002/(SICI)1097-0010(20000515)80:7<1033::AID-JSFA595>3.0.CO;2-T.