

ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ НАУКИ

УДК 613.98:615.03

ИНФОРМАЦИОННОЕ ОБЕСПЕЧЕНИЕ РАЗРАБОТКИ НОВЫХ ГЕРИАТРИЧЕСКИХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ

**Бессарабов В.И.^{1,2}, Строкань А.П.², Курышко Г.Г.², Пальчевская Т.А.²,
Тарасенко А.В.², Кузьмина Г.И.², Зубко В.А.², Ресницкий И.В.², Коренюк О.С.²**

¹АНО «НИМЦ «Геронтология», г.Москва, Россия, e-mail: drvib500@gmail.com

²Киевский национальный университет технологий и дизайна, кафедра промышленной
фармации, г. Киев, Украина, e-mail: palchevska_knutd@ukr.net

В статье рассматриваются особенности использования информационных ресурсов при разработке новых гериатрических лекарственных средств. Показано, что информационное обеспечение разработки новых гериатрических лекарственных средств должно основываться на открытых электронных ресурсах с доступом через сеть Интернет: электронных базах хемоинформации и Интернет-сервисах прогнозирования биологической активности веществ. Сделан вывод, что предлагаемый подход позволяет значительно сократить материальные и временные затраты на поиск новых плейотропных эффектов активных фармацевтических ингредиентов и создание новых высокоэффективных низкотоксичных лекарственных средств для людей пожилого и старческого возраста.

Ключевые слова: in silico, виртуальный скрининг, люди пожилого возраста, активные фармацевтические ингредиенты, геронтология.

INFORMATION SUPPORT THE DESIGN OF NEW GERIATRIC DRUGS

**Bessarabov V.I.^{1,2}, Strokan A.P.², Kuryshko G.G.², Palchevskaia T.A.², Tarasenko
A.V.², Kuzmina G.I.², Zubko V.A.², Resnickiy I.V.², Korenjuk O.S.²**

¹"Gerontology" Research Medical Center, Moscow, Russia, e-mail: drvib500@gmail.com

²Kyiv National University of Technologies and Design, Industrial Pharmacy Department,
Kyiv, Ukraine, e-mail: palchevska_knutd@ukr.net

The article discusses the features of the use of information resources in developing new geriatric drugs. It is shown that the development of new information support geriatric drugs should be based on open access to electronic resources through the Internet: chemoinformatic electronic databases and Internet services predict the biological activity of substances. It is concluded that the proposed approach can significantly reduce material and time spent on the search for new pleiotropic effects of active pharmaceutical ingredients and development of new high-performance low toxicity drugs for the elderly and senile age.

Key words: in silico, virtual screening, elderly people, active pharmaceutical ingredients, gerontology.

Разработка новых лекарственных средств для людей пожилого и старческого возраста предполагает учет особенностей заболеваемости в этих возрастных категориях, определяемых высоким уровнем полиморбидности и соответствующей полипрагмазии [3-5]. Назначение одновременно 7-9 препаратов пациенту очевидным образом приводит к увеличению нагрузки как на желудочно-кишечный тракт, так и на системы биотрансформации и выведения продуктов метаболизма активных фармацевтических ингредиентов (АФИ) в пожилом организме. Конечным результатом является развитие различных побочных, аллергических, нежелательных реакций, которые значительно снижают эффективность терапии и приводят к новым проблемам в функционировании организма. Последнее заставляет гериатра назначать дополнительные лекарственные препараты. Фактически создается порочный круг, который все увеличивает степень полиморбидности заболеваемости пожилого пациента. Не удивительно, что такой подход к фармакотерапии обусловлен, в первую очередь, отсутствием на рынке новых комплексных гериатрических лекарственных средств, нацеленных одновременно на несколько фармакологических мишеней [2].

Не менее важной является и проблема все возрастающей финансовой нагрузки на бюджет пожилого пациента и органов медицинского страхования за счет увеличивающегося количества одновременно назначаемых лекарственных препаратов.

Одним из решений сложившейся проблемы является поиск новых плеiotропных эффектов АФИ и разработка с их учетом новых комплексных гериатрических лекарственных средств. Эффективным способом, позволяющим оптимизировать этот процесс, является, на наш взгляд, широкое использование в фармакологической и фармацевтической разработке современных информационных ресурсов, доступных через сеть Интернет [2].

Целью нашего исследования является изучение особенностей использования информационных ресурсов при разработке новых гериатрических лекарственных средств.

Материал и методы исследования.

Исследование проведено на основе изучения литературного материала, результатов собственных исследований с применением метода экспертных оценок выявленных закономерностей и тенденций.

Результаты исследования и их обсуждение.

Опыт практического использования различных информационных ресурсов в процессе разработки дизайна новых лекарственных препаратов позволяет заключить, что наибольшую пользу в этом отношении приносят электронные информационные ресурсы свободного доступа через Интернет. При этом следует разграничить две большие сферы применения и направленности этих ресурсов: базы данных о физико-химических, биофармацевтических, фармакологических, токсикологических свойствах соединений - потенциальных АФИ и электронные ресурсы виртуальной хемогеномики, обеспечивающие целенаправленный виртуальный поиск новых видов биологической активности веществ, соответствующих плеiotропных эффектов [1, 2].

Наиболее доступным и полным электронным порталом данных о свойствах химических молекул является PubChem. Несколько десятков электронных баз данных формируют полное представление о современном состоянии описания свойств известных химических соединений в PubChem. Этот источник информации является достоверным, поскольку разрабатывается и поддерживается в рамках государственных научно-исследовательских программ. PubChem позволяет получить данные о молекуле в области физико-химических, биохимических, фармакологических свойств, исследованной биологической активности и токсичности.

Не менее важным на первом этапе разработки дизайна гериатрического лекарственного средства является изучение доступной информации в базе данных PubMed, которая содержит исчерпывающую информацию о научных публикациях в области фармакологических эффектов, биологической активности, доклинических и клинических исследованиях рассматриваемых АФИ. В этой же базе данных следует искать сведения о проблемах приверженности пожилых людей к фармакотерапии, наиболее предпочтительных лекарственных формах, путях введения АФИ с учетом особенностей пожилого организма, типичных и отдаленных эффектах применения фармакопейных лекарственных средств.

Естественным источником объективной информации об АФИ, разрешенных к использованию в медицинской практике, являются национальные Фармакопеи, полное содержание которых также доступно через сеть Интернет.

Полезным источником информации о свойствах веществ и возможностях их приобретения для последующего использования в биофармацевтических и доклинических исследованиях является портал мирового лидера в производстве особо чистых химических веществ и реагентов www.sigmaaldrich.com.

Дополнительную хемоинформацию для дальнейшего анализа и использования в расчетных программах хемоинформатики позволяют получить электронные информационные базы данных с доступом через сеть Интернет DrugBank, PubChem Compound, PubChem Substance, ChemSpider, Therapeutic Targets Database.

В связи с высокой стоимостью и, соответственно, проблемами в доступности доклинических исследований потенциально биологически активных соединений актуальной становится задача поиска и разработки новых методов выявления биологической активности веществ. Наиболее перспективными, на наш взгляд, в данном направлении являются *in silico* методы поиска новых АФИ и новых свойств в известных АФИ. Одним из самых распространенных *in silico* методов является виртуальный скрининг в Интернет-сервисах прогнозирования биологической активности веществ.

Анализ отдельных Интернет-сервисов прогнозирования биологической активности веществ, изучение возможностей и точности их прогноза показал безусловную эффективность этих ресурсов при разработке новых гериатрических лекарственных средств.

На основе изучения и практического использования возможностей Интернет-сервиса PASSOnline, основанного на анализе количественного соотношения «структура-активность» (Quantitative Structure - Activity Relationships - QSAR), можно утверждать об удобстве его использования и простоте интерпретации полученных результатов. «PASS является «инструментом» для виртуальной хемогеномики, позволяющим идентифицировать *in silico* наиболее вероятные лиганды для известных мишеней и наиболее вероятные мишени для известных лигандов, а также предсказывать эффекты, обусловленные взаимодействием конкретных лигандов с конкретными мишенями» [6]. Для определения точности прогноза, авторами сервиса

был проведен скользящий контроль (Leave-one-out cross-validation - LOOCV), который показал 95% точность прогнозирования [6-9].

Исследование ряда фармакопейных АФИ, проведенное с использованием сервиса PASSOnline, позволило выявить новые потенциальные положительные плеiotропные противовирусные и иммуностимулирующие эффекты, которые возможно использовать при разработке состава комплексных лекарственных препаратов для борьбы с инфекциями вирусов гриппа у людей пожилого возраста [1].

Позитивный опыт использование сервиса PASSOnline получен при исследовании плеiotропных эффектов АФИ, связанных с подавлением экспрессии провоспалительных цитокинов, коррекцией патологических состояний, определяемых метаболическим синдромом.

Вывод.

Информационное обеспечение разработки новых гериатрических лекарственных средств должно основываться на открытых электронных ресурсах с доступом через сеть Интернет: электронных базах хемоинформации и Интернет-сервисах прогнозирования биологической активности веществ. Такой подход позволяет значительно сократить материальные и временные затраты на поиск новых плеiotропных эффектов АФИ и создание новых высокоэффективных низкотоксичных лекарственных средств для людей пожилого и старческого возраста.

Список литературы.

1. Бессарабов В.И. Возможная противогриппозная эффективность некоторых активных фармацевтических ингредиентов / В.И. Бессарабов, Н.П. Здерко // Геронтология. – 2013. – № 1. – С.51-59.
2. Бессарабов В.И. Фармацевтический анализ комплексных гериатрических лекарственных средств / В.И. Бессарабов, Т.А. Пальчевская, Г.Г. Курышко, Г.И. Кузьмина, А.В. Тарасенко // Геронтология. – 2014. – Т. 2, № 3. – С. 338-344.
3. Пальцев М.А. Ожирение: молекулярные механизмы и оптимизация таргетной терапии / М.А. Пальцев, И.М. Кветной, А.Н. Ильницкий, К.И. Прощаев, Т.В. Кветная, Г.Н. Совенко, В.И. Бессарабов // Молекулярная медицина. - 2013. - № 2. - С. 3-12.
4. Прощаев К.И. Молекулярные основы развития и прогрессирования хронической сердечной недостаточности в пожилом и старческом возрасте / К.И. Прощаев, А.Н.

Ильницкий, В.И. Бессарабов, Т.В. Павлова, Т.В. Кветная, О.А. Болховитина, Н.М. Позднякова // Молекулярная медицина. - 2012. - № 6. - С. 60-63.

5. Проццаев К.И. Основные гериатрические синдромы: (учебное пособие) / К. И. Проццаев, А.Н. Ильницкий, Н. И. Жернакова. - Белгород: Белгор. обл. тип., 2012. - 228 с. - ISBN 975-5-86295-257-5.

6. Поройков В. В. Компьютерное предсказание биологической активности химических веществ: виртуальная хемогеномика / В.В. Поройков, Д.А. Филимонов, Т.А. Глоризова, А.А. Лагунин, Д.С. Дружиловский, А.В. Степанчикова // Вавиловский журнал генетики и селекции. - 2009. - Т. 13, № 1. - С. 137-143.

7. Филимонов Д.А. Прогноз спектра биологической активности органических соединений / Д.А. Филимонов, В.В. Поройков // Рос. хим. журн. – 2006. – Т. 50, № 2. – С. 66-75.

8. Poroikov V.V. Robustness of biological activity spectra predicting by computer program pass for noncongeneric sets of chemical compounds / V.V. Poroikov, D.A. Filimonov, Y.V. Borodina, A.A. Lagunin, A. Kos // Journal of Chemical Information and Computer Sciences. - 2000. - Vol. 40. № 6. - P. 1349-1355.

9. Poroikov V.V. Pass biological activity spectrum predictions in the enhanced open nci database browser / V.V. Poroikov, D.A. Filimonov, T.A. Glorizova, A.A. Lagunin, Y.V. Borodina, A.V. Stepanchikova, W.D. Ihlenfeldt, M.C. Nicklaus// Journal of Chemical Information and Computer Sciences. - 2003. - Vol. 43. № 1. - P. 228-236.

References.

1. Bessarabov V.I., Zderko N.P. *Gerontologija*, 2013, Vol. 1, no. 1, P. 51-59.
2. Bessarabov V.I., Palchevskaja T.A., Kuryshko G.G., Kuzmina G.I., Tarasenko A.V. *Gerontologija*, 2014, Vol. 2, no. 3, P. 338-344.
3. Paltsev M.A., Kvetnoy I.M., Ilnitski A.N., Prashchayeu K.I., Kvetnaya T.V., Sovenko G.N., Bessarabov V.I. *Molekuljarnaja medicina*, 2013, no. 2, pp. 3-12.
4. Prashchayeu K.I., Ilnitski A.N., Bessarabov V.I., Pavlova T.V., Kvetnaya T.V., Bolhovitina O.A., Pozdnyakova N.M. *Molekuljarnaja medicina*, 2012, no. 6, pp. 60-63.
5. Prashchayeu K.I., Ilnitski A.N., Zernakova N.I. *Osnovnye geriatricheskie sindromy: (uchebnoe posobie)* [The main geriatric syndromes (Tutorial)]. Belgorod, 2012, 228 p. ISBN 975-5-86295-257-5.

6. Porojkov V.V., Filimonov D.A., Glorizova T.A., Lagunin A.A., Druzhilovskij D.S., Vavilovskij zhurnal genetiki i selekcii. 2009, Vol. 13, no. 1, pp. 137-143.
7. Filimonov D.A., Porojkov V.V. *Ros. xim. zhurn.* 2006, Vol.50, no. 2, pp. 66-75.
8. Poroikov V.V., Filimonov D.A., Borodina Y.V., Lagunin A.A., Kos A. *Journal of Chemical Information and Computer Sciences.* 2000, Vol. 40, no. 6, pp. 1349-1355.
9. Poroikov V.V., Filimonov D.A., Glorizova T.A., Lagunin A.A., Borodina Y.V., Stepanchikova A.V., Ihlenfeldt W.D., Nicklaus M.S. *Journal of Chemical Information and Computer Sciences.* 2003, Vol. 43, no. 1, pp. 228-236.