

## ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ НАУКИ

УДК 613.98:615.03

### КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ ПРОГНОЗ ТОКСИКОЛОГИЧЕСКИХ ЭФФЕКТОВ АКТИВНЫХ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИХ ИНГРЕДИЕНТОВ МОДЕЛЬНОГО ГЕРИАТРИЧЕСКОГО ПРЕПАРАТА ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ КАТАРАКТЫ НА РАННИХ СТАДИЯХ

Бессарабов В.И., Пальчевская Т.А., Курышко Г.Г., Строкань А.П., Зубко В.А.

Киевский национальный университет технологий и дизайна, кафедра промышленной фармации, г. Киев, Украина, e-mail: e-mail: drvib500@gmail.com

---

В статье рассматриваются результаты изучения эндотоксичности активных фармацевтических ингредиентов (АФИ) модельного гериатрического препарата для лечения катаракты на ранних стадиях. Исследование проводилось методом *in silico* с помощью виртуального скрининга в сервисе прогнозирования спектра активности веществ (Prediction of Activity Spectra for Substances (PASS)). Показано, что АФИ аденозин и N-ацетилкарнозин, которые потенциально составляют основу модельного гериатрического препарата в лекарственной форме глазных капель для лечения катаракты на ранних стадиях, являются низкотоксичными по результатам QSAR анализа токсикологического воздействия химических веществ на модельные организмы (крысы) при четырёх типах введения (перорально, внутривенно, внутривентально, подкожно). Сделан вывод, что АФИ проектируемого лекарственного препарата отвечают специфическим требованиям к гериатрическим лекарственным средствам с позиции низкой эндотоксичности.

---

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

### QUANTITATIVE PREDICTION TOXICOLOGICAL EFFECTS OF ACTIVE PHARMACEUTICAL INGREDIENTS OF THE MODEL GERIATRIC DRUG FOR TREATMENT OF EARLY CATARACT

Bessarabov V.I., Palchevskaja T.A., Kuryshko G.G., Strokan A.P., Zubko V.A.

Kyiv National University of Technologies and Design, Industrial Pharmacy Department, Kyiv, Ukraine, e-mail: drvib500@gmail.com

---

The article discusses the results of the study endotoxicity active pharmaceutical ingredients (API) of model geriatric drug for the treatment of cataract in the early stages. The study was conducted by using *in silico* virtual screening when predicting the spectrum of activity of substances (Prediction of Activity Spectra for Substances (PASS)). It is shown that the API adenosine and N-acetylcarnosine that could potentially form the basis of a model of geriatric drug in dosage form of eye drops for the treatment of

**cataract in the early stages, are of low toxicity by the results of QSAR analysis of the toxicological effects of chemicals on model organisms (rat) for the four types of administration (orally, intravenously, intraperitoneally, subcutaneously). It was concluded that a drug designed APIs meet the specific requirements geriatric drugs from a position of low endotoxicity.**

---

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

Поражение глаз инфекционной и неинфекционной природы относятся к числу наиболее распространенных заболеваний, а заболеваемость возрастной катарактой сегодня является одной из главных причин слепоты [8].

Рост количества глазных заболеваний определяется многими факторами, в том числе неблагоприятной экологической обстановкой, техногенными воздействиями, нагрузкой на орган зрения [7]. Полиэтиологичность помутнения хрусталика является общепризнанным фактом, при этом существенно, что подавляющее количество случаев заболевания катарактой приходится на возрастную, механизмы развития которой изучены недостаточно [8].

Сегодня начальные стадии возрастной катаракты выявляются достаточно хорошо и позволяют использовать консервативное медикаментозное лечение, однако усилия, направленные на повышение эффективности лечения заболевания не снизили актуальность проблемы.

Основным методом восстановления зрения при катаракте является микрохирургия глаза, в области которой достигнуты большие успехи. Однако, несмотря на определенные преимущества этого метода, он остается опасным, поскольку его применение связано с заметным количеством послеоперационных осложнений. Кроме того, высокая стоимость операции и возможные ограничения обосновывают и стимулируют развитие терапевтических методов лечения катаракты [7].

Поэтому одной из актуальных проблем современной биogerонтологии является создание эффективных лекарственных средств, которые обладают иммуномодулирующим и биорегулирующей эффектами, способствуют сохранению и восстановлению основных физиологических функций органа зрения [10].

Изучение плейотропных эффектов активных фармацевтических ингредиентов (АФИ), нацеленных на решение этой задачи, и создание на их основе моделей новых высокоэффективных гериатрических лекарственных препаратов непосредственно

связано с проблемой снижения уровня побочных эффектов и токсичности конечной композиции [1-5].

**Целью нашего исследования** является изучение эндотоксичности АФИ модельного гериатрического препарата для лечения катаракты на ранних стадиях.

#### **Материал и методы исследования.**

Предварительно определенная лекарственная форма: глазные капли. АФИ, которые потенциально составляют основу модельного гериатрического препарата для лечения катаракты на ранних стадиях и токсикологические характеристики которых изучены: аденозин и N-ацетилкарнозин.

Исследование проводилось методом *in silico* 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)) [6, 9, 11, 12].

#### **Результаты исследования и их обсуждение.**

Прогнозирование острой эндотоксичности LD<sub>50</sub> АФИ методом *in silico* проводилось по результатам QSAR анализа токсикологического воздействия химических веществ на модельные организмы (крысы) при четырёх типах введения (перорально, внутривенно, внутрибрюшинно, подкожно). Обучающие комплекты созданы на основе данных из SYMYX MDL базы данных токсичности. Они включают в себя информацию о более чем 10000 химических структур с данными об их острой токсичности для крыс, представленных в виде LD<sub>50</sub> (log 10 (ммоль/кг)) [12].

Результаты исследования для аденозина представлены в таблицах 1 и 2, для N-ацетилкарнозина - в таблицах 3, 4.

Фактически, полученные *in silico* данные показывают, что аденозин при всех типах введения можно отнести к классу токсичности не выше 5-го, а N-ацетилкарнозин – к нетоксичным соединениям в соответствии с требованиями Организации Экономического Сотрудничества и Развития (ОЭСР/ОЕСД). Такой результат хорошо согласуется с литературными данными изучения воздействия этих АФИ на организм животных в экспериментах *in vivo*.

Таблица 1

Острая эндотоксичность аденозина для крыс при четырёх типах введения

<b>Rat IP LD<sub>50</sub></b> <b>log<sub>10</sub> (mmol/kg)</b>	<b>Rat IV LD<sub>50</sub></b> <b>log<sub>10</sub> (mmol/kg)</b>	<b>Rat Oral LD<sub>50</sub></b> <b>log<sub>10</sub> (mmol/kg)</b>	<b>Rat SC LD<sub>50</sub></b> <b>log<sub>10</sub> (mmol/kg)</b>
0,487 in AD	0,752 in AD	1,023 in AD	0,702 in AD
<b>Rat IP LD<sub>50</sub> (mg/kg)</b>	<b>Rat IV LD<sub>50</sub> (mg/kg)</b>	<b>Rat Oral LD<sub>50</sub></b> <b>(mg/kg)</b>	<b>Rat SC LD<sub>50</sub></b> <b>(mg/kg)</b>
819,900 in AD	1510,000 in AD	2816,000 in AD	1346,000 in AD

Таблица 2

Класс токсичности, классификация аденозина в соответствии с требованиями  
 Организации Экономического Сотрудничества и Развития (ОЭСР/OECD).

<b>Rat IP LD<sub>50</sub></b> <b>Classification</b>	<b>Rat IV LD<sub>50</sub></b> <b>Classification</b>	<b>Rat Oral LD<sub>50</sub></b> <b>Classification</b>	<b>Rat SC LD<sub>50</sub></b> <b>Classification</b>
Class 5 in AD	Non Toxic in AD	Class 5 in AD	Class 5 in AD

\*IP-- внутрибрюшинный путь введения;  
 IV - внутривенный путь введения;  
 Oral - оральный путь введения;  
 SC - подкожный путь введения;  
 in AD - соединение попадает в область применения моделей.

Таблица 3

Острая эндотоксичность N-ацетилкарнозина для крыс при четырёх типах введения

<b>Rat IP LD<sub>50</sub></b> <b>log10 (mmol/kg)</b>	<b>Rat IV LD<sub>50</sub></b> <b>log10 (mmol/kg)</b>	<b>Rat Oral LD<sub>50</sub></b> <b>log10 (mmol/kg)</b>	<b>Rat SC LD<sub>50</sub></b> <b>log10 (mmol/kg)</b>
0,869 in AD	0,424 in AD	1,305 in AD	0,993 in AD
<b>Rat IP LD<sub>50</sub> (mg/kg)</b>	<b>Rat IV LD<sub>50</sub> (mg/kg)</b>	<b>Rat Oral LD<sub>50</sub></b> <b>(mg/kg)</b>	<b>Rat SC LD<sub>50</sub></b> <b>(mg/kg)</b>
1986,000 in AD	712,600 in AD	5415,000 in AD	2640,000 in AD

Таблица 4

Класс токсичности, классификация N-ацетилкарнозина в соответствии  
 с требованиями ОЭСР/OECD.

<b>Rat IP LD<sub>50</sub></b> <b>Classification</b>	<b>Rat IV LD<sub>50</sub></b> <b>Classification</b>	<b>Rat Oral LD<sub>50</sub></b> <b>Classification</b>	<b>Rat SC LD<sub>50</sub></b> <b>Classification</b>
Non Toxic in AD	Non Toxic in AD	Non Toxic in AD	Non Toxic in AD

Таким образом, полученные результаты расчета эндотоксичности позволяют полагать, что изученные АФИ модельного гериатрического препарата являются низкотоксичными.

#### **Вывод.**

Активные фармацевтические ингредиенты аденозин и N-ацетилкарнозин, которые потенциально составляют основу модельного гериатрического препарата в лекарственной форме глазных капель для лечения катаракты на ранних стадиях,

являются низкотоксичными по результатам QSAR анализа токсикологического воздействия химических веществ на модельные организмы (крысы) при четырёх типах введения (перорально, внутривенно, внутривнутрибрюшинно, подкожно). Таким образом, АФИ проектируемого лекарственного препарата отвечают специфическим требованиям к гериатрическим лекарственным средствам с позиции низкой эндотоксичности.

#### 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. Прощаев К.И. Основные гериатрические синдромы: (учебное пособие) / К. И. Прощаев, 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. Глориозова, А.А. Лагунин, Д.С. Дружиловский, А.В. Степанчикова // Вавиловский журнал генетики и селекции. - 2009. - Т. 13, № 1. - С. 137-143.
7. Корсакова Н.В. Современные аспекты патогенеза возрастной катаракты человека (обзор литературы) / Н.В. Корсакова, Н.П. Паштаев, В.Е. Сергеева, Н.А. Поздеева // Офтальмохирургия. - 2012. - № 2. - С. 82–85.
8. Мальцев Э.В., Павлюченко К.П. Биологические особенности и заболевания хрусталика.– Одесса: Астропринт, 2002. – 448 с.

9. Филимонов Д.А. Прогноз спектра биологической активности органических соединений / Д.А. Филимонов, В.В. Пороиков // Рос. хим. журн. – 2006. – Т. 50, № 2. – С. 66-75.
10. Хавинсон В.Х., Анисимов В.Н. Пептидные биорегуляторы и старение.— СПб.: Наука, // 2003. — 223 с.
11. 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.
12. 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. Poroikov 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. Korsakova N.V., Pashtaev N.P., Sergeeva V.E., Pozdeeva N.A., *Oftalmohirurgija*, 2012, no. 2, pp. 82–85.
8. Malcev Je.V., Pavljuchenko K.P. *Biologicheskie osobennosti i zabojevanija hrustalika* [Biological features and the disease of the crystalline lens]. Odessa, Astroprint, 2002, 448 p.
9. Filimonov D.A., Poroikov V.V. *Ros. xim. zhurn.* 2006, Vol.50, no. 2, pp. 66-75.

10. Havinson V.H., Anisimov V.N. Peptidnye bioreguljatory i starenie [Peptide bioregulators and aging]. SPb., Nauka, 2003, 223 p.
11. 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.
12. 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.