

На вопрос о готовности применить гемостатическое средства в виде мази 74% анкетированных ответили утвердительно. Респонденты, ответившие отрицательно, считают, что мазь будет доставлять дискомфорт при ношении одежды и будет неэффективна.

Выводы:

1. Можно сделать вывод, что в виду необходимости использования средств для остановки кровотечений и недостаточного ассортимента таких средств, создание новых лекарственных форм является актуальной задачей. В результате проведенного анкетирования посетителей аптек можно сделать вывод, что средство для остановки кровотечений должно было обладать следующими потребительскими свойствами: эффективно останавливать кровотечение, предотвращать дальнейшее инфицирование и травматизацию раны, быть безопасным и удобным при использовании.

2. Респонденты высказали мнение, что на данный момент на рынке не хватает гемостатических средств, в виде мягких лекарственных форм, а также они высказали свою готовность использовать такой лекарственный препарат.

3. При выполнении экспериментальной работы нами были использованы, полученные при анкетировании данные, а именно разрабатывались лекарственные формы, в основе которых лежал комплекс лекарственных веществ, обладающих гемостатическим, ранозаживляющим, противоанемическим действием.

Список литературы:

1. Брискин Б. С., Вовк Е. И. Кровотечения //Русский медицинский журнал. – 2001. – Т. 9. – №. 20. – С. 11.

2. Чижиков Г. М. // Сравнительная экспериментальная оценка аппликационных кровоостанавливающих материалов на основе карбоксиметилцеллюлозы. – 2011. [Электронный ресурс]. URL:<http://medical-diss.com/medicina/> (дата обращения 09.03.2019).

3. Шрайнер И.В. Современные гемостатические материалы в хирургии. Стенограмма лекции «XXV Всероссийская Образовательная Интернет Сессия для врачей». Москва, 2011.

УДК 61:615.06

Федулова К.Д., Изможерова Н.В.

**МОЛЕКУЛЯРНЫЙ ДОКИНГ И ВИРТУАЛЬНЫЙ СКРИНИНГ
ФАРМАКОКИНЕТИЧЕСКИХ ПАРАМЕТРОВ ПРОТИВОВИРУСНОГО
ПРЕПАРАТА РИАМИЛОВИР**

Кафедра фармакологии и клинической фармакологии
Уральский государственный медицинский университет
Екатеринбург, Российская Федерация

Fedulova K.D., Izmozherova N.V.

MOLECULAR DOCKING AND VIRTUAL SCREENING OF PHARMACOKINETIC PARAMETERS OF THE ANTIVIRAL DRUG RIAMILOVIR

Department of pharmacology and clinical pharmacology
Ural state medical university
Yekaterinburg, Russian Federation

E-mail: Fedulova.k.d@gmail.com

Аннотация. В статье рассмотрены возможности использования *in silico* технологий для определения возможности взаимодействия лекарственной молекулы с таргетным белком, в данном случае риамиловира с белком Hsp90. А также возможности виртуального скрининга фармакокинетических параметров, таких как ингибирование CYP450, ROCT, hERG и прочие.

Annotation. The article deals opportunities of *in silico* technologies for modeling interaction between drug molecule of riamilovir and target protein Hsp90. Another possibility of *in silico* technology is to predict pharmacokinetic parameters such as CYP450, ROCT, hERG inhibition and others.

Ключевые слова: риамиловир, Hsp90, фармакокинетика, виртуальный скрининг, молекулярный докинг.

Key words: riamilovir, Hsp90, pharmacokinetics, virtual screening, molecular docking.

Введение

Препарат Риамиловир («Триазавирин»[®]) прошел все этапы доклинических исследований, в которых были получены данные о малотоксичности данного препарата. Однако отсутствуют данные о влиянии на систему цитохрома P450, hERG (гена, кодирующего калиевые каналы миокарда) [1]. В настоящее время данный препарат используется для терапии гриппа типа А и В, так же имеются теоретические данные о возможном противовирусном действии в отношении РНК-содержащего вируса гепатита С (ВГС). Вирус активно взаимодействует с белками инфицированного человека, в том числе с белком Hsp90 (heat shock protein 90, белок теплового шока 90), при его ингибировании уменьшается репликация ВГС [3]. Соответственно белок Hsp90 может быть новой мишенью для лекарственной терапии ВГС. Риамиловир является аналогом пуриновых оснований и может взаимодействовать с пуриновым сайтом белка Hsp90, выступая в качестве антиметаболита [2].

Для обеспечения максимального профиля безопасности лекарственного препарата вне зависимости от длительности курса лечения, необходимо как можно большее количество данных о фармакокинетических и фармакодинамических параметрах. А также подтверждения теоретической

возможности противовирусной активности риамиловира в отношении вируса гепатита С.

Такую всестороннюю оценку позволяет дать интеграция данных полученных в процессе исследований *in silico*, *in vitro* и *in vivo*. Результаты исследований *in silico* могут предоставлять возможность одномоментного моделирования большого количества фармакокинетических и фармакодинамических параметров, так называемый ADMET профиль (А - абсорбция, D – распределение, М – метаболизм, Е - экскреция, Т – токсичность). Кроме того, полученные данные позволяют значительно улучшить дизайн следующих этапов исследований *in vitro* и *in vivo*.

Поиск лекарственной мишени является ещё одним направлением, которое можно реализовать при помощи технологии *in silico*. Молекулярный докинг позволяет на основе структуры провести скрининг возможного взаимодействия молекулы лекарственного препарата с таргетным белком.

Цель исследования - провести *in silico* исследование фармакокинетических и фармакодинамических свойств лекарственного препарата Риамиловир.

Материалы и методы исследования

Для молекулярного докинга использовалась открытая веб-платформа AutoDock Tools 1.5.6, рентгеноструктурная кристаллография белка HSP90 α N-цепь в комплексе с лигандом FJ5 в формате PDB. Структура риамиловира в формате SDF была взята из открытой базы данных PubChem, PubChem CID: 3113817, и затем была конвертирована из формата SDF в формат PDB при помощи Open Babel 2.4.1.

Перед проведением таргетированного докинга была проведена необходимая подготовка молекулы N-цепи белка HSP90 α и риамиловира: были удалены молекулы воды, неполярные ионы водорода, неподеленные пары электронов и нестандартные аминокислотные остатки; заряды Гаштейгера и водороды были добавлены. В N-цепи белка HSP90 α был так же определен активный центр.

Для оценки ADMET профиля использовался открытый веб-сервис admetSAR 2.0 и структура Риамиловира в формате SMILE из базы данных Pubchem.

Результаты исследования и их обсуждение

В результате проведения молекулярного докинга риамиловира с N-цепью белка HSP90 α была получена лучшая конформация, которая демонстрировала, что участок связывания формируют аминокислотные остатки: GLN23, ILE26, ILE104, LEU103, GLY108, PHE138, TYR139, TRP162, PHE170, включая водородную связь с GLN23 и ван дер Ваальсовы связи со всеми близлежащими аминокислотными остатками. Катионные π -связи, π -связи, T-образные взаимодействия не были обнаружены. 3D модель взаимодействия представлена на рисунке 1.

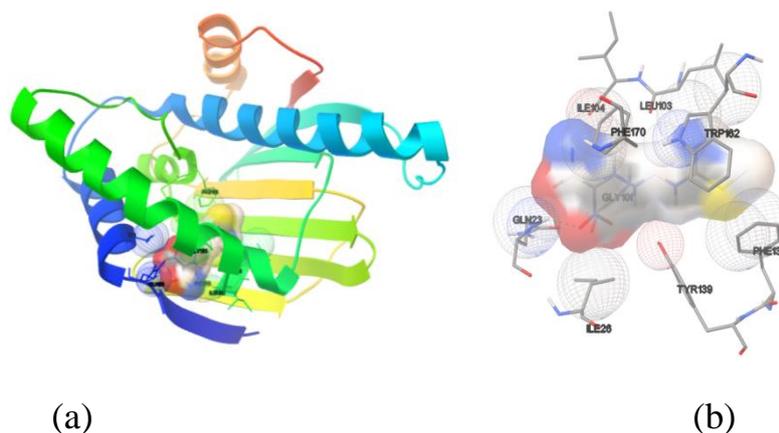


Рис. 1. (а) 3D модель: риамилловир в активном центре N-цепи белка HSP90α. (б) Риамилловир и аминокислотные остатки: Н-связь с GLN23 и ван дер Ваальсовы связи с GLN23, ILE26, ILE104, LEU103, GLY108, PHE138, TYR139, TRP162, PHE170

В ADMET профиле были получены данные: препарат проникает через гематоэнцефалический барьер, абсорбируется в кишечнике, тест Caco2 проницаемости отрицательный, не является субстратом и ингибитором Р-гликопротеина и системы цитохрома CYP450, не является ингибитором почечного органического катионного транспортера и hERG, тест Эймса положительный, препарат не канцерогенен, среднесмертельная зона LD₅₀ 565,9 мг/кг, присвоена III категория токсичности (по US EPA) классификация по степени токсичности.

Выводы:

1. Компьютерное моделирование подтвердили теоретическую возможность взаимодействия Риамилловира с белком Hsp90, таким образом необходимо дальнейшие исследования *in vitro* и *in vivo* для определения ингибирующей активности препарата в отношении вируса гепатита С.

2. ADMET профиль подтверждает полученные ранее данные о малотоксичности препарата.

3. Возможное отсутствие взаимодействия с системой цитохрома P450 и hERG позволяет прогнозировать более высокий профиль безопасности при длительном приеме препарата.

Список литературы:

1. Триазавирин – противовирусный препарат нового поколения / Под.ред. О.Н.Чупахина. – Екатеринбург, 2016. – 254 с.

2. Киселев О.И. Адаптация молекул к лекарственным мишеням: новая фармацевтическая платформа для разработки противовирусных и противораковых препаратов / О.И. Киселев // Вести медицины. – 2015. - 3 (801). – С. 2-3.

3. Nakagawa S. Hsp90 inhibitors suppress HCV replication in replicon cells and humanized liver mice. / S. Nakagawa, T. Umehara // Biochemical and biophysical research communications. - 2007. - 353(4). – С. 882-888.

УДК 61:503.54