

УДК 615.31:544.163.3'165

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕЗУЛЬТАТЫ ПРОГНОЗИРОВАНИЯ НОВЫХ ОБЛАСТЕЙ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ ИЗВЕСТНЫХ ЛЕКАРСТВ**Вотинцев Н.П.***ГОУ ВПО «Пятигорская государственная фармацевтическая академия»,
Пятигорск, e-mail: pgfa2007@yandex.ru*

В Федеральной службе по интеллектуальной собственности, патентам и товарным знакам осуществлена государственная регистрация оригинального алгоритма и базы данных «Drug», позволяющих прогнозировать новые виды действия известных лекарственных средств. Программа основана на сравнении набора квантово-химических и геометрических дескрипторов молекул методами многомерной статистики. Результаты работы алгоритма получили практическое подтверждение для четырех препаратов.

Ключевые слова: прогнозирование биологической активности, молекулярное моделирование, непептидные ингибиторы тромбоцитарного гликопротеина IIb/IIIa

PRACTICAL RESULTS OF PREDICTION NEW USES OF KNOWN MEDICINES**Votintsev N.P.***Pyatigorsk state pharmaceutical academy, Pyatigorsk, e-mail: pspa2007@yandex.ru*

In Federal Agency of intellectual property, patents and trademarks the state registration of original algorithm and database «Drug» is carried out, allowing to prognosis a new kinds of action of known medical products. The program is based on comparison of a set of quantum-chemical and geometrical descriptors of molecules by methods of multidimensional statistics. Results of work of algorithm have received practical acknowledgement for four drugs.

Keywords: forecasting of biological activity, molecular modeling, nonpeptide inhibitors of thrombocytes glycoprotein IIb/IIIa

Основой любой научной деятельности является сбор данных, их систематизация и анализ. Одним из лучших средств работы с информацией служат реляционные базы данных (БД) [1].

На данный момент не существует актуальных, легко расширяемых и свободно распространяемых БД биологически активных веществ, позволяющих проводить статистические исследования в целом и поиск взаимосвязей «структура-активность» в частности, а также являющихся удобным инструментом для накопления знаний. Для решения этих задач нами была создана база данных биологически активных веществ (БАВ) – «DRUG».

Текущий этап эволюции разработки программного обеспечения (ПО) характеризуется активным смещением в сторону интернет, поэтому БД «DRUG» изначально разрабатывалась как web-приложение. Такой подход позволил централизованно хранить и обрабатывать большие объемы данных независимо от вычислительных способностей клиента, сделал приложение межплатформенным и не требующим установки дополнительного ПО.

В качестве СУБД (система управления базами данных) была выбрана MySQL. Для создания html-страниц пользовательского интерфейса использован язык «php». Расчет необходимых дескрипторов осуществлялся при помощи открытых библиотек RDKit [2] и checkmol/matchmol [3] или на

основе собственных алгоритмов. Конвертирование файлов из различных химических форматов выполняется через библиотеку Open Babel [4].

Химическая структура веществ хранится в виде линейных кодов SMILES и InChI (включая ключ InChIKey). При добавлении нового БАВ в БД можно ввести его химическую структуру через редактор (используется JME Molecular Editor [5]) или загрузить файл в одном из следующих форматов: smi, mol или hin. Для нового вещества рассчитывается молекулярный «отпечаток пальцев»: набор фрагментарных дескрипторов. Это позволяет уменьшить время поиска, удалив из предварительной выборки на основе SQL-запроса не подходящие по параметрам соединения, а затем уже выполнить сравнение «атом-с-атомом». На данный момент БД использует целочисленные, а не бинарные «отпечатки» (их реализация требует достаточных затрат времени, а заметный прирост производительности появляется в базах объемом более 100000 соединений, что не актуально для БАВ). При просмотре вещества БД «DRUG» отображает: название на английском и русском языках, ИЮПАК наименование, брутто формулу и молекулярную массу (вычисляются автоматически), торговые наименования, гиперссылки на другие регистры и базы знаний (CAS, PubChem, DrugBank, PharmGKB и Википедия), АТС-классификацию, описание, показания, механизм действия, применяемые

лекарственные формы, виды проявляемой активности, мишени, ссылки на литературу, прикрепленные файлы и дополнительные примечания.

Основным преимуществом баз данных является возможность сложных выборок за очень короткие промежутки времени (несколько минут). В текущей версии БД «DRUG» можно осуществлять несколько видов поиска: по названию (на английском или русском языке, причем запрос на англий-

ском языке автоматически транслитерируется, и будут предлагаться варианты на обоих языках), расширенный поиск – представляет собой возможность составления запроса путем комбинирования следующих параметров: функциональной группы, вида активности и произвольно изображенного фрагмента. На рисунке показан снимок экрана результатов поиска по базе веществ соответствующих запросу: «содержат ядро пиримидина и обладают противомаларийной активностью».

The screenshot shows the DRUG database search interface. At the top, there is a search bar with the text "Введите название вещества" and a "расширенный поиск" button. Below the search bar, there are several search parameters:

- Графический фрагмент молекулы:** A box containing a benzene ring structure.
- Функциональные группы:** A list box containing "aromatic compound", "heterocycle", "alkene", "alkyne", "enamine", "enol ether", and "enol".
- Виды активности:** A list box containing "Antihypocalcemic Agents", "Antihypoparathyroid Agents", "Antilipemic Agents", "Antimalarial Agents", "Antimalarials" (highlighted), "Antimanic Agents", and "Antimetabolites".

Below the search parameters is a "Найти" button. The results section is titled "Результаты поиска (5)". It shows two results:

- Pyrimethamine:** A chemical structure of pyrimethamine is shown. To its right, a table provides the formula $C_{12}H_{13}ClN_4$ and the molar mass "248.711 г/моль".
- Trimethoprim:** The name "Trimethoprim" is listed below the pyrimethamine result.

Результаты поиска веществ содержащих пиримидин и обладающие противомаларийной активностью

На данный момент БД «DRUG» содержит информацию о 4609 БАВ (из них 1366 – одобренные к применению лекарственные препараты, 3243 – экспериментальные), 551 вид активностей и 2474 биологические мишени.

Первичное заполнение БД «DRUG» осуществлялось из открытых, преимущественно англоязычных, источников: PubChem, DrugBank и др.

Ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (эналаприл, лизиноприл) одни из основных лекарственных средств назначаемых для лечения больных с гипер-

тонической болезнью в развитых странах мира. Известно, что при повышении уровня артериального давления, риск увеличения тромбообразования в сосудистом русле существенно выше, по сравнению с нормальными величинами артериального давления. Гипертоническая болезнь чаще всего развивается в течение длительного времени, и существенное повышение артериальное давление встречается у больных после 50 лет. Свертываемость крови с возрастом, как правило, увеличивается.

Представляло интерес выявить влияние лекарственных средств из группы

ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента на показатели свертывающей системы крови в экспериментальных условиях.

Экспериментальные исследования проводились на бодрствующих животных (белые крысы) с использованием коагулографа Н-334. Кровь у животных забирали из вен языка (две – три капли). Полученные результаты оценивались относительно кон-

троля и препаратов сравнения с использованием современных методов статистики.

Выявлены достоверные изменения свертываемости крови при назначении белым крысам ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента. Показатели свертывающей системы крови понижались на 15–46% от исходного уровня. Достоверные изменения регистрировали после введения эналаприла и лизиноприла (таблица).

Влияние эналаприла и лизиноприла на показатели свертывающей системы крови у животных ($M \pm m$, секунды)

Показатели	Контрольные опыты	Эналаприл	Лизиноприл
Продолжительность свертывания крови	168 ± 2,4	228 ± 7,1*	193 ± 3,9*
%	100%	136%	115%
Начало свертывания крови	122 ± 2,3	143 ± 2,6*	142 ± 3,1*
%	100%	117%	116%
Конец свертывания крови	189 ± 4,5	275 ± 6,7*	270 ± 5,2*
%	100%	146%	143%
Начало ретракции и фибринолиза	558 ± 7,8	768 ± 11,6*	815 ± 14,2*
%	100%	138%	146%

Примечание. * – $P < 0,05$ по сравнению с контрольными опытами.

Полученные результаты исследования позволяют рекомендовать изученные лекарственные средства для дальнейшего исследования в клинической практике с целью расширения спектра положительных эффектов применяемых препаратов из группы ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента.

Список литературы

1. Дейт К. Дж. Введение в системы баз данных. – 8-е изд. – М.: Вильямс, 2006. – 1328 с. (дата обращения: 08.02.2011).
2. <http://rdkit.sourceforge.net/> (дата обращения: 08.02.2011).
3. <http://merian.pch.univie.ac.at/~nhaider/cheminf/cmmm.html> (дата обращения: 08.02.2011).
4. <http://openbabel.org/> (дата обращения: 08.02.2011).
5. <http://www.molinspiration.com/jme/> (дата обращения: 08.02.2011).