

УД-7

ИСПОЛЬЗОВАНИЕ КОМПЬЮТЕРНЫХ ТЕХНОЛОГИЙ НА ДОКЛИНИЧЕСКОМ ЭТАПЕ ИЗУЧЕНИЯ ГЕПАТОТОКСИЧНОСТИ ПРОТИВОВИРУСНОГО ПРЕПАРАТА РИАМИЛОВИР**К. Д. Федуллова¹, Н. В. Изможерова¹, Р. Б. Бердников¹**¹ФГБОУ ВО УГМУ Минздрава России, 620028, Россия, г. Екатеринбург, ул. Репина, 3
E-mail: fedulova.k.d@gmail.com

Интеграция экспериментальных данных и данных, полученных при помощи компьютерных технологий, позволяет произвести всестороннюю оценку фармакокинетических и фармакодинамических параметров

При помощи компьютерных технологий возможно моделирование механизма действия (молекулярный докинг) и прогнозирование фармакокинетических параметров (ADMET-профиль), исходя из физико-химических свойств малой лекарственной молекулы. Экспериментальная модель (*in vitro*, *in vivo*) позволяет оценить воздействие лекарственного препарата на биологическую модель.

Примером интеграции компьютерных технологий и экспериментального исследования является комплексный подход в изучении токсичности противовирусного препарата риамиловир. Экспериментальная часть длилась 8 недель и проводилась с целью моделирования хронической токсичности риамиловира на нелинейных морских свинках (n=20). Животные были разделены на 4 группы: контрольную, которая не получала лекарственный препарат, и экспериментальные, получавшие риамиловир в перерасчете на эквивалентную дозу человека (ЭДЧ) 10 мг/кг, 20 мг/кг, 30 мг/кг. В образцах гистологии печени экспериментальных групп был выявлен макровакуольный стеатоз, в результатах биохимических исследований группы с ЭДЧ=20 мг/кг было выявлено снижение холестерина.

Для интерпретации полученных данных использовались данные молекулярного докинга. Было установлено, что риамиловир является потенциальным ингибитором белка HSP90 α [1], который в свою очередь участвует в липидном обмене [2]. В результате составления ADMET-профиля было выявлено, что субклеточное расположение риамиловира – внутри митохондрии. Согласно данным литературы, при ингибировании белка HSP90 α происходит снижение уровня холестерина, а также нарушение митохондриальной архитектуры с соответствующим нарастанием количества активных форм кислорода [3]. Оксидативный стресс является одним из патогенетических механизмов развития макровакуольного стеатоза [4].

Таким образом, различные виды исследований дополняют друг друга и позволяют, опираясь на физико-химические свойства лекарственных молекул, интерпретировать данные экспериментальных исследований.

Библиографический список

1. Fedulova K. D. Computer modeling of interaction between the antiviral drug riamilovir and HSP90 / K. D. Fedulova, A. V. Ivanova, N. V. Izmozherova // AIP Conference Proceedings – 2019. – Vol. 2063.
2. Hsp90 blockers inhibit adipocyte differentiation and fat mass accumulation / S. Desarzens, W. H. Liao, C. Mammi [et al.] // PLoS One. – 2014. – Vol. 9(4).
3. Repercussion of Mitochondria Deformity Induced by Anti-Hsp90 Drug 17AAG in Human Tumor cells / C. Vishal, J. U. Kumar, G. Srinivas [et al.] // Drug Target Insights. – 2011. – Vol. 5. – P. 11-32.
4. Drug-induced toxicity on mitochondria and lipid metabolism: Mechanistic diversity and deleterious consequences for the liver / K. Begriche, J. Massart, M. A. Robin [et al.] // Journal of Hepatology. – 2011 - Vol. 54. – P. 773-394.