

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»<sup>®</sup>) 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 $\alpha$  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 $\alpha$  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 $\alpha$  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 $\alpha$  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  $\pi$ -связи,  $\pi$ -связи, Т-образные взаимодействия не были обнаружены. 3D модель взаимодействия представлена на рисунке 1.

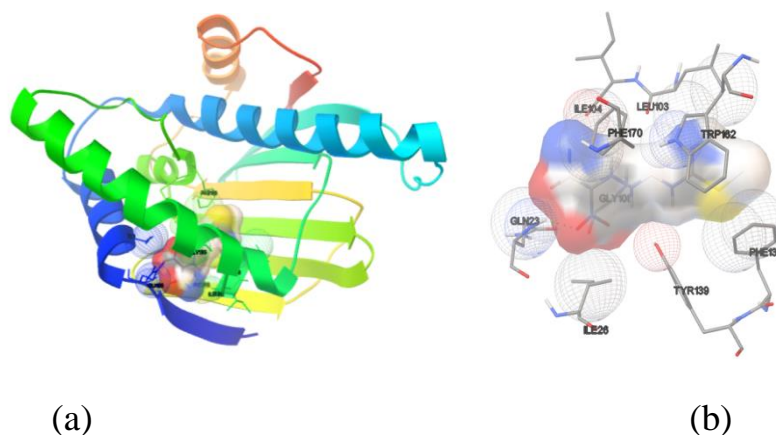


Рис. 1. (а) 3D модель: риамиловир в активном центре N-цепи белка HSP90α. (б) Риамиловир и аминокислотные остатки: Н-связь с GLN23 и ван дер Ваальсовы связи с GLN23, ILE26, ILE104, LEU103, GLY108, PHE138, TYR139, TRP162, PHE170

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 LD<sub>50</sub> 565,9 мг/кг, присвоена III категория токсичности (по US EPA) классификация по степени токсичности.

#### **Выводы:**

1. Компьютерное моделирование подтвердили теоретическую возможность взаимодействия Риамиловира 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