

ИЗУЧЕНИЕ ОСТРОЙ ТОКСИЧНОСТИ ДВУХ ПРОТИВОАРИТМИЧЕСКИ-АКТИВНЫХ ПРОИЗВОДНЫХ ДЕКАГИДРОХИНОЛИНА *IN SILICO*

*Гончарук В.В., Бубен А.Л., Вдовиченко В.П., Станкевич П.Б.,
Коршак Т.А., Козловский В.И.*

Гродненский государственный медицинский университет, Гродно

В клинической практике выбор лекарственной терапии нарушений ритма часто диктуется не столько ожидаемой эффективностью, сколько профилем токсичности. У противоаритмических лекарственных средств особенно узок диапазон между эффективной и токсичной дозировками, что резко ограничивает применение антиаритмиков [6]. В этой связи особенно актуальна проблема изучения острой токсичности новых производных, обладающих противоаритмической активностью в эксперименте ещё на доклиническом этапе исследования. В настоящее время для всесторонней оценки новых соединений достаточно широко применяют методы компьютерного моделирования, получивших общее название *in silico* [8]. Подход *in silico* является многоуровневым, при его использовании исследователь, основываясь только на структуре соединения, имеет возможность смоделировать разнообразные характеристики и взаимодействие отдельных молекул, биохимические процессы и функционирование отдельных физиологических систем. В Институте биомедицинской химии им. В.Н. Ореховича РАНН разработаны алгоритмы прогнозирования спектра активности и предсказания токсичности, на основе которых созданы веб-сервисы, доступные в онлайн-режиме [1, 2]. Данные специализированные программные продукты предсказывают более 4300 видов биологической активности, механизмов действия и специфической токсичности потенциально перспективных соединений, основываясь на их структурных формулах со средней точностью прогноза около 95% [5, 7].

Цель – изучение острой токсичности двух новых, производных декагидрохинолина ФАВ-67 и ФАВ-68 (ФАВ – фармакологически активное вещество), синтезированных в АО «Институт химических наук им. А.Б. Бектурова» (г. Алма-Аты) под руководством К.Д. Пралиева и О.Т. Жилкибаева, и обладающих

противоаритмической активностью в эксперименте на основании компьютерного прогнозирования (*in silico*) [6].

Материалы и методы. Прогноз острой токсичности исследуемых соединений осуществляли с использованием программного продукта GUSAR (General Unrestricted Structure-Activity Relationships) [1, 7]. Острую токсичность оценивали при моделировании внутрибрюшинного, внутрижелудочного, подкожного и внутривенного путей введения.

Результаты оценки острой токсичности представлены в виде таблицы (таблица 1).

Таблица 1 – Значения показателей острой токсичности ФАВ-67 и ФАВ-68 по результатам исследований и *in silico* в зависимости от пути введения

Путь введения	LD ₅₀ , мг/кг	
	ФАВ-67	ФАВ-68
Внутрибрюшинно	435,8	846,3
Внутрижелудочно	896,2	1010,0
Подкожно	109,0	126,3
Внутривенно	33,12	29,8

Результаты и обсуждение. По результатам компьютерного моделирования, в соответствии с классификацией острой токсичности веществ при введении под кожу и в брюшную полость животного по К.К. Сидорову, при внутрибрюшинном введении ФАВ-67 и ФАВ-68 относятся к 4 классу токсичности (LD₅₀=101-1000 мг/кг), т.е. являются малотоксичными; при подкожном введении ФАВ-67 и ФАВ-68 относятся к 3 классу токсичности (LD₅₀=16-150 мг/кг), т.е. является умеренно токсичными [4].

Следует отметить, что в процессе доклинического изучения вещества устанавливают не только его токсичность и специфическую активность, но и возможные побочные реакции, связанные с его фармакологической активностью [6]. Исходя из того, что ФАВ-67 и ФАВ-68 исследуются, прежде всего, как антиаритмически-активные соединения, важным результатом предикторного анализа было подтверждение низкой вероятности их способности вызывать тахикардию, гипертензию и гипотензию (таблица 2) [3]. Предикторный анализ проводился при помощи

программного комплекса PASS v. 10.2, разработанного сотрудниками Института биомедицинской химии им. В.Н. Ореховича [2]. Заключительным этапом токсикологических исследований является установление специфической токсичности вещества: мутагенности, эмбриотоксичности, включая тератогенное действие, аллергизирующих свойств и др. [6]. Была выявлена достаточно низкая вероятность токсического и тератогенного действия, способности вызывать аллергические кожные реакции и расстройства дыхания (см. таблицу 2) [3].

Таблица 2 – Результаты предикторного анализа веществ

Вид активности	ФАВ-67		ФАВ-68	
	Pa*	Pi**	Pa	Pi
Тахикардия	0,386	0,159	0,481	0,097
Гипертензия	0,346	0,161	0,394	0,127
Гипотензия	0,314	0,228	0,343	0,202
Токсическое действие	0,358	0,121	0,397	0,106
Тератогенное воздействие	0,304	0,092	0,387	0,070
Аллергический дерматит	0,329	0,148	0,380	0,109
Дыхательные расстройства	0,345	0,112	0,395	0,086

Примечание: * Pa – вероятность наличия вида активности;

** Pi – вероятность отсутствия вида активности

Выводы:

1. В соответствии с классификацией острой токсичности веществ при введении под кожу и в брюшную полость животного по Сидорову, при внутрибрюшинном введении ФАВ-67 относится к 4 классу токсичности, т.е. является малотоксичным, а ФАВ-68 – к 5 классу т.е. практически нетоксично.

2. При подкожном введении ФАВ-67 и ФАВ-68 относятся к 3 классу токсичности по классификации К.К. Сидорова, т.е. является умеренно токсичными.

3. Выявлена низкая вероятность проявления у ФАВ-67 и ФАВ-68 токсического и тератогенного действия, способности вызывать аллергические кожные реакции, расстройства дыхания, тахикардию, гипертензию и гипотензию.

ЛИТЕРАТУРА

1. Веб-сервис для прогнозирования острой токсичности химических веществ для млекопитающих [Электронный ресурс]. – URL: <http://www.pharmaexpert.ru/GUSAR/acutoxpredict.html> (дата обращения 04.11.2013).

2. Веб-сервис для прогнозирования спектра активности новых веществ [Электронный ресурс]. – URL: <http://pharmaexpert.ru/passonline> (дата обращения 04.11.2013).
3. Гончарук В.В. и др. Предикторный анализ возможной фармакологической активности двух производных декагидрохинолина, обладающих противоаритмическими свойствами в эксперименте // Актуальные проблемы медицины: Материалы научно-практической конференции, посвященной 55-летию учреждения образования «Гродненский государственный медицинский университет», Гродно 3-4 октября 2013 г. / ГрГМУ; редкол.: В.А. Снежицкий [и др.]. – Гродно, 2013. – С. 168-170.
4. Измеров Н.Ф., Саноцкий И.В., Сидоров К.К. Параметры токсикометрии промышленных ядов при однократном воздействии: Справочник. М., 1977.
5. Поройков В.В., Филимонов Д.А., Глориозова Т.А. и др. Компьютерное предсказание биологической активности химических веществ: Виртуальная хемогеномика // Вестник ВОГиС. – 2009. – Т. 13, № 1. – С. 137–143.
6. Гончарук В.В. и др. Острая токсичность нового антиаритмически-активного производного декагидрохинолина // Вестник фармации. – 2013. – № 1. – С. 44-49.
7. Lagunin A., Zakharov A., Filimonov D., Poroikov V. QSAR Modelling of Rat Acute Toxicity on the Basis of PASS Prediction // Molecular Informatics. – 2011. – Vol. 30. – P. 241–250.
8. Sieburg H.B. Physiological Studies in silico // Studies in the Sciences of Complexity. – 1990. – Vol. 12. – P. 321–342.

КРОВОСНАБЖЕНИЕ ЖЕЛУДОЧКОВ СЕРДЦА И СТВОРОК-ПРЕДСЕРДНО-ЖЕЛУДОЧКОВЫХ КЛАПАНОВ

Горустович О.А.

Гродненский государственный медицинский университет, Гродно

Несмотря на многовековую историю изучения сердца как центрального органа сердечно-сосудистой системы, особенности строения коронарного сосудистого аппарата до настоящего времени привлекают внимание как анатомов, так и специалистов терапевтического и кардиохирургического профиля.

В клинической практике повседневными стали такие неинвазивные методы исследования, как электро- и эхокардиография, и др. Однако эти методы отражают только функциональные характеристики самого сердца.

Для оценки состояния коронарных сосудов применяется такой инвазивный метод, как коронароангиография, однако он относится к высокотехнологичным хирургическим вмешательствам. Современными технологиями в кардиохирургии венечных артерий являются аортокоронарное шунтирование, чрескожная транслюминальная баллонная ангиопластика