

ПРИЛОЖЕНИЕ ТЕОРИИ ПЛЕЙОТРОПНОГО ДЕЙСТВИЯ ДЛЯ ВЫЯВЛЕНИЯ И АНАЛИЗА СИНЕРГИИ ПРИ РАЗРАБОТКЕ КОМБИНИРОВАННЫХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ И МЕТОДОВ ВОССТАНОВИТЕЛЬНОГО ЛЕЧЕНИЯ

Бизунок Н.А., Дубовик Б.В., Крючок В.Г.

Белорусский государственный медицинский университет

Актуальность. Анализ развития мирового фармацевтического рынка показывает, что одним из быстро прирастающих его сегментов являются комбинированные лекарственные средства, другой важнейшей тенденцией в медицине является разработка комбинированных технологий восстановительного лечения, сочетающего возможности фармакотерапии и физиотерапии. Такие разработки требуют создания методологии выявления и изучения синергических комбинаций. Несмотря на успехи, достигнутые в понимании паттернов взаимодействий лекарственных средств между собой и с различными физическими факторами, проблема поиска рациональных алгоритмов выявления синергии, которые отличались бы корректностью, доступностью, простотой и надежностью остается актуальной. Для решения этой задачи нами использован прикладной потенциал ранее разработанной (2013 г.) теории плеiotропного действия биологически активных соединений и лекарственных средств [1].

Цель работы. Проанализировать возможность практического приложения теории плеiotропного действия к разработке алгоритма поиска синергии между химическими соединениями и физическими факторами.

Материалы и методы исследования. Для анализа синергии и паттернов плеiotропности использован специально разработанный (de novo) интерактивный цифровой алгоритм; для доказательства его валидности – лабораторные и инструментальные методы и модели, общепринятые в экспериментальной медицине [2].

Результаты. Анализ исторического опыта экспериментальной медицины и нынешнего положения дел показывает, что слабым звеном современных научных исследований является исключительно высокая (аналитическая) специализация отдельных научных направлений и почти полное отсутствие синтетических подходов, позволяющих взаимно интегрировать полученные знания и открыть тем самым перспективы эффективного практического использования фундаментальных научных достижений. В отношении дозовых закономерностей действия лекарственных средств главной ошибкой является отождествление эффекта,

вызываемого специфическим рецепторным связыванием, с результирующим эффектом лекарственного средства, слагающимся из совокупности механизмов действия эффектора и механизмов реактивности самой биосистемы. Теория плеiotропности разрешает это противоречие, акцентируя внимание на характере зависимости «доза – эффект» с той точки зрения, что угол её наклона является интегральным показателем действия лекарственного средства и функциональной пластичности самой эффекторной системы. Это объясняет не только различие углов наклона для разных лекарственных средств в одной и той же тестовой системе, но и различия углов для одного и того же лекарственного средства в разных условиях действия. Анализ действия лекарственных средств с позиций теории плеiotропности позволяет объяснить как абсолютные различия в наклонах зависимостей «доза – эффект», установленные в определенной тестовой системе, так и относительные различия в наклоне, активности и эффективности, обнаруженные при сопоставлении эффектов в отношении совокупного процесса и целевой его компоненты. Теория плеiotропности позволяет также объяснить бимодальные (полимодальные) зависимости «доза – эффект» в фармакологических экспериментах в противовес линейным зависимостям, полученным *in vitro* в биохимических исследованиях. Теория плеiotропности комплементарна рецепторной теории и теории комбинаторного индекса Chou-Talalay и совместно с ними расширяет представления о сущности биологического действия лекарственных средств и их комбинаций, а также позволяет изыскивать среди них наиболее эффективные, обладающие высоким тропизмом к целевым компонентам сложных биологических процессов, поиск подходов к управлению которыми и составляет сущность исследований в частной фармакологии [1, 2]. В контексте развития вышеизложенных идей, выполненный нами анализ ответа биологических систем разного уровня организации на воздействие различных физических факторов (магнитное поле, электрические токи, термическое воздействие, неионизирующее и ионизирующее излучение и др.) свидетельствует о плеiotропном характере их биологических эффектов, что с одной стороны, доказывает универсальный характер плеiotропности, как биологического явления, а с другой – открывает возможности использования предлагаемых нами подходов к анализу эффектов комбинированного воздействия физических факторов на биообъекты, а также поиску и отбору синергических воздействий как среди физических факторов, так и при их комбинировании с химическими соединениями различной целевой направленности.

Для оптимизации процесса выявления синергии выполнен поиск математического описания паттернов плеiotропности, который привел

к заключению, что экспоненциальная функция ($f(x)=e^x$) является наиболее удачным решением этой задачи. Приложение экспоненциальной функции к анализу паттернов плеiotропности не только объясняет ход плеiotропных кривых, но и позволяет прогнозировать количество взаимодействующих механизмов (n) в каждом конкретном случае. Так, паттерн параллельной плеiotропности свидетельствует об отсутствии взаимодействующих механизмов ($n=0$) или параллельном включении взаимодействующих механизмов с неизменной долей вклада каждого из них во всем диапазоне эффективных концентраций (доз) эффектора, что условно можно выразить, как $n=1$ фактически при любом количестве реализуемых взаимодействий. При этом экспоненциальная функция наиболее точно описывает ход плеiotропных кривых данного паттерна, воспроизводя при $n=0$ постоянную функцию ($f(x)=\text{const}$), а при $n=1$ – линейную ($f(x)=ax+b$). Паттерн элиминирующей плеiotропности указывает на дозозависимый антагонизм двух и более механизмов формирования целевого эффекта с их последовательной активацией по мере прироста концентрации (дозы) эффектора и описывается функцией $f(x)=1-e^x$, которая отражает ход кривых плеiotропной активности и показывает, что их наклон ((крутизна) по отношению к оси абсцисс тем больший, чем большее количество механизмов (n) задействовано в развитии ответа. Паттерн амплифицирующей плеiotропности, напротив, указывает на дозозависимый синергизм механизмов формирования целевого эффекта с их последовательным «включением» по мере прироста концентрации (дозы) эффектора и описывается функцией вида $f(x)=e^x$. Как и в предыдущем случае, наклон (крутизна) кривых плеiotропной активности по отношению к оси абсцисс определяется количеством взаимодействующих механизмов (n), формирующих ответ.

Синтез мирового опыта в области комбинаторной фармакологии и собственного научного поиска позволил нам разработать и внедрить в экспериментальную практику УО БГМУ и ГНУ «Институт биоорганической химии НАН Беларуси» новый алгоритм изучения характера взаимодействий и выявления синергии [2] на основе комбинирования «универсальной» теории *Chou-Talalay*, метода *Webb* и теории плеiotропного действия. Методика предполагает использование доступных любому исследователю программных оболочек Windows «Excel» и «Statistica», а также иных подобных программ. Алгоритм включает реализацию отдельных этапов с прогрессивным усложнением решаемых задач, а именно последовательным переходом от выявления характера взаимодействия (синергизм/антагонизм) и его потенциала (силы) к оценке количества взаимодействующих механизмов и, во многих случаях, раскрытию их биологической сущности. Алгоритм позволяет

анализировать комбинации любого качественного и количественного состава, рассчитывать результат взаимодействия на любом заданном уровне эффекта для желаемой вероятности безошибочного прогноза. Валидность разработанного алгоритма доказана в условиях эксперимента *in vitro* и *in vivo*. Разработанный алгоритм позволяет быстро и эффективно выявить синергические комбинации и оценить возможности управления концентрациями (дозами) каждого из компонентов комбинации для оптимизации эффективности и переносимости.

Выводы. Разработан и внедрен новый алгоритм выявления и изучения синергии для решения проблем комбинированного воздействия в биологии и медицине, включая создание комбинированных лекарственных средств, а также методов и технологий восстановительного лечения.

Литература

1. Бизунок, Н. А. Плейотропность фармакологического эффекта – новый взгляд на действие биологически активных соединений и лекарственных средств / Н. А. Бизунок // Медицинский журнал. – 2013. – № 2. – С. 152-157.
2. Экспериментальное обоснование инновационной технологии разработки новых лекарственных средств комбинированного состава / Н. А. Бизунок [и др.] // Заключительный отчет по теме НИР (депонированная рукопись), БГМУ, 2021, с. 184 (включая приложения).

ВЛИЯНИЕ ВВЕДЕНИЯ ОМЕГА-3 ПОЛИНЕНАСЫЩЕННЫХ ЖИРНЫХ КИСЛОТ НА ИЗМЕНЕНИЯ УЛЬТРАСТРУКТУРЫ НЕЙРОНОВ ГИППОКАМПА ГОЛОВНОГО МОЗГА КРЫС ПРИ СУБТОТАЛЬНОЙ ЦЕРЕБРАЛЬНОЙ ИШЕМИИ

Бонь Е.И., Островская О.Б., Максимович Н.Е.

Гродненский государственный медицинский университет

Актуальность. Как известно, омега-3 полиненасыщенные жирные кислоты (ω -3 ПНЖК) обеспечивают функционирование клеточных мембран, трансмембранных ионных каналов, участвуют в регуляции физиологических процессов и реализации основных функций нейронов – передаче импульсов и работе рецепторов. Нейроны головного мозга являются электрически активными клетками, богатыми ионными каналами, в связи с чем могут быть чувствительны к их дефициту [1].

Проведенными ранее исследованиями показано корригирующее действие ω -3 ПНЖК на морфологические изменения в Гп в условиях