



DOI: <https://doi.org/10.15688/jvolsu11.2018.1.6>

UDC 615.015.11: 541.69

LBC 28

POLYFUNCTIONAL MULTITARGET DRUGS AS A BASIS OF PHARMACOLOGY OF THE 21ST CENTURY ¹

Pavel M. Vasilyev

Volgograd State Medical University, Volgograd, Russian Federation

Vadim A. Kosolapov

Volgograd State Medical University, Volgograd, Russian Federation

Aleksandr A. Spasov

Volgograd State Medical University, Volgograd, Russian Federation

Laura R. Yanalievа

Volgograd State Medical University, Volgograd, Russian Federation

Abstract. Due to the fact that all diseases began to be considered as multifactorial, the main direction of pharmacology in the 21st century is the design of multitarget ligands. The relevance of this approach is confirmed by the authors' research in the field of analysis of the spectrum of affinity for nine ion channels of the heart for three antiarrhythmic drugs, as well as the results of initiatory research into the search for fundamentally new multifunctional multitarget inhibitors of glycation end-product receptors.

Key words: network pharmacology, drugs, multitarget ligands.

УДК 615.015.11: 541.69

ББК 28

ПОЛИФУНКЦИОНАЛЬНЫЕ МУЛЬТИТАРГЕТНЫЕ ЛЕКАРСТВЕННЫЕ СРЕДСТВА КАК ОСНОВА ФАРМАКОЛОГИИ 21 ВЕКА

Павел Михайлович Васильев

Волгоградский государственный медицинский университет, г. Волгоград, Российская Федерация

Вадим Анатольевич Косолапов

Волгоградский государственный медицинский университет, г. Волгоград, Российская Федерация

Александр Алексеевич Спасов

Волгоградский государственный медицинский университет, г. Волгоград, Российская Федерация

Лаура Рифатовна Яналиева

Волгоградский государственный медицинский университет, г. Волгоград, Российская Федерация

Аннотация. В связи с тем, что все заболевания стали рассматриваться как мультифакторные, магистральным направлением фармакологии в 21 в. стал дизайн мультитаргетных лигандов. Актуальность такого подхода подтверждается исследованиями в сфере анализа спектра аффинности к девяти ионным каналам сердца для трех антиаритмических препаратов, а также результатами инициативных исследований по поиску

принципиально новых полифункциональных мультитаргетных ингибиторов рецепторов конечных продуктов гликирования.

Ключевые слова: сетевая фармакология, лекарственные средства, мультитаргетные лиганды.

Пусть цветут все цветы...

Конфуций

Каждый лекарственный препарат проявляет несколько фармакологических эффектов, то есть изначально является полифункциональным. С позиций современной молекулярной фармакологии и биоинформатики полифункциональность определяется действием активного соединения на несколько белков-мишеней, то есть мультитаргетными свойствами лекарственного вещества. Все фармакологические департаменты в мире (Фармакологический комитет России, FDA USA, EMA EU и др.) законодательно определяют, что «хорошая» лекарственная субстанция должна иметь четко определенный основной механизм действия. В рамках этого подхода, сформулированного П. Эрлихом еще в 1900 г. в виде концепции «магической пули», но окончательно утвердившегося в 1960-х гг. в период бурного развития теории рецепторов, «вторичные» фармакологические активности лекарственного вещества рассматриваются как побочные эффекты. Было введено даже такое понятие, как «грязные лекарства» (например, хлорпромазин), которые взаимодействуют с несколькими фармакологически релевантными биомишенями, в связи с чем проявляют несколько терапевтических эффектов и, как вероятное следствие, обладают значительным числом побочных эффектов [7]. С другой стороны, в клинике широко применялись эмпирически найденные препараты с заведомо полифункциональным действием, например, метформин, «золотой стандарт» в лечении диабета типа 2 [10]. Тем не менее, единственным господствующим направлением в создании новых лекарственных средств длительное время был поиск рецептор-специфичных, то есть мишень-ориентированных, монотаргетных соединений. Сформулированная автором в 1991 г. концепция «мультирецепторного лекарства» [2], мягко действующего на множество рецепторов и из-за этого проявляющего мощный клинический эффект, не была тогда воспринята научным сообществом.

В начале 2000-х гг. в научных исследованиях редукционизм как основную парадигму познания стал вытеснять холизм. Была признана концепция «привилегированных подструктур», различные производные которых способны проявлять множество самых разнообразных видов фармакологической активности, детально разработана ее биоинформатическая модель [9]. В работе [8] сделан вывод о том, что стратегия поиска монотаргетных соединений как потенциальных лекарств себя исчерпала и магистральным направлением разработки лекарств в 21 веке является дизайн мультитаргетных лигандов. Стала интенсивно развиваться системная биология, на ее основе возникли сетевая фармакология и полифармакология [6], все заболевания стали рассматриваться прежде всего как мультифакторные. В настоящее время наряду с продолжающимся поиском монотаргетных соединений в этом направлении ведутся интенсивные успешные работы, в частности, по созданию: мультитаргетных противоопухолевых средств; бифункциональных агонистов PPAR- α и PPAR- γ рецепторов для лечения диабета типа 2 (нетоглитазон); двойных и тройных ингибиторов ангиотензин-превращающего фермента, нейтральной эндопептидазы и эндотелин-превращающего фермента для лечения осложненной артериальной гипертензии (омапатрилат); полифункциональных лигандов дофаминовых рецепторов для лечения неврологических заболеваний и т. п.

В наших оригинальных исследованиях [3] выполнен сравнительный анализ спектров аффинности к девяти ионным каналам сердца (кальциевый, натриевый и семь калиевых) трех антиаритмических препаратов: «золотого стандарта» амиодарона, используемого в клинике ритмидазола и проходящего доклинические испытания амфедазола. Показано, что по спектру мультитаргетного действия ритмидазол и амфедазол превосходят амиодарон, при этом амфедазол активнее ритмидазола.

В настоящее время выполняются инициативные исследования [1; 4; 5] по поиску принципиально новых полифункциональных мультитаргетных лигандов.

титargetных ингибиторов рецепторов конечных продуктов гликирования, действующих одновременно как на AGE-рецепторы, так и на белки-мишени передачи сигнала от RAGE к NF-κB. Предполагается построение искусственной нейронной сети, связывающей экспериментальную активность известных RAGE-ингибиторов и расчетные оценки их аффинности к 91 монофункциональным белкам-мишеням, образующим 120 наиболее вероятных сигнальных цепочек 19 узлов 15 основных типов биомишеней сигнальных путей RAGE –NF-κB. Запланирован направленный поиск, синтез и экспериментальное изучение принципиально новой группы лекарственных веществ для лечения AGE-индуцированных патий, возникающих при сахарном диабете типа 2 и болезни Альцгеймера.

ПРИМЕЧАНИЕ

¹ Работа выполнена при финансовой поддержке Российского фонда фундаментальных исследований (проект 18-015-00499).

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Биомишени сигнальных путей RAGE –NF-κB / А. Н. Кочетков [и др.] // Тез. докл. XXV Российского Национального конгресса «Человек и лекарство» (М., 09–12 апр. 2018 г.). – М., 2018. – С. 73.
2. Васильев, П. М. Обобщенный образ класса биологически активных соединений – концепция, альтернативная понятию «фармако-

фор» / П. М. Васильев // ВАТОХ. Первая всесоюзная конференция по теоретической органической химии: тез. докл. (Волгоград, 29 сен. – 05 окт. 1991 г.). – Волгоград, 1991. – А1. – С. 77.

3. Васильев, П. М. Оценка *in silico* спектра ионных токов азотсодержащих гетероциклических соединений / П. М. Васильев, А. Н. Кочетков, Н. А. Гурова // Тез. докл. XXV Российского Национального конгресса «Человек и лекарство» (г. Москва, 09–12 апр. 2018 г.). – М., 2018. – С. 62.

4. Сигнальные пути RAGE –NF-κB / П. М. Васильев [и др.] // Тез. докл. XXV Российского Национального конгресса «Человек и лекарство» (М., 09–12 апр. 2018 г.). – М., 2018. – С. 62.

5. Яналиева, Л. Р. Мультитаргетные ингибиторы RAGE, p38 и NF-κB – соединения, предотвращающие AGE-индуцированные патии при сахарном диабете и болезни Альцгеймера / Л. Р. Яналиева, П. М. Васильев, А. Н. Кочетков // Тез. докл. XXV Российского Национального конгресса «Человек и лекарство» (г. Москва, 09–12 апр. 2018 г.). – М., 2018. – С. 93–94.

6. Anighoro, A. Polypharmacology: challenges and opportunities in drug discovery / A. Anighoro, J. Bajorath, G. Rastelli // J. Med. Chem. – 2014. – Vol. 57, № 19. – P. 7874–7887.

7. Falkai, P. The chances of new atypical substances / P. Falkai, K. Vogeley // Fortschr. Neurol. Psychiatr. – 2000. – Vol. 68. – Suppl. 1 – P. 32–37.

8. Morphy, R. From magic bullets to designed multiple ligands / R. Morphy, C. Kay, Z. Rancovic // Drug Discov. Today. – 2004. – Vol. 9, № 15. – P. 641–651.

9. Recognition of privileged structures by G-protein coupled receptors / K. Bondensgaard [et al.] // J. Med. Chem. – 2004. – Vol. 47, № 4. – P. 888–899.

10. Role of AMP-activated protein kinase in mechanism of metformin action / G. Zhou [et al.] // J. Clin. Invest. – 2001. – Vol. 108, № 8. – P. 1167–1174.

Information about the Authors

Pavel M. Vasilyev, Doctor of Sciences (Biology), Professor, Department of Pharmacology and Bioinformatics, Senior Researcher of Research Institute of Pharmacology, Volgograd State Medical University, Pavshikh Bortsov Sq., 1, 400131 Volgograd, Russian Federation, pvassiliev@mail.ru.

Vadim A. Kosolapov, Doctor of Sciences (Medicine), Professor, Department of Pharmacology and Bioinformatics, Volgograd State Medical University, Pavshikh Bortsov Sq., 1, 400131 Volgograd, Russian Federation, post@volgmed.ru.

Aleksandr A. Spasov, Academician of the Russian Academy of Sciences, Honoured Scientist of the Russian Federation, Doctor of Sciences (Medicine), Professor, Head of Department of Pharmacology and Bioinformatics, Volgograd State Medical University, Pavshikh Bortsov Sq., 1, 400131 Volgograd, Russian Federation, post@volgmed.ru.

Laura R. Yanaliev, Assistant, Department of Pharmacology and Bioinformatics, Volgograd State Medical University, Pavshikh Bortsov Sq., 1, 400131 Volgograd, Russian Federation, post@volgmed.ru.

Информация об авторах

Павел Михайлович Васильев, доктор биологических наук, старший научный сотрудник, кафедра медицины катастроф, Волгоградский государственный медицинский университет, пл. Павших Борцов, 1, 400131 г. Волгоград, Российская Федерация, pvassiliev@mail.ru.

Вадим Анатольевич Косолапов, доктор медицинских наук, профессор, кафедра фармакологии и биоинформатики, Волгоградский государственный медицинский университет, пл. Павших Борцов, 1, 400131 г. Волгоград, Российская Федерация, post@volgmed.ru.

Александр Алексеевич Спасов, академик РАН, заслуженный деятель науки РФ, доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой фармакологии и биоинформатики, Волгоградский государственный медицинский университет, пл. Павших Борцов, 1, 400131 г. Волгоград, Российская Федерация, post@volgmed.ru.

Лаура Рифатовна Яналиева, старший лаборант, кафедра фармакологии и биоинформатики, Волгоградский государственный медицинский университет, пл. Павших Борцов, 1, 400131 г. Волгоград, Российская Федерация, yanalieva.laura@yandex.ru.