

cine. – 2014. – No. 2. – P. 139-143. – EDN SFKZQF.
7. Growth and development of dairy calves when micronized feed yeast is included in the diet / A. F. Kuznetsov, I. V. Ivanova, G. S. Nikitin [et al.] // Issues of legal regulation in veterinary medicine. – 2017. – No. 3. – P.

151-153. – EDN ZHZWOV.
8. Guidelines for experimental (preclinical) study of new pharmacological substances. – 2nd edition, revised and expanded. – Moscow: Publishing house “Medicine”, 2005. – 832 p. – ISBN 5-225-04219-8. – EDN QCΠOB.

УДК 54:615.1:619

DOI: 10.52419/issn2782-6252.2023.3.115

ОСОБЕННОСТИ РАЦИОНАЛЬНОГО ДИЗАЙНА ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ ДЛЯ ВЕТЕРИНАРНОГО ПРИМЕНЕНИЯ

Понамарёв Владимир Сергеевич, orcid.org/0000-0002-6852-3110

Санкт-Петербургский государственный университет ветеринарной медицины, Россия

РЕФЕРАТ

Одним из способов существенно повлиять на успешность выполнения поисковых исследований новых химических соединений-кандидатов в лекарственные средства, является использования принципов рационального драг-дизайна, связанного как с развитием биоинформационных технологий, так и с реализацией эффективных моделей предсказаний потенциальной биологической активности исследуемого вещества.

Основная цель данной статьи- рассмотреть и обобщить основные особенности рационального дизайна лекарственных средств для ветеринарного применения.

Поиск и обработка научных публикаций были выполнены согласно рекомендациям Х. Снайдер к написанию обзорных статей. На английском и русском языках в библиографических базах (Elibrary, «КиберЛенинка», Pubmed, Scopus (Elsevier), Web of Science (Clarivate)) был осуществлён поиск тематических публикаций по ключевым словам: «разработка лекарственных средств», «драг-дизайн», «структурно-обоснованный драг-дизайн» с дальнейшим выделением наиболее цитируемых. Статьи, опубликованные ранее 2013 года, использовались только в случае наличия в них критически важной для раскрытия темы информации, отсутствующей в более поздних публикациях.

Рациональный драг-дизайн является наиболее актуальность областью исследования в сфере разработки лекарственных средств. Этот подход позволяет заранее предсказывать свойства синтезируемых структур. С помощью современных методов компьютерного моделирования и анализа данных, химики-органики могут эффективно разрабатывать молекулы с желаемыми фармакологическими свойствами.

Рациональное проектирование лекарств является чрезвычайно перспективным направлением в фармакологической науке.

Ключевые слова: разработка лекарственных средств, драг-дизайн, биомишень, структурно-обоснованный дизайн, QSAR.

ВВЕДЕНИЕ

Специалисты ведущих фармацевтических компаний оценивают процесс создания принципиально нового (без использования сторонних наработок) лекарственного препарата (от НИР до серийного производства) в течение 12 - 15 лет. Но ускорить данный процесс и, хотя бы частично сократить значительные материальные затраты в процессе разработки можно только на первоначальных этапах, которые связаны с поисковыми исследованиями возможных прототипов. Также, в течение последующих этапов проекта, нормативно-правовая база строго регламентирована, данный факт практически исключает возможность сокращения сроков испытаний и материальных затрат [1, 2].

Одним из способов существенно повлиять на успешность выполнения поисковых исследований новых химических соединений-кандидатов в лекарственные средства, является использование принципов рационального драг-дизайна, связанного как с развитием биоинформационных технологий, так и с реализацией эффективных моделей предсказаний потенциальной биологической активности исследуемого вещества [3].

Основная цель данной статьи- рассмотреть и обобщить основные особенности рационального

дизайна лекарственных средств для ветеринарного применения.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Поиск и обработка научных публикаций были выполнены согласно рекомендациям Х. Снайдер к написанию обзорных статей. На английском и русском языках в библиографических базах (Elibrary, «КиберЛенинка», Pubmed, Scopus (Elsevier), Web of Science (Clarivate)) был осуществлён поиск тематических публикаций по ключевым словам: «разработка лекарственных средств», «драг-дизайн», «структурно-обоснованный драг-дизайн» с дальнейшим выделением наиболее цитируемых. Статьи, опубликованные ранее 2013 года, использовались только в случае наличия в них критически важной для раскрытия темы информации, отсутствующей в более поздних публикациях.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Исторически физиологическую активность различных химических соединений открывали эмпирическим путём, то есть перебором случайно синтезированных активных соединений и их дальнейшим тестированием. В результате такого подхода были обнаружены некоторые соединения-лидеры (с желательными фармакологическими эффектами, но неоптимальной активностью), на основе которых было разработано большин-

ство современных лекарственных препаратов.

При переходе к осмысленному фармацевтическому синтезу были выявлены некоторые фундаментальные проблемы, связанные либо с сложностью структурных манипуляций внутри молекулы вещества, что связано с трудоёмкостью перехода от одной внутримолекулярной структуры к другой, либо со взаимным соотношением структуры и свойств будущего вещества между собой [4].

Для решения вышеописанных задач была разработана концепция рационального драг-дизайн (рационального дизайна лекарственных препаратов), основная задача которой – поиск или создание химических соединений с заранее известной или заданной физиологической активностью, которые, в дальнейшем, возможно использовать для создания линеек лекарственных препаратов [5, 6].

Алгоритм современного рационального драг-дизайна складывается из трёх взаимосвязанных этапов:

1. Синтез или поиск так называемых «соединений-лидеров»;
2. Оптимизация наиболее перспективных веществ;
3. Разработка лекарственного препарата [7].

Синтез или поиск соединения-лидера сопряжён, в первую очередь, с определением конкретной биомисени, на которую и будет производиться воздействие. Зачастую наиболее оптимальные биомисени представляют собой биомолекулы протениновой природы (ферменты или рецепторы).

В зависимости от имеющейся информации о характере взаимодействия вышеописанных структур, существуют три возможных алгоритмических ответвления:

Структурные взаимодействия лиганда и биомисени не выявлялись ранее. В таком случае для потенциальной оценки будущего соединения-кандидата в лекарственные препараты используется пилотное тестирование действия вещества на биомолекулу. Данный принцип сходен с эмпирическим путём поиска соединений-лидеров, однако вместо перебора применяются технологии компьютерного моделирования их взаимодействий.

Известна структура предполагаемой биомисени, неизвестна структура лиганда. В данном случае применяется методика дизайна *de novo*, при которой создаётся компьютерная трехмерная модель молекулы – мишени с последующей стыковкой её с веществами-кандидатами. В результате подбирается определённая пространственная структура, которая и берётся в качестве кандидата для дальнейших исследований.

Известна структура лиганда, неизвестна предполагаемая биомисень. Является наиболее желательным вариантом, так как в данном случае лиганд возможно видоизменить и подстроить к структуре биомисени. Такой подход называется структурно-обоснованным дизайном [8, 9].

Следующим этапом рационального драг-дизайна является оптимизация полученного соединения. Под оптимизацией подразумевается процесс видоизменения исходного вещества с целью придания ему необходимых для дальнейшего использования фармако-токсикологических свойств (приемлемая с точки зрения нормативно-

правовой базы токсичность, селективность к определённым биомисениям, требуемая растворимость и фармакологическая активность и т.д.). Обычно на практике это реализуется путём создания всевозможных соединений-структурных аналогов с дальнейшим многократным тестированием [10].

Наиболее распространённым методом для реализации вышеуказанных целей является QSAR (Quantitative Structure-Activity Relationship, «количественное соотношение структура-свойство»), который позволяет выразить взаимосвязь между химической структурой соединения-кандидата и его свойствами, которые затем представляются в форме математических уравнений, наиважнейшее свойство которых – определение характера зависимости свойств вещества от его структуры [11].

В настоящее время основным механизмом реализации QSAR являются дескрипторы химической структуры, под которыми понимаются математические константы, характеризующие структуру изучаемого вещества. В качестве основных маркеров оценки физиологической активности в QSAR обычно используют следующие дескрипторы: структурные характеристики атомов исследуемого вещества (позволяет оценивать степень его ионизации и большинство химических свойств); стерические особенности структуры вещества (позволяют оценивать возможность и характер связывания вещества с потенциальной биомисенью); липофильность (позволяет оценивать способность вещества проникать через биомембраны) [11].

Процесс работы QSAR можно разделить на несколько этапов:

Разделение на наборы. Группа соединений с известной структурой и значениями физиологической активности разделяется на две части – тренировочный и тестовый наборы. Это позволяет проверить работоспособность и эффективность модели QSAR.

Выбор дескрипторов. Для построения математической зависимости между структурой и активностью соединений выбираются требуемые дескрипторы.

Построение QSAR-уравнения. Использованием тренировочного набора, строится математическая зависимость между выбранными дескрипторами и физиологической активностью соединений. Результатом является QSAR-уравнение, которое может быть использовано для прогнозирования активности новых соединений.

Валидация модели. После построения модели QSAR необходимо ее валидировать, то есть проверить ее применимость и точность на тестовом наборе. Это позволяет оценить надежность полученной зависимости и убедиться в ее релевантности [12].

В процессе создания нового лекарственного средства завершающая стадия, стадия разработки, играет ключевую роль. На этом этапе оптимизированное соединение-лидер проходит дополнительное улучшение с целью придания ему удобства для клинического использования и приобретения необходимых фармакокинетических характеристик. Это позволяет достичь макси-

мальной эффективности средства при его применении в клинической практике. Кроме того, оптимизированный лидер должен обладать улучшенными фармакокинетическими свойствами, такими как лучшая растворимость, улучшенное всасывание или длительность действия.

Одним из важнейших методологических механизмов разработки ЛС является изостерическая или биоизостерическая замена. Она представляет собой замену атома или группы на другой атом или группу, которые схожи по размеру или валентности. Главной целью такой замены является сохранение физиологической активности вещества [13].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Современная фармакология стремительно развивается, и в настоящее время одной из важных стратегий в создании новых лекарств является рациональное проектирование. Однако это не означает, что традиционные методы поиска прекратили свое существование. Они до сих пор широко применяются для открытия новых веществ с заданными фармакологическими свойствами.

Рациональный драг-дизайн является наиболее актуальной областью исследования в сфере разработки лекарственных средств. Этот подход позволяет заранее предсказывать свойства синтезируемых структур. С помощью современных методов компьютерного моделирования и анализа данных, химии-органики могут эффективно разрабатывать молекулы с желаемыми фармакологическими свойствами.

Рациональное проектирование лекарств является чрезвычайно перспективным направлением в фармакологической науке. Оно открывает новые возможности для создания эффективных и безопасных лекарственных препаратов. Совмещение современных методов компьютерного моделирования, молекулярной биологии и традиционных подходов позволяет получать уникальные результаты в области фармацевтической химии.

ЛИТЕРАТУРА

1. Белоусов, Д. Ю. Учебное пособие "Управление клиническими исследованиями" / Д. Ю. Белоусов, С. К. Зырянов, А. С. Колбин // *Качественная клиническая практика*. – 2017. – № 3. – С. 80-84.
2. Бирюкова, Н. П. Служба мониторинга безопасности лекарственных препаратов в организациях-разработчиках/производителях лекарственных средств для ветеринарного применения / Н. П. Бирюкова, В. В. Напалкова, А. В. Морозова // *Российский паразитологический журнал*. – 2019. – Т. 13, № 2. – С. 73-81. –

DOI 10.31016/1998-8435-2019-13-2-73-81.

3. Преимущества и недостатки некоторых методов оценки острой токсичности / А. В. Калатанова, А. И. Селезнева, М. Н. Макарова, В. Г. Макаров // *Международный вестник ветеринарии*. – 2015. – № 4. – С. 68-72.
4. Енгальчева, Г. Н. Подготовка доклинического обзора для лекарственного препарата по данным научной литературы / Г. Н. Енгальчева, Р. Д. Сябаев // *Ведомости Научного центра экспертизы средств медицинского применения. Регуляторные исследования и экспертиза лекарственных средств*. – 2021. – Т. 11, № 4. – С. 263-272. – DOI 10.30895/1991-2919-2021-11-4-263-272.
5. Prathipati, P. Computer-aided drug design: Integration of structure-based and ligand-based approaches in drug design / P. Prathipati, A. Dixit, A. K. Saxena // *Current Computer-Aided Drug Design*. – 2007. – Vol. 3, No. 2. – P. 133-148. – DOI 10.2174/157340907780809516.
6. Docking paradigm in drug design / V. B. Sulimov, D. C. Kutov, A. S. Taschilova [et al.] // *Current Topics in Medicinal Chemistry*. – 2021. – Vol. 21, No. 6. – P. 507-546. – DOI 10.2174/1568026620666201207095626.
7. Rational design and facile fabrication of biocompatible triple responsive dendrimeric nanocages for targeted drug delivery / D. Zhong, H. Wu, Ya. Wu [et al.] // *Nanoscale*. – 2019. – Vol. 11, No. 32. – P. 15091-15103. – DOI 10.1039/C9NR04631C.
8. Тимкин, П. Д. Применение нейросетей для решения прикладных задач в биологии, "drug design in silico" / П. Д. Тимкин // *Молодёжь XXI века: шаг в будущее* : Материалы XXII региональной научно-практической конференции, Благовещенск, 20 мая 2021 года. – Благовещенск: Благовещенский государственный педагогический университет, 2021. – С. 657-658.
9. Meanwell, N. A. Fluorine and Fluorinated Motifs in the Design and Application of Bioisosteres for Drug Design / N. A. Meanwell // *Journal of Medicinal Chemistry*. – 2018. – Vol. 61, No. 14. – P. 5822-5880. – DOI 10.1021/acs.jmedchem.7b01788.
10. Rational Design of Hybrid Peptides: A Novel Drug Design Approach / Ch. Wang, Ch. Yang, Yu. Ch. Chen [et al.] // *Current Medical Science*. – 2019. – Vol. 39, No. 3. – P. 349-355. – DOI 10.1007/s11596-019-2042-2.
11. "NanoBRIDGES" software: Open access tools to perform QSAR and nano-QSAR modeling / P. Ambure, R. B. Aher, K. Roy [et al.] // *Chemometrics and Intelligent Laboratory Systems*. – 2015. – Vol. 147. – P. 1-13. – DOI 10.1016/j.chemolab.2015.07.007.
12. QSAR-Co: An Open Source Software for Developing Robust Multitasking or Multitarget Classification-Based QSAR Models / P. Ambure, A. K. Halder, M. N. D. S. Cordeiro, H. González Díaz // *Journal of Chemical Information and Modeling*. – 2019. – Vol. 59, No. 6. – P. 2538-2544. – DOI 10.1021/acs.jcim.9b00295.
13. Myint, K. Z. Recent advances in fragment-based QSAR and multi-dimensional QSAR methods / K. Z. Myint, X. Q. Xie // *International Journal of Molecular Sciences*. – 2010. – Vol. 11, No. 10. – P. 3846-3866. – DOI 10.3390/ijms11103846.

FEATURES OF RATIONAL DESIGN OF MEDICINAL PRODUCTS FOR VETERINARY USE

*Vladimir S. Ponamarev, orcid.org/0000-0002-6852-3110
St. Petersburg State University of Veterinary Medicine, Russia*

One of the ways to significantly influence the success of exploratory studies of new chemical drug candidates is to use the principles of rational drug design, associated both with the development of bioinformation technologies and with the implementation of effective models for predicting the potential biological activity of the substance under study. The main purpose of this article is to review and summarize the main features of the rational design of medicinal products for veterinary use. The search and processing of scientific publications were carried out according to the recommendations of H. Snyder for writing review articles. In English and Russian, thematic publications were searched in bibliographic databases (Elibrary, CyberLeninka, Pubmed, Scopus (Elsevier), Web of Science (Clarivate)) using the keywords: "drug development", "drug design", "structurally based drug design" with further highlighting of the most cited ones. Articles published before 2013 were used only if they contained information critical to the topic that was missing in later publications. Ra-

tional drug design is the most relevant area of research in the field of drug development. This approach makes it possible to predict in advance the properties of synthesized structures. Using modern computer modeling and data analysis techniques, organic chemists can effectively design molecules with desired pharmacological properties. Rational drug design is an extremely promising area in pharmacological science.

Key words: drug development, drug design, biotarget, structure-based design, QSAR.

REFERENCES

1. Belousov, D. Yu. Textbook "Management of clinical trials" / D. Yu. Belousov, S. K. Zyryanov, A. S. Kolbin // Qualitative clinical practice. – 2017. – No. 3. – P. 80-84.
2. Biryukova, N.P. Service for monitoring the safety of drugs in organizations developing/manufacturing drugs for veterinary use / N.P. Biryukova, V.V. Napalkova, A.V. Morozova // Russian Journal of Parasitology. – 2019. – T. 13, No. 2. – P. 73-81. – DOI 10.31016/1998-8435-2019-13-2-73-81.
3. Advantages and disadvantages of some methods for assessing acute toxicity / A. V. Kalatanova, A. I. Selezneva, M. N. Makarova, V. G. Makarov // International Veterinary Bulletin. – 2015. – No. 4. – P. 68-72.
4. Engalycheva, G. N. Preparation of a preclinical review for a drug according to scientific literature / G. N. Engalycheva, R. D. Syubaev // Bulletin of the Scientific Center for Expertise of Medicinal Products. Regulatory research and examination of medicines. – 2021. – T. 11, No. 4. – P. 263-272. – DOI 10.30895/1991-2919-2021-11-4-263-272.
5. Prathipati, P. Computer-aided drug design: Integration of structure-based and ligand-based approaches in drug design / P. Prathipati, A. Dixit, A. K. Saxena // Current Computer-Aided Drug Design. – 2007. – Vol. 3, No. 2. – P. 133-148. – DOI 10.2174/157340907780809516.
6. Docking paradigm in drug design / V. B. Sulimov, D. C. Kutov, A. S. Taschilova [et al.] // Current Topics in Medicinal Chemistry. – 2021. – Vol. 21, No. 6. – P. 507-546. – DOI 10.2174/1568026620666201207095626.
7. Rational design and facile fabrication of biocompatible triple responsive dendrimeric nanocages for targeted drug delivery / D. Zhong, H. Wu, Ya. Wu [et al.] // Nanoscale. – 2019. – Vol. 11, No. 32. – P. 15091-15103. – DOI 10.1039/C9NR04631C.
8. Timkin, P. D. Application of neural networks for solving applied problems in biology, "drug design in silico" / P. D. Timkin // Youth of the XXI century: a step into the future: Proceedings of the XXII regional scientific and practical conference, Blagoveshchensk, 20 May 2021. – Blagoveshchensk: Blagoveshchensk State Pedagogical University, 2021. – P. 657-658.
9. Meanwell, N. A. Fluorine and Fluorinated Motifs in the Design and Application of Bioisosteres for Drug Design / N. A. Meanwell // Journal of Medicinal Chemistry. – 2018. – Vol. 61, No. 14. – P. 5822-5880. – DOI 10.1021/acs.jmedchem.7b01788.
10. Rational Design of Hybrid Peptides: A Novel Drug Design Approach / Ch. Wang, Ch. Yang, Yu. Ch. Chen [et al.] // Current Medical Science. – 2019. – Vol. 39, No. 3. – P. 349-355. – DOI 10.1007/s11596-019-2042-2.
11. "NanoBRIDGES" software: Open access tools to perform QSAR and nano-QSAR modeling / P. Ambure, R. B. Aher, K. Roy [et al.] // Chemometrics and Intelligent Laboratory Systems. – 2015. – Vol. 147. – P. 1-13. – DOI 10.1016/j.chemolab.2015.07.007.
12. QSAR-Co: An Open Source Software for Developing Robust Multitasking or Multitarget Classification-Based QSAR Models / P. Ambure, A. K. Halder, M. N. D. S. Cordeiro, H. González Díaz // Journal of Chemical Information and Modeling. – 2019. – Vol. 59, No. 6. – P. 2538-2544. – DOI 10.1021/acs.jcim.9b00295.
13. Myint, K. Z. Recent advances in fragment-based QSAR and multi-dimensional QSAR methods / K. Z. Myint, X. Q. Xie // International Journal of Molecular Sciences. – 2010. – Vol. 11, No. 10. – P. 3846-3866. – DOI 10.3390/ijms11103846.

УДК 615.21:617-089.5:636.7

DOI: 10.52419/issn2782-6252.2023.3.118

ЭФФЕКТИВНОСТЬ НЕФОПАМА ПРИ МУЛЬТИМОДАЛЬНОЙ АНАЛЬГЕЗИИ СОБАК

Пайтерова Виктория Витальевна¹, канд.биол.наук

Кузнецова Надежда Викторовна², канд.ветеринар.наук, orcid/0000-0002-3149-1557

Зенков Константин Федорович², канд.ветеринар.наук, orcid/0000-0002-2550-8519

¹*Ветеринарная клиника «Алисавет», Россия.*

²*Санкт-Петербургский государственный университет ветеринарной медицины, Россия.*

РЕФЕРАТ

Болевые ощущения, возникающие у хирургического пациента в области выполненного оперативного вмешательства, называются операционной болью. Послеоперационная анальгезия является одним из важнейших компонентов в системе общей интенсивной терапии, создающих комфортные условия жизни хирургического больного. В ветеринарной практике стал доступен центральный неопиоидный анальгетик Нефопам, имеющий структурное сродство с дифенгидраминол (Димедрол) и орфенадрин и обладающий как спинальными, так и супраспинальными механизмами действия. Цель исследования заключается в оценке эффективности и безопасности применения Нефопама в составе мультимодальной анальгезии в послеоперационный период у собак. Для исследования были выбраны 20 собак в возрасте от 1 года до 10 лет, перенесших радикальные хирургические операции, требующие многокомпонентное обезболивание. Животные были разделены на 2 группы по 10 собак в каждой. Оперативные вмешательства проводились в условиях общей комбинированной анестезии по стандартным протоколам клиники с применением нейролептиков, наркотических средств, ненаркотических обезболивающих препаратов. В послеоперационный период в схему мультимодальной анальгезии животным подопытной группы был введен неопиоидный анальгетик центрального действия – Нефопам, а собакам контрольной группы – Анальгин. Уровень боли визуальной аналоговой шкалы оценки боли по ВАШ. Подопытным животным для оценки состояния здоровья до оперативного вмешательства и на 3, 7 сутки после него проводили взятие крови для биохимического и клинического исследований. Применение