

## ПРЕДСКАЗАНИЕ ТОКСИЧНОСТИ СОЕДИНЕНИЙ С ПОМОЩЬЮ РЕСУРСА GUSAR ONLINE

*Лишай А.В., Вергун О.М.,*

*УО «Белорусский государственный университет»*

*Минск, Беларусь*

*lishaiNV@bsmu.by, vom\_v@tut.by*

*Компьютерное молекулярное моделирование – один из основных подходов, применяемых в разработке лекарственных средств в настоящее время. Основная цель компьютерного моделирования в современном мире – создать такую модель, которая бы позволяла предсказать активность или какое-либо свойство любого соединения с высокой степенью сходимости с исследованиями на животных. Данная публикация посвящена сравнительному анализу предсказанной сервисом GUSAR токсичности с результатами, полученными в настоящее время *in vivo*.*

**Ключевые слова:** *GUSAR Online; компьютерное моделирование; лекарственное средство; средняя летальная доза; токсичность.*

## TOXICITY PREDICTION COMPOUND VIA GUSAR ONLINE

*Lishai N.V., Vearhun O.M.*

*Belarusian State Medical University*

*Minsk, Belarus*

*Computer molecular modeling is one of the main approaches used in the development of medicines at present. The main goal of computer modeling in the modern world is to create a model that would allow to predict activity or any property of any connection with a high degree of convergence with animal research. This publication is devoted to a comparative analysis of the predicted GUSAR service toxicity with the results obtained at present *in vivo*.*

**Ключевые слова:** *GUSAR Online; computer modelling; medicine; Middle fatal dose; toxicity.*

После определения наличия активности у соединения, исследователю необходимо оценить его токсичность. Традиционно для этого используются лабораторные животные, которым вводятся различными способами (внутрибрюшинный, внутривенный, пероральный и подкожный) изучаемые соединения и определяется средняя летальная доза (LD<sub>50</sub>). Средняя летальная доза сильно зависит от вида животного, поэтому чаще всего она определяется для нескольких видов. С помощью методов компьютерного моделирования можно оценить острую токсичность на ранних этапах исследования и исключить из него наиболее опасные соединения, тем самым сократив время исследования и затраты денежных ресурсов, а также повысив его гуманность [1 – 3].

Для оценки острой токсичности может быть использована программа GUSAR системы Pass, основанная на моделях QSAR. Для описания химической структуры соединения в ней используются такие же дескрипторы, что и в Pass для расчёта активности. Алгоритм их вычисления – самосогласованная

регрессия (SCR), в которой используется регулируемый метод наименьших квадратов [1 – 3, 4].

Программа GUSAR Online достаточно проста в использовании и существует в свободном доступе в сети интернет [5]. Для получения результатов пользователю следует нарисовать структуру интересующего его соединения во встроенном редакторе формул или вставить mol код. После чего программа выдаст результаты в виде LD<sub>50</sub> (мг/кг) и десятичного логарифма этого числа (lgLD<sub>50</sub>, ммоль/кг) для 4 типов введения, а также для каждого соединения будет определен класс токсичности по классификации OECD, которая гармонизирована с требованиями UNECE и ее системой классификации GHS. Такая же классификация применена в Надлежащей Лабораторной Практике, принятой в Республике Беларусь [6 – 9].

Объектом исследования являлась программа GUSAR Online. Предметом изучения — проведение сравнительного анализа данных, полученных с помощью GUSAR Online, с доказательной базой.

Для проведения сравнительного анализа использовалось 30 соединений, имеющих длительную историю применения, из различных фармакологических групп. Лекарственные средства подбирались парами похожих структур для более полного и детального охвата всех особенностей:

1. Ацетилсалициловая и Салициловая кислоты;
2. Метамизол натрия и Феназон;
3. Цефотаксим и Цефтриаксон;
4. Омепразол и Эзомепразол;
5. Нитразепам и Оксазепам;
6. Зопиклон и Золпидем;
7. Леводопа и Карбидопа;
8. Амисульприд и Сульпирид;
9. Ибупрофен и Кетопрофен;
10. Бромгексин и Амброксол;
11. Изосорбида мононитрат и динитрат;
12. Лизиноприл и Рамиприл;
13. Аторвастатин и Розувастатин;
14. Ацикловир и Ганцикловир;
15. Меркаптопурин и Аллопуринол.

В целом, данные токсичности, предсказанной сервисом GUSAR, обладают низкой сходимостью с доказательной базой. Для одного соединения один вид токсичности может быть предсказан абсолютно правильно (процент отклонения менее 5), а другой вид различаться более, чем в 5 раз. Примерами таких ситуаций являются: салициловая кислота, сульпирид и карбидопа. Все соединения рассматривались парами, но никакой закономерности правильного предсказания внутри одной фармакологической группы или для похожих структур выявлено не было. Достаточно часто одно ЛС из двух почти по всем видам токсичности предсказано с маленьким отклонением, а для другого вещества все показатели отличаются в разы относительно экспериментальных данных, например, ибупрофен-кетопрофен, бромгексин-амброксол и изосорбида моно- и динитрат. Для ряда соединений LD<sub>50</sub> информация о

токсичности представлена в виде «больше X», что не позволяет рассчитать отклонение данных моделирования от экспериментальных и оценить правильность предсказанных данных. Примерами соединений, для которых вся информация представлена в таком виде являются: цефтриаксон, эзомепразол, амисульприд, лизиноприл и аторвастатин. Для розувастатина полулетальные дозы экспериментально установлены только при испытаниях на собаках и мышах, а токсичность в программе GUSAR рассчитывается для крыс, поэтому сравнение показателей также невозможно. Для золпидема, омепразола, ацетилсалициловой кислоты и ганцикловира есть данные только о пероральной токсичности, при том первые два ЛС являются примерами соединений, для которых токсичность предсказана с отклонением менее одного процента. Также достаточно правильно показатель  $LD_{50}$  во всех доступных для сравнения случаях получен для ацикловира, изосорбида динитрата и рамиприла. А примеры ЛС, для которых все виды токсичности предсказаны с высоким отклонением (более 50%) являются метамизол натрия, меркаптопурин и аллопуринол.

Точные экспериментальные данные для всех соединений по каждому из видов токсичности были найдены лишь в половине случаев (61 показатель  $LD_{50}$  из 120 предсказанных). При расчёте процента отклонения было произведено разделение по 3 категориям: высокая сходимость данных (отклонение менее 20%), средняя сходимость (отклонение выше 20%, но менее 50%) и низкая сходимость (отклонение выше 50%). В основном, данные обладают низкой схожимостью и лишь в 15% случаев программа показала низкий процент отклонения. При сравнении класса токсичности, были учтены и те из экспериментальных данных, которые представлены в виде «более/менее определённого числа», так как они позволяют примерно определить класс токсичности (ещё 18 случаев, т.е. всего 79). При анализе, если полученный в программе GUSAR класс токсичности попадал в диапазон, он оценивался как правильно предсказанный. По этому показателю программа обладает намного более высокой схожимостью и в почти половине случаев позволяет правильно оценить токсичность изучаемого соединения. При том, при неправильно оцененных данных программа чаще выдает результат в виде более высокого класса, что говорит о ещё меньшей токсичности соединения при испытаниях *in vivo*.

Таким образом, можно сделать вывод, что данные программы GUSAR при применении в разработке ЛС может носить ориентировочный характер и позволяет чаще всего определить лишь порядок чисел, что зачастую недостаточно даже на самых ранних этапах.

### Список литературы

1. QSAR Modelling of Rat Acute Toxicity on the Basis of PASS Prediction / A. Lagutin, A. Zakharov, D. Filimonov, V. Poroikov // *Molecular Informatics*. – 2011. – № 20. – P. 241–250.
2. Тиньков, О.В. QSAR исследование острой токсичности органических кислот и их производных при внутрибрюшинном введении мышам / О.В. Тиньков, П.Г. Полищук, А.Г. Артеменко, В. Е. Кузьмин // *Химико-фармацевтический журнал*. – 2015. – Т. 49, № 2. – С. 34–40.

3. Каркищенко, Н.Н. Классические и альтернативные модели в лекарственной токсикологии / Н.Н. Каркищенко // Биомедицина. – 2006. – № 4. – С. 5–23.
4. Ищенко, Р.О. Биологическая активность и острая токсичность производных оксазинов / Р.О. Ищенко, Е.В. Федорова, И.П. Яковлева, Б.Ю. Лалаев, Е.Н. Кириллова // Фармация. – 2013. – № 5.– С. 41–43.
5. PASS Online [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <http://www.way2drug.com/PASSOnline/>. – Дата доступа: 24.05.2021.
6. Organisation for Economic Co-operation and Development [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <http://www.oecd.org/chemicalsafety/risk-management/classificationandlabellingofchemicals.html>. – Дата доступа: 25.05.2021.
7. United Nations Economic Commission for Europe [Электронный ресурс]. – Режим доступа: [http://www.unece.org/trans/danger/publi/ghs/ghs\\_rev07/07files\\_e.html#c61353](http://www.unece.org/trans/danger/publi/ghs/ghs_rev07/07files_e.html#c61353). – Дата доступа: 25.05.2021.
8. Ковалев, В. Б. Quantitative Structure – Activity Relationship (QSAR) метод машинного анализа для расчета острой токсичности в программе GUSAR / В.Б. Ковалев, В.В. Уранова, Н.В. Круглова // I международная научно-техническая конференция "Актуальные вопросы использования технологий анализа данных и искусственного интеллекта". Сборник материалов Международной конференции. / Российский фонд фундаментальных исследований; Астраханский Государственный университет, Факультет математики и информационных технологий. Ред.: С.В. Окладников. – Астрахань, 2018. – С. 64–67.
9. Надлежащая лабораторная практика: ТКП 125-2008 (02040) / Министерство здравоохранения Республики Беларусь. – Введ. 2008–05–01. – Минск: РУП «Центр экспертиз и испытаний в здравоохранении» Минздрава, 2008. – 34 с