

**Дизайн структур нестероидных противовоспалительных средств
с учетом эффективности и токсичности¹**

***Мухаметов Азат Дилшатович**, *Хайруллина Вероника Радиевна,*
Гарифуллина Гарифа Губайдулловна, Герчиков Анатолий Яковлевич,
*Тюрина Лидия Аркадьевна, Зарудий Феликс Срульевич***

**аспирант*

Башкирский государственный университет, Уфа, Россия

E-mail: gerchikov@inbox.ru

Нестероидные противовоспалительные лекарственные средства относятся к числу наиболее часто применяемых в клинической практике. Однако, вместе с тем они обладают и одним из наиболее опасных побочных эффектов – гастротоксичностью, способностью индуцировать язвообразование. Ежегодный уровень смертности от приема НПВЛС составляет до 5 - 10% регулярно применяющих пациентов.

На сегодняшний день имеется ряд НПВЛС – селективных ингибиторов циклооксигеназы-2, обладающих заметно сниженным уровнем гастротоксичности. Однако, далеко не все из них обладают приемлемым уровнем эффективности противовоспалительного действия, кроме того, сверхселективные ингибиторы циклооксигеназы-2 обладают другим опасным недостатком - кардиотоксичностью.

Проблема разработки новых НПВЛС является актуальной, и ее решение может быть в создании НПВЛС с отрегулированным балансом токсичности и эффективности. Поиск структурных признаков НПВЛС, ответственных одновременно и за высокую эффективность, и низкую токсичность и было целью данной работы.

Для проведения исследований использован метод теории распознавания образов, реализованный в программном пакете SARD-21 (Structure Activity Relationship & Design). С использованием процедур данной системы были сформированы две модели распознавания и прогноза: по селективности ингибирования НПВЛС изомерных форм ЦОГ (M1); и по эффективности их противовоспалительного действия (M2).

Для формирования модели M1 использовали обучающую выборку из 75 структур неселективных ингибиторов ЦОГ (ряд А) и 72 структур высокоселективных ингибиторов ЦОГ-2 (ряд В). Формирование модели M2 проводили на основе 52 высокоэффективных НПВЛС (IC_{50} по ЦОГ-1 или ЦОГ-2 меньше 0.1 мкМ), ряд В из 47 низкоэффективных НПВЛС (обе константы ингибирования превышали 1.0 мкМ). В результате были сформированы решающие наборы признаков (РНП) и математические модели для каждого из исследуемых типов активности (M1 и M2). При тестировании сформированных РНП на структурах экзаменационных выборок максимальный уровень прогноза по модели M1 и M2 составил 86% и 81% соответственно.

На следующем этапе исследований были выявлены структурные признаки каждой из моделей, оказывающие наибольшее влияние на проявление целевой активности. В результате их совместного анализа были найдены циклические и ациклические структурные фрагменты, характерные для эффективных НПВЛС, селективно ингибирующих ЦОГ-2.

Полученная в результате проведенных исследований информация может быть использована для модификации структур известных НПВЛС с целью варьирования гастро- и нефротоксичности, а также уровня эффективности противовоспалительного действия.