

ЛАГУНИН А.А., ДМИТРИЕВ А.В., ЗАХАРОВ А.В., ПОРОЙКОВ В.В.

РНИМУ им. Н.И. Пирогова, Москва; ИБМХ, Москва, Россия; NCATS, Бесесда, США

## **QSAR МОДЕЛИРОВАНИЕ И ПРОГНОЗ МЕЖЛЕКАРСТВЕННЫХ ВЗАИМОДЕЙСТВИЙ**

**Цель:** создание и валидация классификационных QSAR моделей для прогноза нежелательного парного взаимодействия между лекарствами, опосредованного изоформами цитохрома P450 (CYP 1A2, 2C9, 2D6 и 3A4).

**Материалы и методы:** на основе публично доступных данных о клинически значимых межлекарственных взаимодействиях для 55, 73, 94 и 237 лекарств, взаимодействующих с CYP 1A2, 2C9, 2D6 и 3A4 соответственно, для каждой изоформы цитохрома была сформирована выборка возможных парных комбинаций с указанием опасных комбинаций. Всего было создано четыре обучающие выборки для CYP 1A2, 2C9, 2D6 и 3A4, содержащие 1485, 2628, 4371 и 27 966 возможных межлекарственных взаимодействий, соответственно. Для создания классификационных QSAR моделей были использованы Quantitative Neighborhoods of Atoms (QNA) дескрипторы и радиальные базисные функции с самосогласованной регрессией, реализованные в компьютерной программе GUSAR.

**Результаты:** на основе анализа обучающих выборок созданы классификационные QSAR модели, которые на внешних тестовых выборках показали высокую сбалансированную точность прогноза от 0,73 до 0,86. QSAR модели были использованы для прогноза нежелательного взаимодействия между 1134 лекарствами из базы данных DrugBank. Более 4500 предсказанных взаимодействий подтверждаются известными данными из DrugBank.

**Выводы:** созданные классификационные QSAR модели для прогноза нежелательного парного взаимодействия между лекарствами могут быть использованы при оценке возможных нежелательных комбинаций лекарственных соединений в клинике и при разработке новых лекарственных форм на основе комбинаций лекарств с фиксированными дозами. Работа поддержана грантом РФФ №14-15-00449.