

В.С. Иванов<sup>1</sup>, А.Б. Селезнёв<sup>2,3</sup>, Е.В. Ивченко<sup>2</sup>,  
Д.В. Черкашин<sup>1</sup>, Г.Г. Кутелев<sup>1</sup>, Ю.Г. Бойко<sup>1</sup>

## Исследование возможностей прогнозирования фармакодинамических свойств лекарственных препаратов *in silico* на примере сопоставления данных о клиническом применении нафазолина и результатов компьютерного моделирования

<sup>1</sup>Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова, Санкт-Петербург

<sup>2</sup>Государственный научно-исследовательский испытательный институт военной медицины, Санкт-Петербург

<sup>3</sup>Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова, Санкт-Петербург

**Резюме.** Выполнен прогноз фармакологических свойств нафазолина с использованием компьютерной программы PASS 2019 и веб-ресурса ADVER-Pred информационно-вычислительной платформы Way2Drug. Установлены биологическая активность, механизмы действия, токсические и побочные эффекты, а также другие виды активности исследуемого препарата, связанные с взаимодействием с нежелательными мишенями, метаболизмом и регуляцией экспрессии генов. Проведено сравнение полученных с помощью компьютерного моделирования результатов прогноза фармакологических свойств нафазолина с имеющимися в литературных источниках сведениями о его системных эффектах при клиническом применении и отравлениях.

Установлено, что исследуемое химическое соединение обладает весьма широким спектром действия, что связано в первую очередь со стимулированием адренорецепторов и имидазолиновых рецепторов, расположенных во многих органах и тканях организма. Вместе с тем прогнозируемые с помощью компьютерного моделирования другие механизмы действия нафазолина позволяют определить возможные направления дальнейших исследований его клинического применения. Среди токсических и побочных эффектов, наряду с такими известными нежелательными явлениями, как воздействие на центральную нервную систему и артериальная гипертензия, при клиническом применении нафазолина особое внимание необходимо уделить прогнозируемым с высокой степенью вероятности кардио-, гепато- и нефротоксическим эффектам. Выраженное токсическое действие нафазолина может обуславливать возникновение жизнеугрожающих состояний – острого нарушения мозгового кровообращения, инфаркта миокарда, нарушений ритма сердца, острой левожелудочковой недостаточности. Получены данные, подтверждающие, что использование современных компьютерных методов, обеспечивающих оценку биологической активности на основе структурной формулы лекарственно-подобного соединения, позволяет с высокой степенью достоверности получать прогноз как для новых фармакологических веществ, так и для разрешенных к клиническому применению лекарственных препаратов с целью уточнения их фармакологических свойств.

**Ключевые слова:** нафазолин, биологическая активность, механизмы действия, токсические и побочные эффекты, клиническое применение, отравления, компьютерные ресурсы, разработка лекарственных средств, компьютерное прогнозирование.

**Введение.** В настоящее время в отечественной военной медицине считаются перспективными следующие научные направления: всестороннее внедрение информационных систем и телемедицинских технологий, разработка высокоэффективных лекарственных препаратов, высокотехнологичного медицинского оборудования, инновационных методов диагностики, мобильных систем оценки состояния военнослужащего и средств индивидуальной защиты (технических и медицинских) [9].

Одним из высокочрезвычайно затратных направлений является разработка лекарственных препаратов, в процессе которой проводится комплекс работ, включающий анализ информационных источников, синтез субстанций, проведение фармацевтических, доклинических и клинических исследований, завершающихся при положительном результате регистрационными процедурами [6]. Необходимо отметить, что разработка

новых препаратов сопряжена с высокими рисками неудач. Повышение эффективности поиска новых фармакологических веществ на современном этапе развития медицины возможно без проведения многочисленных экспериментальных исследований в связи с совершенствованием методов медицинской биоинформатики [17]. Появление электронных баз данных (PubChem, ChEMBL, DrugBank, ChemProt, SEA), содержащих информацию о структуре и биологической активности химических соединений, создало условия для расширения использования компьютерного прогнозирования биологической активности фармакологических веществ. Кроме того, применение метода *in silico* («в кремнии», т. е. компьютерное моделирование) позволяет получить дополнительные данные о возможных побочных эффектах лекарственных препаратов, а также уточнить механизмы, лежащие в их основе.

Препараты нафазолина (2-(1-нафтилметил)-2-имидазола в виде гидрохлорида или нитрата) – хорошо известные и широко применяемые в ряде стран, к которым относится и Российская Федерация, безрецептурные препараты для непродолжительного симптоматического лечения острого ринита, поллиноза, синусита, гайморита, отека гортани аллергического генеза и на фоне облучения, хронического конъюнктивита и других заболеваний. Однако доступность и неконтролируемость применения препаратов нафазолина является одной из причин развития достаточно большого круга побочных осложнений, носящих как местный, так и в достаточно редких случаях системный характер. Кроме того, особого внимания заслуживает проблема острых отравлений нафазолином у детей [1, 7, 10, 11]. Первые сообщения о так называемой «нафазолиновой зависимости» появились в медицинских журналах в начале 40-х годов XX в. в Германии и Канаде [20, 22]. Известно, что препараты нафазолина довольно часто применяются не по назначению: наркозависимыми людьми как фармакологическая добавка к героину для изменения картины наркотического опьянения и в качестве средства для скрытия следов употребления психотропных средств, в частности марихуаны, гашиша и конопли [11]; в качестве допинга нафазолин используется спортсменами и по этой причине внесен в список запрещенных препаратов [8]. Большинство публикаций о побочных эффектах, возможно связанных с нафазолином, не содержит подробного анализа вероятных причин развития осложнений, и только в единичных работах последних лет содержатся некоторые систематизированные данные об их патогенезе [25].

Таким образом, лекарственные препараты нафазолина, с одной стороны, длительно применяются в отоларингологической и офтальмологической практике, используются без назначения врача, что довольно часто приводит к возникновению различных побочных эффектов. С другой стороны, в научной литературе недостаточно данных о патогенезе нежелательных фармакологических эффектов, связанных с приемом препаратов нафазолина. Кроме того, результаты исследований разных авторов свидетельствуют о наличии у нафазолина фармакологической активности, обусловленной не только его адrenomиметическим действием.

**Цель исследования.** Провести сравнительный анализ данных информационных источников о фармакологической активности и клиническом применении нафазолина с результатами прогнозирования его биологической активности и токсических свойств методом *in silico*.

**Материалы и методы.** Компьютерное моделирование биологической активности и токсических свойств нафазолина проводили, используя разработанный алгоритм запросов, в виртуальной среде баз данных программы PASS и веб-ресурса ADVER-Pred информационно-вычислительной платформы

Way2Drug. Данные о клиническом применении и установленных механизмах действия препаратов нафазолина получены при анализе публикаций, содержащихся в базах PubMed, MEDLINE, Europe PMC, eLibrary.Ru, по ключевым словам «нафазолин», «нафазолина нитрат», «нафазолина гидрохлорид» и «производные имидазолина».

Компьютерная программа прогнозирования спектров активности веществ (Prediction of Activity Spectra for Substances – PASS) разработана сотрудниками Научно-исследовательского института биомедицинской химии им. В.Н. Ореховича и предназначена для прогнозирования спектров биологической активности лекарственно-подобных соединений на основе структурной формулы молекулы модели. Предложенные D. Filimonov et al. [18] оригинальные дескрипторы множественных атомных окрестностей (Multilevel Neighborhoods of Atoms – MNA) обеспечивают хорошую точность прогноза для многих видов биологической активности, включая механизмы фармакологического действия, специфическую токсичность и побочное действие, метаболизм, а также влияние на нежелательные мишени, молекулярный транспорт, экспрессию генов. Перечень прогнозируемых видов биологической активности позволяет использовать PASS для решения различных задач как при поиске и создании новых лекарственных препаратов, так и при выявлении новых эффектов и/или механизмов действия для известных фармакологических веществ [12].

Используемая в исследовании версия компьютерной программы PASS основана на анализе взаимосвязей «структура – активность» обучающей выборки, содержащей свыше одного миллиона соединений с известной активностью, и позволяет прогнозировать свыше 5000 видов биологической активности со средней точностью около 96%. Прогнозируемый спектр биологической активности формируется в виде списка вероятных видов специфической активности, при этом в PASS имеется возможность оценить вклад конкретных биологических структур в вероятность наличия определенной активности, а для каждой активности приводятся оценки двух вероятностей  $P_a$  – вероятность наличия активности и  $P_i$  – вероятность отсутствия активности. Для дальнейшего анализа использовали только те события, которые прогнозировались с вероятностью более 50%. Необходимо отметить, что PASS прогнозирует возможность проявления биологической активности конкретным соединением, однако не позволяет сделать выводы относительно условий, при которых эта активность может проявиться (доза, путь введения, биологический объект, пол, возраст и т. п.) [5].

Для прогнозирования токсического действия нафазолина на систему кровообращения и гепатобилиарную систему использовали данные веб-сервиса ADVER-Pred, реализованного на основе сопоставления структурной формулы соединения с лекарственными препаратами, имеющими в инструкциях по медицинскому применению сведения о наличии

следующих побочных эффектов: инфаркт миокарда, нарушения ритма, сердечная недостаточность, тяжелая гепатотоксичность и нефротоксичность [23]. Веб-сервис ADVER-Pred включен в единую информационно-вычислительную платформу Way2Drug, которая использует в том числе возможность использования специализированных обучающих выборок, повышающих качество и достоверность результатов прогнозирования [6].

Результаты, полученные при прогнозировании *in silico* и анализе информационных источников, сопоставляли между собой.

**Результаты и их обсуждение.** На основе разработанного запроса, ориентированного на пространственное сходство молекулы нафазолина со структурами – мишенями, с использованием PASS установлено 25 MNA-дескрипторов и выполнен прогноз спектра биологической активности соединения. В частности, для структурной молекулы нафазолина при пороге  $P_a > 0,5$  выявлено:

- 17 возможных видов биологической активности;
- 34 возможных механизма фармакологического действия;
- 7 возможных токсических и побочных эффектов;
- 2 возможных взаимодействия с нежелательными мишенями;
- 2 возможных вида активности, связанных с метаболизмом;
- 3 возможных механизма регуляции экспрессии генов.

Спектр биологической активности нафазолина, прогнозируемый по данным программы PASS с вероятностью более 50%, приведен в таблице 1.

При сопоставлении видов биологической активности, прогнозируемых для нафазолина, с данными,

Таблица 1

**Спектр биологической активности нафазолина по данным программы PASS**

| Показатель                                     | $P_a =$ |
|------------------------------------------------|---------|
| Лечение урологических расстройств              | 0,854   |
| Лечение ринита                                 | 0,823   |
| Антидепрессант                                 | 0,743   |
| Противовоспалительное средство                 | 0,639   |
| Противопаркинсоническое средство               | 0,593   |
| Офтальмологическое средство                    | 0,538   |
| Лечение мужской репродуктивной дисфункции      | 0,522   |
| Радиозащитное средство                         | 0,513   |
| Лечение недержания мочи                        | 0,828   |
| Седативное средство                            | 0,756   |
| Лечение нейродегенеративных заболеваний        | 0,671   |
| Противодиабетическое средство                  | 0,635   |
| Периферический вазодилататор                   | 0,625   |
| Противоопухолевое средство (миелоидный лейкоз) | 0,562   |
| Снотворное средство                            | 0,526   |
| Лечение алопеции                               | 0,552   |
| Фибринолитик                                   | 0,541   |

полученными из информационных источников, выявлено сходство по таким точкам соприкосновения, как применение препаратов, содержащих в качестве действующего вещества нафазолин, в практической офтальмологии и оториноларингологии [4]. Прогноз *in silico* фармакологических эффектов позволяет рассматривать исследуемую молекулу в качестве возможного терапевтического средства при лечении заболеваний нервной, мочеполовой систем, а также в гематологии, дерматологии и других медицинских областях. Однако, учитывая отсутствие данных о практическом применении лекарственных препаратов на основе нафазолина в указанных областях медицинской деятельности, следует обратиться к более подробному анализу прогнозируемых возможных механизмов действия, нежелательных побочных эффектов и токсических свойств соединения. Так, полученные *in silico* результаты свидетельствуют о 34 возможных механизмах фармакологического действия нафазолина, прогнозируемых с вероятностью  $P_a > 0,5$ , некоторые из которых представлены в таблице 2.

Часть механизмов фармакологического действия нафазолина ранее уже была установлена различными исследователями. К таким механизмам действия нафазолина относятся, в первую очередь, стимуляция  $\alpha$ -адренорецепторов ( $P_a = 0,912$ ) и рецепторов имидазолина ( $P_a = 0,799$ ). Нафазолин относится к симпатомиметикам, избирательно стимулирующим  $\alpha_1$ - и  $\alpha_2$ -адренорецепторы, производным имидазолина [1, 24]. Введение препарата оказывает сосудосуживающее (преимущественно действует на сосуды с наибольшей плотностью  $\alpha$ -адренорецепторов – сосуды слизистых оболочек и почек) и противоотечное действие [1, 10, 25, 33]. Установлено, что системное сужение сосудов вследствие стимуляции постсинаптических  $\alpha_1$ -адренергических рецепторов в гладких миоцитах сосудов под действием нафазолина вызывает гипертонию и рефлекторную брадикардию, а также ишемию жизненно важных органов [13]. Стимуляция центральных  $\alpha$ -адренергических рецепторов ведет к подавлению активности центральной нервной системы (ЦНС) – от сонливости до комы, а также к гипотонии и снижению интенсивности дыхания, вызывая дыхание Чейн–Стокса и отек легких [36]. При этом периферические  $\alpha$ -адренорецепторы оказывают значительное влияние на регуляцию системы кровообращения. Рецепторы данного типа были открыты в почках, и было

Таблица 2

**Спектр прогнозируемого *in silico* фармакологического действия нафазолина**

| Фармакологическое действие            | $P_a =$ |
|---------------------------------------|---------|
| Стимуляция $\alpha$ -адренорецепторов | 0,912   |
| Активация рецепторов имидазолина      | 0,799   |
| Ингибирование циклофиллина            | 0,635   |
| Активация супероксиддисмутазы         | 0,621   |
| Ингибирование хлоридпероксидазы       | 0,601   |
| Активация фактора некроза опухоли     | 0,529   |

установлено, что они могут контролировать почечное кровообращение [34], однако имеющиеся данные о функционировании и локализации адренорецепторов [29] позволяют предположить, что они участвуют в регуляции почти всех органов и систем организма. Существует мнение, что рецепторы имидазолина и адренорецепторы действуют сообща в реализации функциональных реакций на влияние таких агонистов адренорецепторов, как производные имидазолина. Рецепторы имидазолина располагаются в мозге, сердце, почках и  $\beta$ -клетках поджелудочной железы. Соответственно, они способны совместно модулировать различные функции организма [26].

Препараты нафазолина были также рекомендованы к применению в качестве радиозащитных средств [2, 27, 30]. В экспериментальном исследовании было показано, что нафазолин эффективно ингибирует генерацию одонитевых разрывов дезоксирибонуклеиновой кислоты (ДНК) и что препарат является мощным радиопротектором, а также ингибитором гидроксильных радикалов [32]. На основе полученных *in silico* данных можно предположить, что радиозащитный эффект нафазолина дополнительно к установленным может быть обусловлен в том числе и активацией антиоксидантных ферментов, в частности супероксиддисмутазы ( $P_a=0,621$ ). Эти и другие прогнозируемые *in silico* механизмы действия нафазолина, в частности иммуномодулирующие (ингибирование циклофиллина ( $P_a=0,635$ ), активация фактора некроза опухоли ( $P_a=0,529$ ) и влияние на активность других медиаторов воспаления), могут представлять интерес для дальнейших исследований.

Потенциальные токсические и побочные эффекты нафазолина, полученные при компьютерном моделировании, представлены в таблице 3.

Полученные *in silico* данные о возможных токсических и побочных эффектах нафазолина подтверждаются данными ряда авторов [1, 10, 16, 16, 38]. Так, при описании побочных эффектов препаратов на его основе пациенты нередко отмечают, что его применение

вызывает ухудшение общего состояния, головную боль, сердцебиение и т. д. Кроме того, длительное, а иногда даже ситуационное применение нафазолина может сопровождаться головной болью, вызванной сегментарным спазмом сосудов головного мозга, и даже приводить к ишемическим и геморрагическим инсультам головного мозга [1, 10]. Действие нафазолина на ЦНС наиболее часто заключается в возникновении хронических головных болей, связанных со злоупотреблением этим препаратом [16]. Отдельного внимания заслуживают сообщения об ишемических и геморрагических инсультах, обусловленных именно назальным введением нафазолина [15, 38]. Предполагается, что причина нейротоксического эффекта нафазолина также заключается в том, что  $\alpha$ -адренергические рецепторы связаны с G-белками и их активация приводит к каскаде процессов, которые в свою очередь вызывают синтез арахидоновой кислоты и оксида азота. Высвобождение этих соединений ведет к воспалительному расширению сосудов, что может вызвать приступы мигрени [37]. Кроме того, простагландины и оксид азота способствуют активации болевых рецепторов и передаче болевого импульса с периферических отделов в центральные структуры нервной системы [35].

С использованием веб-ресурса ADVER-Pred информационно-вычислительной платформы Way2Drug дополнительно было проведено моделирование побочного действия нафазолина на систему кровообращения и гепатобилиарную систему (табл. 4).

В обзоре экспертов Американской ассоциации кардиологов [3], посвященном анализу влияния приема различных лекарственных препаратов на сердечную недостаточность, отмечено, что назальные противоотечные средства обычно содержат оксиметазолин или фенилэфрин, а противоотечные средства, применяемые в офтальмологии, – нафазолин; все указанные препараты оказывают сосудосуживающее действие. Согласно данным, представленным в описании серии случаев, можно предполагать, что при местном применении чрезмерное или длительное использование препарата, которое не соответствует инструкции по его применению, может приводить к системному действию, обуславливающему развитие инсульта, артериальной гипертензии и брадикардии [14, 19, 38]. Системные эффекты нафазолина также наблюдались в офтальмологической практике и проявлялись головной болью, артериальной гипертензией,

Таблица 4

**Спектр потенциального побочного действия нафазолина на систему кровообращения и гепатобилиарную систему по данным веб-ресурса ADVER-Pred информационно-вычислительной платформы Way2Drug**

| Побочное действие | $P_a=$ | $P_i=$ |
|-------------------|--------|--------|
| Инфаркт миокарда  | 0,762  | 0,008  |
| Гепатотоксичность | 0,408  | 0,253  |
| Нарушения ритма   | 0,400  | 0,184  |

Таблица 3

**Спектр потенциальных токсических и побочных эффектов нафазолина по данным программы PASS**

| Токсичный или побочный эффект | $P_a=$ |
|-------------------------------|--------|
| Спазм сосудов                 | 0,791  |
| Мидриаз                       | 0,630  |
| Кардиотоксичность             | 0,579  |
| Анорексия                     | 0,435  |
| Гипогликемия                  | 0,312  |
| Нефротоксичность              | 0,266  |
| Гипертензия                   | 0,721  |
| Гипотензия                    | 0,638  |
| Диарея                        | 0,499  |
| Удлинение интервала QT        | 0,384  |
| Гепатотоксичность             | 0,287  |
| Пневмотоксичность             | 0,199  |



нарушениями сердечного ритма, тревогой, тошнотой, головокружением, слабостью и потливостью [28].

Схожие системные эффекты выявлялись и при пероральном поступлении нафазолина. Еще в 1948 г. был описан случай отравления гидрохлоридом нафазолина при его проглатывании. Клинические симптомы включали учащенный пульс, артериальную гипертензию и частичное нарушение ритма дыхания [21]. В современной литературе имеется описание нескольких случаев перорального поступления препарата, сопровождавшегося схожими симптомами и развитием острого отека легких [19] или дисфункцией печени и почек [31]. В клинической картине отравлений нафазолином наблюдается спутанность сознания, развитие артериальной гипертензии, брадикардии, бледность кожных покровов, повышенное потоотделение и респираторный дистресс-синдром. Все описанные случаи отека легких были подтверждены рентгенологически. В ходе оказания помощи двум пострадавшим проводили искусственную вентиляцию легких. Данные клинические состояния разрешились в течение 24 ч., и пациенты были выписаны без каких-либо осложнений. Н. Fukushima et al. [19] предложили следующий механизм развития наблюдаемых эффектов: поскольку нафазолин стимулирует периферические  $\alpha$ -адренергические рецепторы, то вызываемая им интенсивная вазоконстрикция может обусловить повышенную нагрузку на сердце с объемной перегрузкой левого предсердия и левого желудочка, что и привело к развитию острого отека легких.

Таким образом, нафазолин является препаратом, системные побочные и токсические эффекты которого обусловлены в основном воздействием на систему кровообращения. Вместе с тем использование компьютерной программы PASS и веб-ресурса ADVER-Pred информационно-вычислительной платформы Way2Drug прогнозирует в определенной степени (наряду с данными доклинических и клинических исследований) возможный уровень безопасного применения исследуемого препарата, в том числе и по новым (возможным) показаниям.

### Выводы

1. Использование компьютерных методов, обеспечивающих оценку многих видов биологической активности на основе структурной формулы лекарственно-подобного соединения, позволяет с высокой степенью достоверности получать прогноз как для новых фармакологических веществ, так и для разрешенных к клиническому применению лекарственных препаратов с целью уточнения их фармакологических характеристик.

2. Компьютерный анализ биологической активности нафазолина свидетельствует о том, что исследуемое химическое соединение обладает весьма широким спектром действия, связанным в первую очередь со стимулированием адрено- и имидазолиновых рецепторов, расположенных во многих органах и тканях организма. Прогнозируемые *in silico* механизмы действия позволяют определить потенциальные

направления дальнейших исследований клинического применения нафазолина.

3. Среди токсических и побочных эффектов, наряду с такими известными нежелательными явлениями, как воздействие на ЦНС и артериальная гипертензия, при клиническом применении нафазолина особое внимание необходимо уделить прогнозируемым с высокой степенью вероятности кардио-, гепато- и нефротоксическим эффектам. Выраженное токсическое действие нафазолина может обуславливать возникновение жизнеугрожающих состояний – острого нарушения мозгового кровообращения, инфаркта миокарда, нарушений ритма сердца, острой левожелудочковой недостаточности.

### Литература

1. Варвянская, А.В. Топические назальные деконгестанты: сравнительная характеристика и обзор побочных эффектов / А.В. Варвянская, А.С. Лопатин // Росс. ринология. – 2015. – № 4. – С. 50–56.
2. Владимиров, В.Г. Радиопротекторы: структура и функция / В.Г. Владимиров, И.И. Красильников, О.В. Арапов. – Киев: Наук. думка, 1989. – 264 с.
3. Лекарственные средства, применение которых может вызвать развитие или утяжеление сердечной недостаточности: основные положения заявления экспертов Американской ассоциации кардиологов (часть III) // Доказательная кардиология. – 2017. – № 1. – С. 26–40.
4. Машковский, М.Д. Лекарственные средства. – 16-е изд., перераб., испр. и доп. / М.Д. Машковский. – М.: Новая волна: Издатель Умеренков, 2019. – 1216 с.
5. Поройков, В.В. Компьютерное конструирование лекарств: от поиска новых фармакологических веществ до системной фармакологии / В.В. Поройков // Биомед. химия. – 2020. – Т. 66, вып. 1. – С. 30–41.
6. Промышленная фармация. Путь создания продукта: монография / Ж.И. Аладышева [и др.]; под ред. А.Л. Хохлова и Н.В. Пятигорской. – М., 2019. – 394 с.
7. Пшеничная, Е.В. Деконгестанты и их побочные действия в лечении острого ринита у детей (клинический пример) / Е.В. Пшеничная, А.П. Дудчак, Н.А. Усенко // Мать и дитя в Кузбассе. – 2018. – № 3. – С. 50–53.
8. Рехарская, Е.М. Фосфоресценция некоторых лекарственных препаратов нафталинового ряда в водных средах / Е.М. Рехарская, Т.В. Поленова, А.Г. Борзенко // Вестн. Московского университета. Серия 2: Химия. – 2004. – Т. 42, №5. – С. 112–116.
9. Тришкин, Д.В. Современное состояние и перспективы развития персонализированной медицины, высокотехнологичного здравоохранения и технологий здоровьесбережения в медицинской службе Вооруженных сил Российской Федерации / Д.В. Тришкин [и др.] // Вестн. Росс. воен.-мед. акад. – 2019. – № 3 (67). – С. 145–150.
10. Тулупов, Д.А. Современные аспекты применения назальных сосудосуживающих и вспомогательных препаратов в педиатрической практике / Д.А. Тулупов // Мед. совет. – 2018. – № 2. – С. 114–117.
11. Федоров, Д.Б. Исследование препарата нафтизин в вещественных доказательствах и биологических жидкостях / Д.Б. Федоров, С.В. Волченко, В.Н. Куклин // Суд.-мед. экспертиза. – 2013. – № 5. – С. 29–33.
12. Филимонов, Д.А. Компьютерное прогнозирование спектров биологической активности химических соединений: возможности и ограничения / Д.А. Филимонов [и др.] // Biomedical Chemistry: Research and Methods. – 2018. – Т. 1, № 1. – С. 1–21.
13. Chapman, R.A. Which of caffeine's chemical relatives are able to evoke contractures in mammalian heart? / R.A. Chapman, C. Leoty // Recent advances in studies on cardiac structure and metabolism. – 1975. – № 7. – P. 425–430.

14. Corboz, M.R. Mechanism of decongestant activity of  $\alpha$ -adrenoceptor agonists / M.R. Corboz [et al.] // *Pulmonary Pharmacology & Therapeutics*. – 2008. – Vol. 21, Issue 3. – P. 449–454.
15. Costantino, G. Ischemic stroke in a man with naphazoline abuse story / G. Costantino [et al.] // *American Journal of Emergency Medicine*. – 2007. – Vol. 25, № 8. – P. 983.
16. Di Lorenzo, C. Nasal decongestant and chronic headache: a case of naphazoline overuse headache? / C. Di Lorenzo [et al.] // *F1000Research*. – 2013. – № 2. – P. 237.
17. Di Masi, J.A. Innovation in the pharmaceutical industry: New estimates of R&D costs / J.A. Di Masi, H.G. Grabowski, R.W. Hansen // *J. Health Econ*. – 2016. – № 47. – P. 20–33.
18. Filimonov, D. Chemical similarity assessment through multilevel neighborhoods of atoms: definition and comparison with the other descriptors / D. Filimonov [et al.] // *J. Chem. Inf. Comput. Sci*. – 1999. – № 39 (4). – P. 666–670.
19. Fukushima, H. Acute pulmonary edema associated with naphazoline ingestion / H. Fukushima [et al.] // *Clinical Toxicology (Phila)*. – 2008. – Vol. 46, № 3. – P. 254–256.
20. Gollom, J. The problem of nasal medication with particular reference to Privine HCL 0.1% / J. Gollom // *Canadian Medical Association Journal*. – 1944. – Vol. 51, № 2. – P. 123–126.
21. Hainsworth, W.C. Accidental poisoning with naphazoline («PRIVINE») hydrochlorid / W.C. Hainsworth // *American Journal of Diseases of Children*. – 1948. – Vol. 75, № 1. – P. 76–80.
22. Hünnerman, T. Kritisches zur Schnupfentherapie / T. Hünnerman // *Deutsche Medizinische Wochenschrift*. – 1942. – Bd. 68. – S. 580–581.
23. Ivanov, S.M. ADVERPred – web service for prediction of adverse effects of drugs / S.M. Ivanov [et al.] // *Journal of Chemical Information and Modeling*. – 2018. – № 58 (1). – P. 8–11.
24. Johnson, D.A. The pharmacology of alpha-adrenergic decongestants / D.A. Johnson, J.G. Hrick // *Pharmacotherapy*. – 1993. – Vol. 13, № 6. – Pt. 2. – P. 110–115.
25. Kuzminov, B. Rationale for naphazoline effects in-depth study / B. Kuzminov, V. Turkina, Y. Kuzminov // *Current Issues in Pharmacy and Medical Sciences*. – 2018. – Vol. 39, № 1. – P. 29–33.
26. Lowry, J.A. Significance of the imidazoline receptors in toxicology / J.A. Lowry, J.T. Brown // *Clinical Toxicology*. – 2014. – Vol. 52, № 5. – P. 454–469.
27. Masasi, F. Research on chemical antiradiation protection in Japan / F. Masasi // *Strahlentherapie*. – 1962. – Bd. 117, № 1. – P. 142–146.
28. McEvoy, G.K. AHFS Drug information 2006. Naphazoline hydrochloride / G.K. McEvoy // *Bethesda: American Society of Health-System Pharmacists*. – 2006. – P. 2827–2828.
29. McGrath, J.C. Localization of  $\alpha$ -adrenoceptors: JR Vane Medal Lecture / J.C. McGrath // *British journal of pharmacology*. – 2015. – Vol. 172, № 5. – P. 1179–1194.
30. Mourret, A. Etude de l'efficacite de trois heterocycles azotes radioprotecteurs sur des souris c3h irradiees au cobalt 60 / A. Mourret, C. Agnius, R. Rinaldi // *Comptes rendus de l'Acad mie des Sciences*. – 1972. – Vol. 275, № 14. – P. 1575–1578.
31. Ono, Y. Tissue hypoperfusion, hypercoagulopathy, and kidney and liver dysfunction after ingestion of a naphazoline-containing anti-septic / Y. Ono, N. Ono, K. Shinohara // *Case reports in emergency medicine*. – 2017. – Vol. 2017. – Article ID 3968045. – 5 p.
32. Prouillac, C. Evaluation, in vitro, of the radioprotection of DNA from  $\gamma$ -rays by naphazoline / C. Prouillac [et al.] // *Comptes Rendus Biologies*. – 2006. – Vol. 329, Issue 3. – P. 196–199.
33. Ramey, J.T. Rhinitis medicamentosa / J.T. Ramey, E. Bailen, R.F. Locky // *Journal of Investigational Allergology and Clinical Immunology*. – 2006. – Vol. 16, № 3. – P. 148–155.
34. Ruffolo, R.R. Distribution and function of peripheral  $\alpha$ -adrenoceptors in the cardiovascular system / R.R. Ruffolo // *Pharmacology Biochemistry and Behavior*. – 1985. – Vol. 22, № 5. – P. 827–833.
35. Sarchielli, P. Nitric oxide metabolites, prostaglandins and trigeminal vasoactive peptides in internal jugular vein blood during spontaneous migraine attacks / P. Sarchielli [et al.] // *Cephalalgia*. – 2000. – Vol. 20, № 10. – P. 907–1018.
36. Wenzel, S. Course and therapy of intoxication with imidazoline derivate naphazoline / S. Wenzel [et al.] // *Int. J. Pediatr. Otorhinolaryngol*. – 2004. – Vol. 68, № 7. – P. 979–983.
37. Willems, E.W. Possible role of alpha-adrenoceptor subtypes in acute migraine therapy / E.W. Willems [et al.] // *Cephalalgia*. – 2003. – Vol. 23, № 4. – P. 245–257.
38. Zavala, J.A.A. Hemorrhagic stroke after naphazoline exposition: case report / J.A.A. Zavala [et al.] // *Archivos de Neuro-Psiquiatria*. – 2004. – Vol. 62, № 3-B. – P. 889–891.

V.S. Ivanov, A.B. Seleznev, E.V. Ivchenko, D.V. Cherkashin, G.G. Kutelev, Yu.G. Boyko

### Predictability study of the pharmacodynamic properties of drugs *in silico* by the example of comparing data on the naphazoline clinical use and the results of computer modeling

**Abstract.** The forecast of naphazoline pharmacological properties has been made using the PASS computer program and the ADVER-Pred web resource of the Way2Drug information and computing platform. Biological activity, mechanisms of action, toxic and side effects, as well as other types of activity of the studied drug associated with interaction with antitargets, metabolism and gene expression regulation have been determined. The results of the naphazoline pharmacological properties forecast obtained *in silico* have been compared with the information available in the literature about its systemic effects in clinical use and poisoning.

It has been established that the studied chemical compound has a very wide spectrum of action, which is primarily associated with the stimulation of adrenoceptors and imidazoline receptors located in many organs and tissues of the body. At the same time, other mechanisms of naphazoline action forecasted *in silico* allow us to determine possible directions for further research of its clinical use. Among the toxic and side effects, along with such known adverse events as effect on the central nervous system and arterial hypertension, in the clinical use of naphazoline special attention should be paid to the cardio-, hepato- and nephrotoxic effects forecasted with a high degree of probability. The prominent toxic effect of naphazoline can cause the occurrence of life-threatening conditions – acute cerebrovascular disorder, myocardial infarction, cardiac rhythm disorders, acute left ventricular failure. The obtained data confirm that the use of modern computer methods that provide an assessment of biological activity based on the drug-like compound graphic formula allows us to obtain a forecast with a high degree of confidence for both new pharmacological substances and for drugs approved for clinical use in order to clarify their pharmacological properties.

**Key words:** naphazoline, biological activity, mechanisms of action, toxic and side effects, clinical use, poisoning, computer resources, drug development, computer-aided prediction.

Контактный телефон: +7-921-924-92-88; e-mail: vmeda-nio@mil.ru