

КРАТКОЕ СООБЩЕНИЕ

ПРОГНОЗ ПОТЕНЦИАЛЬНЫХ НЕЖЕЛАТЕЛЬНЫХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ РЕАКЦИЙ С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ ВЫСОКОСПЕЦИФИЧНЫХ СТРУКТУРНЫХ ФРАГМЕНТОВ

П.И. Савосина*, Д.А. Филимонов, Д.С. Дружиловский

Научно-исследовательский институт биомедицинской химии имени В.Н. Ореховича,
112191, Москва, Погодинская ул., 10; *эл. почта: polina.savosina@ibmc.msk.ru

Использование *in silico* подходов для оценки потенциальных нежелательных реакций новых фармацевтических субстанций позволяет уменьшить риски, а также финансовые и временные затраты, связанные с разработкой лекарственных средств. С помощью разработанного нами ранее метода выявления химических мотивов, ассоциированных с определёнными типами нежелательной биологической активности, мы оценили “*off-target*” токсичность клинически исследуемых фармацевтических субстанций, чтобы оценить потенциальные риски их дальнейшего исследования и использования в клинической практике. Для этого созданы структурные фрагменты, высокоспецифичные для ингибиторов рецептора эпидермального фактора роста и дипептидилпептидазы 4 — двух молекулярных мишеней, ассоциированных с широким спектром нежелательных реакций. Проведён поиск соединений, содержащих созданные фрагменты, среди 12070 записей базы данных PubChem, содержащих информацию о проведении клинических испытаний. Показано, что пять соединений, исследуемых в фазах I и II, могут обладать неблагоприятным соотношением “польза-риск”, возникающим из-за потенциального ингибирования одного из двух анализируемых ферментов. Применение подобных аналитических стратегий на ранних доклинических этапах разработки может значительно снизить совокупные финансовые и временные затраты, способствуя ускоренному выводу на рынок более безопасных и доступных лекарственных средств.

Ключевые слова: *in silico* исследования; нежелательные молекулярные мишени; “*off-target*” токсичность; структурные фрагменты; нежелательные реакции

DOI: 10.18097/PBMCR1634

ВВЕДЕНИЕ

Нежелательные реакции (НР), возникающие при приёме лекарственных средств (ЛС), представляют глобальную фармакотерапевтическую проблему. Они могут создавать дополнительную нагрузку на систему здравоохранения и увеличивать риски для всех участников системы обращения ЛС: от пациентов до фармацевтических компаний [1, 2]. Существенно снизить вероятность возникновения рисков и повысить безопасность новых фармакотерапевтических средств возможно при проведении предварительной доклинической оценки разрабатываемой активной фармацевтической субстанции (АФС). Такая оценка позволит выполнить фильтрацию небезопасных соединений, которые обладают потенциальной “*off-target*” токсичностью, обусловленной взаимодействием АФС со множеством не терапевтических и нежелательных мишеней [3, 4].

Анализ “*off-target*” токсичности традиционно осуществляется посредством многочисленных *in vitro* экспериментов, что требует больших финансовых и временных издержек. Для их сокращения всё более широкое распространение получают *in silico* подходы, обеспечивающие предварительную фильтрацию потенциально небезопасных соединений ещё до этапа экспериментального тестирования [5].

Одними из нежелательных мишеней, ассоциированных с развитием широкого спектра НР

и включённых в исследовательские наборы многих фармацевтических компаний, являются рецептор эпидермального фактора роста (англ. epidermal growth factor receptor, EGFR) и дипептидилпептидаза 4 (англ. dipeptidyl-peptidase 4, DPP4) [6]. Ингибирование EGFR сопровождается дерматологическими нежелательными реакциями (зудом, сухостью кожи, акнеподобной сыпью, паронихиями, изменениями волос и ногтей), которые существенно снижают качество жизни пациентов [7]. Блокирование действия DPP4 может приводить к замедлению деградации эндогенных пептидов, хемокинов и цитокинов (брадикинина, вещества P, стромального фактора роста-1 и пр.), что, в свою очередь, может стать причиной развития серьёзных аллергических реакций (например, ангионевротического отёка) [8] или артралгии [9].

Ранее нами был разработан метод для *in silico* оценки взаимодействия соединений с нежелательными мишенями, который заключается в установлении наличия в структурных формулах исследуемых молекул фрагментов, высокоспецифичных для конкретного вида биологической активности [10]. Этот метод позволяет идентифицировать возможные НР, которые потенциально могут стать причиной прекращения разработки новой АФС. В настоящем исследовании разработанный метод был применён к ряду фармацевтических субстанций, находящихся на различных стадиях клинических испытаний,



с целью прогнозирования потенциальных рисков приёма этих субстанций на основе оценки взаимодействия с двумя нежелательными мишенями: EGFR и DPP4.

МЕТОДИКА

Данные о фармацевтических субстанциях, исследуемых на различных этапах клинических испытаний, были получены из базы данных PubChem [11] и содержали 12070 структурных формул соединений, для которых информация о проведении клинических испытаний была представлена в одном из трёх реестров (табл. 1): ClinicalTrials.gov (реестр США), EudraCT (база данных клинических испытаний стран Европейского союза) и NIPH Clinical Trials Search of Japan (объединённый реестр клинических испытаний трёх исследовательских центров Японии). Из анализируемых структур 5198 являются ранее одобренными к медицинскому применению лекарственными соединениями, изучаемыми с целью их репозиционирования. Информация о проведении фазы I клинических испытаний была представлена для 6787 структур, о фазе II — для 8047 веществ, о фазе 3 — для 5373 соединений, о фазе 4 — для 3668 записей PubChem. Также в используемом

наборе данных мы обнаружили сведения о проведении исследований ранней фазы I, известной также как фаза 0, для 1249 соединений. Для 5300 структур информация о стадии проводимых испытаний не была предоставлена. Важно отметить, что одно соединение может находиться на разных этапах изучения в нескольких клинических испытаниях по разным нозологиям.

С использованием описанной ранее методики [10] оценки вклада каждого атома соединения в проявление его биологической активности мы построили структурные фрагменты, высокоспецифичные для ингибиторов EGFR и DPP4 (рис. 1). В качестве положительного контроля в анализируемый набор данных мы добавили структуры двух АФС, разрешение на медицинское применение которых было отозвано: мобоцетиниб [12], который блокирует EGFR, и саксаглиптин [13], снижающий активность DPP4.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

В результате проведённого поиска мы идентифицировали 18 фармацевтических субстанций, не являющихся репозиционируемыми одобренными ЛС, в структурных формулах которых присутствовали искомые высокоспецифичные

Таблица 1. Количество лекарственных соединений, находящихся на различных фазах клинических испытаний, зарегистрированных в трёх реестрах по данным PubChem

Название реестра	Количество лекарственных соединений*						
	Фаза 0	Фаза I	Фаза II	Фаза III	Фаза IV	Фаза не определена	Всего
ClinicalTrials.gov	1213	6338	6413	4164	2691	3429	9787
EudraCT	0	1164	4502	3282	2299	84	5872
NIPH Clinical Trials Search of Japan	0	173	396	251	256	1873	1951

Примечание: * — одно соединение может исследоваться в нескольких клинических испытаниях, проводимых на разных фазах.

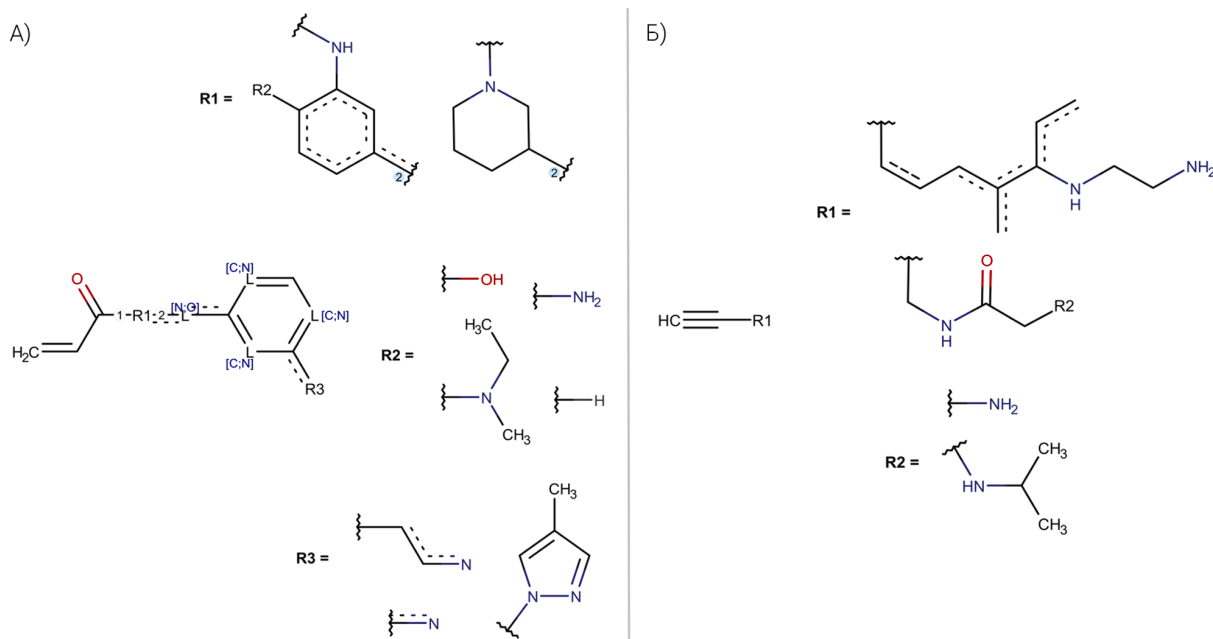


Рисунок 1. Построенные высокоспецифичные структурные фрагменты для: А) ингибиторов EGFR, Б) ингибиторов DPP4.

фрагменты. Одно соединение было найдено с использованием фрагмента, характерного для ингибиторов DPP4. Специфичный фрагмент ингибиторов EGFR содержали 17 найденных структур. Исходя из данных, представленных в PubChem, для 13 из них рецептор эпидермального фактора роста является терапевтической мишенью. Это указывает на то, что разработанный нами ранее метод [10] может быть использован для оценки не только нежелательной активности, но и фармакотерапевтического потенциала исследуемых веществ.

Поскольку целью данной работы была оценка “*off-target*” токсичности, то дальнейший анализ был сосредоточен на 5 найденных соединениях (табл. 2), основной механизм действия которых в терапии исследуемых в клинических испытаниях заболеваний не был опосредован EGFR или DPP4. Данные об экспериментальном тестировании идентифицированных веществ в отношении двух анализируемых мишеней в PubChem на настоящий момент отсутствуют. Добавленные в качестве контрольных соединений к анализируемым структурам мобоцетиниб и саксаглиптин, также были обнаружены с помощью построенных нами фрагментов.

Четыре найденных вещества (соединения 1–4) потенциально могут ингибировать EGFR. Поскольку этот тип тирозинкиназного рецептора является терапевтической мишенью при лечении ряда злокачественных новообразований (в частности, немелкоклеточного рака лёгких), важно отметить, что найденные соединения исследуются не только как противоопухолевые агенты (соединение 2), но и в качестве иммуносупрессантов.

Соединения 1 и 2 разрабатываются для терапии ревматоидного артрита. Несмотря на то, что в некоторых публикациях (например, [14]) сообщается о перспективности использования ингибиторов EGFR для лечения аутоиммунных артропатий, на настоящий момент в мире отсутствуют разрешённые для его лечения лекарственные препараты с подобным механизмом действия [15]. В связи с этим мы полагаем, что рецептор эпидермального фактора роста можно рассматривать в качестве нежелательной мишени для молекул 1 и 2. Принимая во внимание широкий спектр ассоциированных с EGFR НР, которые могут негативно повлиять на соотношение “польза-риск”, мы ожидаем, что разработка этих лекарственных препаратов будет прекращена, либо их применение будет ограничено определённой популяцией пациентов, не отвечающих на стандартные способы терапии.

Соединения 3 и 4 исследуются в качестве лекарственных средств для лечения атопического дерматита. Выявленное в результате нашего анализа наличие в структурных формулах этих молекул фрагментов, высокоспецифичных для ингибиторов EGFR, позволяет предположить, что разработка соединений 3 и 4 может быть прекращена по причине возникновения дерматологических НР или ухудшения течения заболевания.

Соединение 5, рассматриваемое в качестве кандидата для терапии различных злокачественных новообразований, может ингибировать DPP4. Согласно имеющимся данным *in vivo*, подавление активности данного фермента коррелирует со стимуляцией роста первичных опухолей и активацией процессов метастазирования [16]. Стоит учитывать, что в 2016 году американским медицинским регулятором было выпущено предупреждение о том, что ингибиторы DPP4 вызывают тяжёлую боль в суставах, которая может приводить к инвалидизации пациентов [17]. В связи с этим дальнейшая разработка соединения 5 в качестве противоопухолевого агента вероятнее всего будет прекращена.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, результаты анализа, проведённого с использованием нашего метода, позволяют предположить, что дальнейшее изучение пяти исследуемых фармацевтических субстанций, по-видимому, будет приостановлено вследствие их потенциального взаимодействия как минимум с одной нежелательной мишенью, ассоциированной с развитием НР, изменяющих соотношение “польза/риск” в неблагоприятную сторону. Проведение такого анализа на доклинических этапах процесса поиска и разработки новых лекарственных средств позволило бы избежать исследования небезопасных для данных фармакотерапевтических областей препаратов и снизить суммарные финансовые и временные затраты на разработку, а также возможные риски для пациентов и системы здравоохранения. Следует подчеркнуть, что проведённое исследование имеет ряд ограничений, в первую очередь связанных с необходимостью экспериментального подтверждения полученных теоретических выводов.

БЛАГОДАРНОСТИ

Авторы выражают искреннюю признательность компании ChemAxon за предоставление лицензии на программный комплекс Instant JChem.

ФИНАНСИРОВАНИЕ

Работа выполнена при финансовой поддержке Российского научного фонда (проект № 25-25-00106 от 26.12.2024 г.).

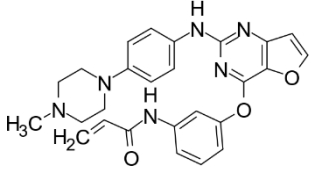
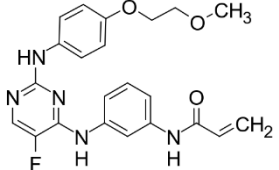
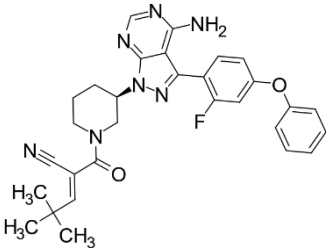
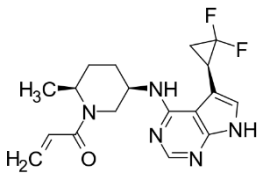
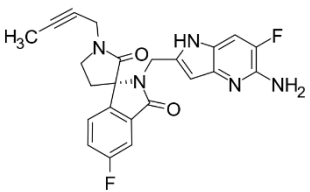
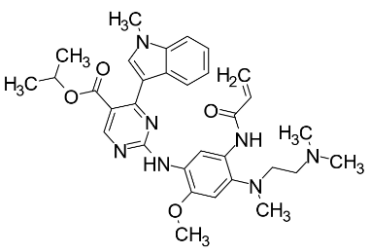
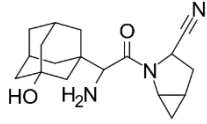
СОБЛЮДЕНИЕ ЭТИЧЕСКИХ СТАНДАРТОВ

Настоящая статья не содержит каких-либо исследований с участием людей или с использованием животных в качестве объектов.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Таблица 2. Структурные формулы и краткие характеристики выявленных потенциальных ингибиторов, исследуемых в клинических испытаниях

№	Структура	Идентификатор PubChem или наименование АФС	Мишень, ассоциированная с найденным фрагментом	Исследуемое или одобренное назначение	Макс. фаза исследования
1		56644522	EGFR	Ревматоидный артрит	Фаза II
2		59174488	EGFR	Лимфома / Лейкемия; Ревматоидный артрит	Фаза I; Фаза II
3		73438222	EGFR	Атопический дерматит	Фаза II
4		146343907	EGFR	Атопический дерматит	Фаза II
5		167507156	DPP4	Солідные опухоли; Гематологические злокачественные новообразования	Фаза I-II
6		Мобоцетиниб	EGFR	Немелкоклеточный рак лёгких	Отозван
7		Саксаглиптин	DPP4	Сахарный диабет II типа	Отозван

ЛИТЕРАТУРА

- Zhai J., Yan H., Zhang J., Yan H., Ma J., Zhang S. (2025) A comprehensive analysis of adverse drug reactions in 2020–2023: case studies. *Front. Pharmacol.*, **16**, 1628347. DOI: 10.3389/fphar.2025.1628347
- Bennett C.L., Hoque S., Olivieri N., Taylor M.A., Aboulafia D., Lubaczewski C., Bennett A.C., Vemula J., Schooley B., Witherspoon B.J., Godwin A.C., Ray P.S., Yarnold P.R., Ausdenmoore H.C., Fishman M., Herring G., Ventrone A., Aldaco J., Hrushesky W.J., Restaino J., Thomsen H.S., Yarnold P.R., Marx R., Migliorati C., Ruggiero S., Nabhan C., Carson K.R., McKoy J.M., Yang Y.T., Schoen M.W., Knopf K., Martin L., Sartor O., Rosen S., Smith W.K. (2020) Consequences to patients, clinicians, and manufacturers when very serious adverse drug reactions are identified (1997–2019): a qualitative analysis from the Southern Network on Adverse Reactions (SONAR). *EClinicalMedicine*, **31**, 100693. DOI: 10.1016/j.eclinm.2020.100693
- Tan Y., Hu Y., Liu X., Yin Z., Chen X.-W., Liu M. (2016) Improving drug safety: From adverse drug reaction knowledge discovery to clinical implementation. *Methods*, **110**, 14–25. DOI: 10.1016/j.ymeth.2016.07.023
- Jenkinson S., Schmidt F., Rosenbrier Ribeiro L., Delaunoy A., Valentin J.-P. (2020) A practical guide to secondary pharmacology in drug discovery. *J. Pharmacol. Toxicol. Methods*, **105**, 106869. DOI: 10.1016/j.vascn.2020.106869
- Dey S., Luo H., Fokoue A., Hu J., Zhang P. (2018) Predicting adverse drug reactions through interpretable deep learning framework. *BMC Bioinformatics*, **19**(Suppl 21), 476. DOI: 10.1186/s12859-018-2544-0
- Scott C., Dodson A., Saulnier M., Snyder K., Racz R. (2022) Analysis of secondary pharmacology assays received by the US Food and Drug Administration. *J. Pharmacol. Toxicol. Methods*, **117**, 107205. DOI: 10.1016/j.vascn.2022.107205
- Guggina L.M., Choi A.W., Choi J.N. (2017) EGFR inhibitors and cutaneous complications: a practical approach to management. *Oncol. Ther.*, **5**, 135–148. DOI: 10.1007/s40487-017-0050-6
- Mascolo A., Rafaniello C., Sportiello L., Sessa M., Cimmaruta D., Rossi F., Capuano A. (2016) Dipeptidyl peptidase (DPP)-4 inhibitor-induced arthritis/arthralgia: a review of clinical cases. *Drug Safety*, **39**(5), 401–407. DOI: 10.1007/s40264-016-0399-8
- Noguchi Y., Murayama A., Esaki H., Sugioka M., Koyama A., Tachi T., Teramachi H. (2021) Angioedema caused by drugs that prevent the degradation of vasoactive peptides: a pharmacovigilance database study. *J. Clin. Med.*, **10**(23), 5507. DOI: 10.3390/jcm10235507
- Savosina P.I., Дружиловский Д.С., Филимонов Д.А., Пороиков В.В. (2025) Конструирование высокоспецифичных структурных фрагментов для фильтрации соединений с нежелательной активностью. *Biomedical Chemistry: Research and Methods*, **8**(4), e00303. [Savosina P.I., Druzhilovskiy D.S., Filimonov D.A., Poroikov V.V. (2025) Design of highly specific structural fragments for filtering compounds with undesirable activities. *Biomedical Chemistry: Research and Methods*, **8**(4), e00303.] DOI: 10.18097/BMCRM00303
- PubChem database. Table of Contents. Clinical trials. Retrieved November 2, 2025, from: https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/classification/?hid=72&hmid=1856916&cache_uid_type=Compound&alias=PubChem%20Compound%20TOC:%20Clinical%20Trials
- United States Federal Register. Food and Drug Administration. Docket No. FDA–2024–N–3165. Retrieved November 24, 2025, from: <https://www.federalregister.gov/d/2024-15371>
- US Food and Drug Administration. FDA Drug Shortages. Saxagliptin Tablets. Retrieved November 24, 2025, from: https://www.accessdata.fda.gov/scripts/drugshortages/dsp_ActiveIngredientDetails.cfm?AI=Saxagliptin+Tablets&st=d&tab=tabs-4&panels=0
- Swanson C.D., Akama-Garren E.H., Stein E.A., Petralia J.D., Ruiz P.J., Edalati A., Lindstrom T.M., Robinson W.H. (2012) Inhibition of epidermal growth factor receptor tyrosine kinase ameliorates collagen-induced arthritis. *J. Immunol.*, **188**(7), 3513–3521. DOI: 10.4049/jimmunol.1102693
- Savosina P., Дружиловский Д., Филимонов Д., Пороиков В. (2024) WWAD: the most comprehensive small molecule World Wide Approved Drug database of therapeutics. *Front. Pharmacol.*, **15**, 1473279. DOI: 10.3389/fphar.2024.1473279
- Yang F., Takagaki Y., Yoshitomi Y., Ikeda T., Li J., Kitada M., Kumagai A., Kawakita E., Shi S., Kanasaki K., Koya D. (2019) Inhibition of dipeptidyl peptidase-4 accelerates epithelial-mesenchymal transition and breast cancer metastasis via the CXCL12/CXCR4/mTOR axis. *Cancer Res.*, **79**(4), 735–746. DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-18-0620
- FDA Drug Safety Communication: FDA warns that DPP-4 inhibitors for type 2 diabetes may cause severe joint pain. Retrieved November 2, 2025, from: <https://www.fda.gov/drugs/drug-safety-and-availability/fda-drug-safety-communication-fda-warns-dpp-4-inhibitors-type-2-diabetes-may-cause-severe-joint-pain>

Поступила в редакцию: 05.11.2025.

После доработки: 21.11.2025.

Принята к печати: 21.11.2025.

**PREDICTION OF POTENTIAL ADVERSE DRUG REACTIONS
UTILIZING HIGHLY SPECIFIC STRUCTURAL FRAGMENTS**

*P.I. Savosina**, *D.A. Filimonov*, *D.S. Druzhilovskiy*

Institute of Biomedical Chemistry,
10 Pogodinskaya str., Moscow, 119121 Russia; *e-mail: polina.savosina@ibmc.msk.ru

The use of *in silico* approaches to assess potential adverse reactions of new pharmaceutical substances reduces the risks, financial and time costs, associated with drug development. Using our previously developed method for identifying chemical motifs associated with certain types of undesirable biological activity, we have evaluated the off-target toxicity of clinically investigated pharmaceutical substances that would help to evaluate the potential risks of further research and use in clinical practice. For this purpose, we have created highly specific structural fragments for epidermal growth factor receptor and dipeptidyl peptidase 4 inhibitors, which are two molecular targets associated with a wide range of adverse reactions. A search for compounds containing these fragments was performed among 12,070 entries with information on clinical trials in the PubChem database. We have shown that five compounds entering phase I and II trials may have an unfavorable benefit-risk ratio due to the potential inhibition of at least one of the analyzed enzymes. Incorporating such analytical frameworks into early drug discovery and preclinical assessment could substantially reduce overall development costs and timelines, facilitating the introduction of safer and more cost-effective therapeutic agents.

The whole English version is available at <http://pbmc.ibmc.msk.ru>.

Keywords: *in silico* studies; undesirable molecular targets; “*off-target*” toxicity; structural fragments; adverse drug reaction

Funding. This study was supported by the Russian Science Foundation grant no. 25-25-00106.

Received: 05.11.2025; revised: 21.11.2025; accepted: 21.11.2025.