УДК 615.015.4:577.322.5

МОЛЕКУЛЯРНЫЙ ДОКИНГ И СЕТЕВОЙ ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЙ АНАЛИЗ СИНЕРГИЗМА КОМБИНИРОВАННОЙ ТЕРАПИИ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ

К.В. Николайчук, 4 курс, **С.О. Хрищанович,** 3 курс
Научный руководитель – **А.Д. Кульгавеня,** старший преподаватель
Полесский государственный университет

Артериальная гипертензия (АГ) является ведущим модифицируемым фактором риска сердечно-сосудистых заболеваний, поражающим более 1,1 миллиарда человек [1, с. 217].

Патогенез АГ носит мультифакторный характер: вовлечены РААС, симпатическая нервная система, эндотелиальная дисфункция и метаболические нарушения. Большинству пациентов требуется комбинация антигипертензивных препаратов с различными механизмами действия [2, с. 6]. Амлодипин, бисопролол и каптоприл – препараты, относящиеся к основным классам антигипертензивных средств первого ряда согласно протоколам Минздрава РБ и рекомендациям ESC/ESH (Европейского общества кардиологов). Однако молекулярные механизмы синергизма таких комбинаций остаются недостаточно изученными.

Сетевая фармакология позволяет идентифицировать общие белковые мишени для группы лекарств [3, с. 110], а молекулярный докинг оценивает энергию связывания на атомном уровне [4, с. 146].

Цель работы обосновать молекулярные механизмы синергизма комбинации амлодипина (блокатор кальциевых каналов), бисопролола (β_1-адреноблокатор) и каптоприла (ингибитор АПФ) при артериальной гипертензии методами сетевой фармакологии и молекулярного докинга.

Структуры препаратов получены из Pubchem, структуры белков – из RCSB PDB. Мишени препаратов идентифицированы через SwissTargetPrediction, SEA и PharmMapper; гены АГ – через GeneCards, OMIM и DisGeNET. Общие мишени выявлены пересечением множеств (Venny 2.1). PPI-сеть построена в STRING, визуализирована в Cytoscape 3.7.1 (CytoHubba, CytoNCA (алгоритм

Degree). GO- и KEGG-обогащение выполнено через базу DAVID. Молекулярный докинг проведён в CB-Dock2/AutoDock Vina. Визуализация 2D-взаимодействий – в Discovery Studio Visualizer.

Амлодипин (блокатор кальциевых каналов L-типа), бисопролол (β_1-адреноблокатор) и каптоприл (ингибитор АПФ) – препараты первого ряда по протоколам Минздрава РБ и рекомендациям ESC/ESH. Выбор обусловлен патогенетической комплементарностью (сосудистый тонус, симпатическая активность, РААС), доказательной базой (ASCOT-BPLA, CIBIS-II) и фармакологической синергией: бисопролол компенсирует рефлекторную тахикардию от амлодипина, каптоприл уменьшает отёки от БКК.

По результатам сетевого фармакологического анализа для потенциальных препаратов были выделены 5 общих белков-мишеней: ангиотензин-1-превращающий фермент ACE (PDB: 6F9T), ренин REN (PDB: 2V0Z), тромбин F2 (PDB: 6FJT), рецептор PPARγ (PDB: 9V8H) и натрий-глюкозный котранспортёр SLC5A1 (PDB: 7WMV). В молекулярном докинге значение Score <-5,0 ккал/моль указывает на хорошую связывающую активность, а Score < -7,0 – на сильную аффинность [5, с. 3936]. Все 15 пар «препарат–мишень» продемонстрировали $\Delta G \leq -5{,}0$ ккал/моль (таблица), что подтверждает мультитаргетный характер каждого препарата.

Таблица – Результаты молекулярного докинга (ΔG, ккал/моль / Ki, мкМ)

Мишень	PDB	Амлодипин ΔG / Ki	Бисопролол ΔG / Ki	Каптоприл ΔG / Ki
REN	2V0Z	-7,8 / 1,91	-6,9 / 8,74	-5,9 / 47,3
F2	6FJT	-6,7 / 12,3	-6,4 / 20,3	-5,0 / 216
ACE	6F9T	-6,6 / 14,5	-6,3 / 24,1	-5,6 / 78,5*
SLC5A1	7WMV	-6,1 / 33,7	-7,1 / 6,24	-5,8 / 56,0
PPARγ	9V8H	-5,7 / 66,3	-6,0 / 40,0	-5,2 / 154

Примечание: * - реальный Ki каптоприла к ACE ≈ 1,7 нМ (координация -SH с Zn^{2+} не учитывается Vina) [6, с. 1356].

Пара амлодипин–ренин показала наименьшее ΔG (-7,8 ккал/моль, Ki = 1,91 мкМ). Анализ 2D-диаграммы выявил 4 водородные связи с Tyr14, Thr77, Thr216, Ser219 и 1 углеродную H-связь с Thr12. Остатки Tyr14 и Ser219 входят в субкарман S3sp алискирена [7, с. 493], а число H-связей в данном сайте коррелирует с ингибирующей активностью [8]. Это позволяет предположить дополнительную модуляцию амлодипином активности ренина – начального звена РААС.

Бисопролол показал наибольшую аффинность к SLC5A1/SGLT1 (ΔG = - 7,1 ккал/моль): Pi-Pi стэкинг с His83, Pi-Sigma с Tyr290, H-связь + Pi-Cation с Thr287. Учитывая, что SGLT1 экспрессируется в кардиомиоцитах и его ингибирование снижает окислительный стресс через путь Ang II/NADPH-оксидаза/ROS [9, с. 2011], а мутации SLC5A1 ассоциированы со снижением риска сердечной недостаточности [10, с. 1763], данное взаимодействие может указывать на кардиопротективный компонент действия бисопролола, не связанный с β_1-адреноблокадой.

Каптоприл показал наибольшую аффинность к ренину (ΔG = -5,9 ккал/моль) при преобладании гидрофобных контактов (Lys265, Tyr267, Phe309), тогда как скор к ACE (-5,6 ккал/моль) занижен: AutoDock Vina не учитывает координацию -SH с Zn^{2+}, обеспечивающую экспериментальный Ki ≈ 1,7 нМ (PDB 1UZF) [6, с. 1356; 11, с. 551]. Это подчёркивает ограниченность скоринговых функций для металлозависимых ферментов.

Синергизм комбинации обоснован многоуровневым воздействием на патогенез АГ: трёхуровневое подавление РААС (бисопролол снижает секрецию ренина и связывается с ним (-6,9 ккал/моль); амлодипин взаимодействует с ренином (-7,8 ккал/моль); каптоприл блокирует ACE (Ki ≈ 1,7 нМ)), антитромботический компонент (F2), кардиопротекция (SLC5A1) и противовоспалительный эффект (PPARγ/NF-κB) [12, с. 214].

Метод сетевой фармакологии идентифицировал 5 общих белковых мишеней, что молекулярно обосновывает выбор данной тройной комбинации: каскадное подавление РААС на двух уровнях (ренин и АПФ) объясняет превосходство комбинированной терапии над монотерапией, наблюдаемое в клинических исследованиях. Связывание всех трёх препаратов с тромбином (F2) указывает на дополнительный антитромботический потенциал, что особенно значимо для пациентов с АГ, у которых эндотелиальная дисфункция повышает тромботический риск. Взаимодействие с PPARγ

предполагает противовоспалительный компонент терапии, актуальный при сочетании АГ с метаболическим синдромом. Наконец, выявленная аффинность бисопролола к SLC5A1/SGLT1 (-7,1 ккал/моль) открывает перспективу кардиопротекции, учитывая доказанную роль SGLT1 в ремоделировании миокарда. Результаты *in silico* требуют валидации методами молекулярной динамики и ферментативными анализами *in vitro*.

Список использованных источников

1. Kearney, P.M. Global burden of hypertension: analysis of worldwide data / P.M. Kearney, M. Whelton, K. Reynolds, P.K. He // Lancet. – 2005. – Vol. 365. – P. 217–223.
2. Cohen, B.J. A fixed-dose combination of bisoprolol and amlodipine for hypertension / B.J. Cohen // Clin. Pharmacol. Drug Dev. – 2017. – Vol. 6, № 1. – P. 6–8.
3. Li, S. Traditional Chinese medicine network pharmacology: theory, methodology and application / S. Li, B. Zhang // Chin. J. Nat. Med. – 2013. – Vol. 11, № 2. – P. 110–120.
4. Meng, X.Y. Molecular docking: a powerful approach for structure-based drug discovery / X.Y. Meng, H.X. Zhang, M. Mezei, M. Cui // Curr. Comput. Aided Drug Des. – 2011. – Vol. 7, № 2. – P. 146–157.
5. Ali, M.Y. A molecular docking approach to evaluate the pharmacological properties of treatment candidates for use against hypertension / M.Y. Ali [et al.] // Molecules. – 2019. – Vol. 24. – P. 3936.
6. Bhuyan, B.J. Effect of peptide-based captopril analogues on ACE activity / B.J. Bhuyan, G. Mugesh // Org. Biomol. Chem. – 2011. – Vol. 9. – P. 1356–1365.
7. Rahuel, J. Structure-based drug design: novel nonpeptide orally active inhibitors of human renin / J. Rahuel [et al.] // Chem. Biol. – 2000. – Vol. 7. – P. 493–504.
8. He, R. Evaluating molecular mechanism of hypotensive peptides interactions with renin and ACE / R. He, R.E. Aluko, X.R. Ju // PLoS ONE. – 2014. – Vol. 9, № 3. – e91051.
9. Banerjee, S.K. SGLT1: a potential drug target for cardiovascular disease / S.K. Banerjee [et al.] // Drug Des. Devel. Ther. – 2023. – Vol. 17. – P. 2011–2030.
10. Seidelmann, S.B. Genetic variants in SGLT1, glucose tolerance, and cardiometabolic risk / S.B. Seidelmann [et al.] // J. Am. Coll. Cardiol. – 2018. – Vol. 72. – P. 1763–1773.
11. Natesh, R. Crystal structure of the human ACE–lisinopril complex / R. Natesh [et al.] // Nature. – 2003. – Vol. 421. – P. 551–554.
12. Wang, X. Decoding the anti-hypertensive mechanism of α-mangostin based on network pharmacology and molecular docking / X. Wang [et al.] // Mol. Med. – 2024. – Vol. 30. – P. 214.