УДК 616:615.014:615.31:615.32
https://doi.org/10.30895/1991-2919-2025-724
Обзор | Review

Check for updates
CC BY 4.0

Е.В. Авдеева ✉,
Н.Р. Варина,
Т.К. Рязанова,
В.А. Куркин,
Н.В. Исакова,
Л.Т. Волова,
Д.А. Полторецкий

Этиопатогенетическая архитектура разработки лекарственных средств (на примере этиопатогенеза подагры)

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Самарский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, ул. Чапаевская, д. 89, г. Самара, 443079, Российская Федерация

✉ ***Авдеева Елена Владимировна***; *e.v.avdeeva@samsmu.ru*

РЕЗЮМЕ

ВВЕДЕНИЕ. Системное понимание патофизиологических и патобиохимических путей заболеваний и патологических состояний является насущной потребностью как для врачей при постановке диагноза и лечении конкретного пациента, так и для разработчиков лекарственных средств (ЛС). Накопленные знания в медицинской и в смежных сферах, быстрое развитие цифровых инструментов делают возможным на качественно новом уровне смоделировать систему реактивности организма в норме и патологии. Это приведет к созданию цифровой архитектуры состояний организма с взаимосвязанными звеньями патогенеза, которые и будут находиться в фокусе внимания исследователей от дизайна ранней разработки ЛС до клинических исследований.

ЦЕЛЬ. Ревизия имеющихся подходов и построение на их основе этиопатогенетической архитектуры состояний и заболеваний как фундаментальной основы целенаправленной разработки лекарственных средств.

ОБСУЖДЕНИЕ. В исследовании были показаны необходимость и возможность (на примере подагры) построения объемной этиопатогенетической архитектуры состояний и заболеваний организма, основанной на иерархических связях патологических процессов на разных уровнях организации живого. Обоснованы основные векторы ее использования: для медицинских целей — основанная на данных диагностика состояний и заболеваний индивида, персонификация фармакотерапии; для фармацевтических целей — основа для исследования фармакодинамики ЛС начиная со скрининга веществ-кандидатов, использования методологических возможностей таргетных и мультитаргетных подходов в разработке ЛС. На примере архитектуры этиопатогенеза подагры обсуждена логика в разработке дизайна исследования ЛС.

ВЫВОДЫ. Предложена методология построения этиопатогенетической архитектуры как отражение причинно-следственных связей с разным уровнем значимости в формировании патологических состояний и заболеваний организма. Этиопатогенетический подход должен стать связующей основой между всеми этапами создания и применения новых ЛС, а также при исследовании возможности расширения показаний к применению уже использующихся ЛС. Появляются новые возможности и для разработки этиопатогенетических моделей разных уровней сложности: от drug-дизайна на молекулярном уровне до моделирования патофизиологических процессов на организменном уровне.

Ключевые слова: патогенез; саногенез; этиопатогенетические кластеры; диагностика состояний; экспериментальные модели этиопатогенеза; разработка лекарственных средств; подагра; этиопатогенез

Для цитирования: Авдеева Е.В., Варина Н.Р., Рязанова Т.К., Куркин В.А., Исакова Н.В., Волова Л.Т., Полторецкий Д.А. Этиопатогенетическая архитектура разработки лекарственных средств (на примере этиопатогенеза подагры). *Регуляторные исследования и экспертиза лекарственных средств.* 2025. https://doi.org/10.30895/1991-2919-2025-724

Финансирование. Работа выполнена в инициативном порядке, без спонсорской поддержки.

Потенциальный конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

© Е.В. Авдеева, Н.Р. Варина, Т.К. Рязанова, В.А. Куркин, Н.В. Исакова, Л.Т. Волова, Д.А. Полторецкий, 2025

Elena V. Avdeeva ✉,
Natalia R. Varina,
Tatyana K. Ryazanova,
Vladimir A. Kurkin,
Natalia V. Isakova,
Larissa T. Volova,
Denis A. Poltoretskii

Aetiopathogenetic Architecture for Pharmaceutical Development (Using Gout as a Case Study)

Samara State Medical University,
89 Chapaevskaya St., Samara 443079, Russian Federation

✉ ***Elena V. Avdeeva***; *e.v.avdeeva@samsmu.ru*

ABSTRACT

INTRODUCTION. A holistic understanding of the physiological and biochemical pathways involved in pathogenesis is needed both for doctors diagnosing and treating patients and for drug developers. The accumulated knowledge in medicine and related fields, combined with the rapid development of digital tools, enables simulating the response systems of the body under normal and pathological conditions at a qualitatively new level. Being able to perform such simulations will lead to creating a digital architecture of body conditions, with interconnected links in the chain of pathogenesis being the focal points for researchers advancing medicines from early development to clinical trials.

AIM. This study aimed to review existing approaches that could form a foundation for constructing an aetiopathogenetic architecture of pathological conditions and diseases that would serve as a framework for targeted drug development.

DISCUSSION. Using gout as a case study, the authors demonstrated the necessity and possibility of developing a three-dimensional aetiopathogenetic architecture of pathological conditions and diseases that would be based on the hierarchical relationships of pathological processes at different biological organisation levels. The study identified key applications for the aetiopathogenetic architecture. In medicine, the aetiopathogenetic architecture could be used in data-driven individual diagnostics and personalised pharmacotherapy. In pharmaceutics, the aetiopathogenetic architecture could provide a platform for investigating pharmacodynamics, from screening candidate compounds to applying targeted and multitargeted approaches in pharmaceutical development. The authors used the aetiopathogenetic architecture of gout as a case study to discuss the logic behind designing studies of medicines.

CONCLUSIONS. The article proposes a methodology for constructing an aetiopathogenetic architecture reflecting cause-and-effect relationships of different significance to the development of pathological conditions and diseases. The aetiopathogenetic approach should become an integrative framework for all stages of the development and use of novel medicines, as well as a basis for expanding the indications for existing medicines. New opportunities are arising for the development of aetiopathogenetic models of varying complexity that can be used in projects ranging from drug design at the molecular level to pathophysiological modelling at the organismal level.

Keywords: pathogenesis; sanogenesis; aetiopathogenetic clusters; diagnosis of conditions; experimental models of aetiopathogenesis; pharmaceutical development; gout; aetiopathogenesis

For citation: Avdeeva E.V., Varina N.R., Ryazanova T.K., Kurkin V.A., Isakova N.V., Volova L.T., Poltoretskii D.A. Aetiopathogenetic architecture for pharmaceutical development (using gout as a case study). *Regulatory Research and Medicine Evaluation.* 2025. https://doi.org/10.30895/1991-2919-2025-724

Funding. The study reported in this publication was conducted on the authors' initiative, without external funding.

Disclosure. The authors declare no conflict of interest.

ВВЕДЕНИЕ

В настоящее время доминирует нозологический подход в диагностике и лечении заболеваний, первичной и вторичной профилактике, реабилитации. В основе — симптомы болезней, подтверждаемые данными физикальных и лабораторных исследований, что, несомненно, является эффективной основой профессиональной деятельности врачей. Медицинское и фармацевтическое сообщество ориентируются на МКБ-10 и на переход на МКБ-11. Основой стандартизации медицинской помощи являются утвержденные на федеральном уровне клинические рекомендации и стандарты оказания

медицинской помощи (см., например, рекомендации[1]). При этом ученые-медики, биологи и разработчики лекарственных средств (ЛС) ищут пути выхода на новый уровень понимания патологии, перехода от борьбы с заболеванием к лечению больного — воздействию на организм как на целостную систему взаимосвязанных процессов.

Объем эмпирических сведений, клинических наблюдений, появление медицинских информационных систем и баз данных (БД), приложений с применением технологий искусственного интеллекта, платформ для дизайна ЛС позволяют полностью перейти к патогенетически обоснованной фармакокоррекции, воплотить концепцию 4П-Медицины (предикция, профилактика, персонализация и партисипация) и 5П (+прецизионная/точная медицина) [1–4].

На наш взгляд, для этого необходимо на основе уже известных патофизиологических и патобиохимических знаний[2] выстроить систему реактивности организма: от общепатологических состояний через кластеры ассоциированных процессов до более конкретных и локализованных реакций организма с выходом в диагностику, первичную и вторичную профилактику, лечение и реабилитацию пациента[3]. Система взаимосвязанных процессов должна представлять собой 3D-архитектуру, как, собственно, и сама объемная система организма. Ее построение представляется сложной комбинаторной задачей. На текущем этапе достижим переход на качественно новый уровень структуризации медицинского знания и оказания медицинской помощи (прогноз течения, персонифицированное медикаментозное и немедикаментозное лечение, система поддержки принятия решений для врача, рекомендации для пациента, логистика, планирование затрат и т.д.). В такой динамической архитектуре необходимо обозначить этиопатогенетическую связанность процессов и их клинических проявлений во времени, соответствующих им диапазонов медицинских данных (медицинские изображения, патологическая анатомия, патологическая биохимия, параметры иммунного гомеостаза, генетические данные и др.). Эта система должна быть интегративной площадкой нескольких предназначений: фундаментального понимания причинно-следственных связей и обусловленности конкретных патологий и их сочетаний, персонификации лечения, создания ЛС[4]. Также потребуются новые цифровые решения — математическое моделирование процессов, управление информацией, машинное обучение и большие вычислительные мощности [5].

В настоящем времени активно ведутся разработки по отдельным блокам (бóльшая часть — онкология, кардиология), в том числе вузовскими коллективами (СПбГУ, Сеченовский университет, РНИМУ им. Н.И. Пирогова, Самарский ГМУ и др.) [6–9]. Дальнейшие солидарные усилия, на наш взгляд, сделают реальным построение целостной архитектуры, динамично дополняемой новыми данными о механизмах заболеваний, воздействием на них биологически активных веществ (БАВ).

Цель работы — ревизия имеющихся подходов и построение на их основе этиопатогенетической архитектуры состояний и заболеваний как фундаментальной основы выбора направлений разработки ЛС.

Поиск данных для настоящего обзора включал базы данных и библиотечные системы: PID; Reactome; BRENDA; KEGG; eLIBRARY.RU; Scopus; PubMed; PubChem; КиберЛенинка, приняты во внимание материалы официальных сайтов Управления по контролю за качеством продуктов питания и лекарственных средств США (U.S. Food and Drug Administration, FDA), Европейского агентства по лекарственным средствам (European Medicines Agency, EMA).

Поисковая работа с применением перечисленных БД была реализована по следующим поисковым терминам и (или) их комбинациям: «этиопатогенез», «разработка лекарственных средств», «иерархия патологических состояний» («aetiopathogenesis», «drug discovery», «hierarchy of pathological conditions») и др. Отбор релевантных данных проводился вручную по критериям актуальности и значимости данных для цели обзора. В качестве наиболее значимых отобрано 75 статей по тематике обзора. Глубина поиска по ключевым словам — 15 лет.

---

[1] Ассоциация ревматологов России. Подагра. Клинические рекомендации. 2018.
Научно-клинический центр эндоурологии. Мочекаменная болезнь. Клинические рекомендации. 2020.
[2] Зайчик АШ, Чурилов ЛП. Патологическая физиология. Т. 2. Патохимия. СПб.: ЭЛБИ-СПб; 2007.
[3] Глыбочко ПВ, Аляев ЮГ, Григорьев НА. Урология. От симптомов к диагнозу и лечению. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2014.
[4] Куркин ВА, Акимова НЛ, Авдеева ЕВ, Ежков ВН, Петрухина ИК. Иммунная система и иммунокорректоры. Самара: Офорт; 2010.

ОСНОВНАЯ ЧАСТЬ

Иерархия патологических процессов

Успехи медицины в физикальном обследовании, патобиохимии, получении и обработке медицинских изображений позволяют объективно судить о конкретных нормальных или патологических явлениях и процессах, в том числе в измеримых величинах, давать этиопатогенетическое обоснование болезней [10–13].

С позиции специалистов, изучающих фармакодинамику процессов, интересна вертикальная архитектура преемственности процессов и их проявлений во времени [14, 15]. Она представлена построением связей между процессами на молекулярном, клеточном, тканевом, органном и системном уровнях организации живого. Это должно быть основой для введения весов значимости патофизиологических процессов в развитии патологии [16–20].

Иерархию патологических процессов целесообразно представить несколькими уровнями *(рис. 1)*, где каждый последующий уровень локализации и проявленности патологии обусловлен процессами нижележащего уровня.

Уровень № 1. Задает на молекулярно-генетическом и клеточном уровнях типологию процессов — общепатологические / типовые / не привязанные к конкретным системам и органам процессы, инициированные разнообразными этиологическими причинами и факторами (уровень № 0), а также горизонтальными взаимодействиями общепатологических процессов. К ним принято относить нарушения обмена белков, жиров и углеводов, минерального обмена, энергетического обмена, нарушения реактивности, воспаление, канцерогенез и ряд других.

Уровень № 2. Типовые реакции организма (общие звенья патогенеза) с проявлениями на тканевом уровне — смещение баланса в системе «прооксидант — антиоксидант», изменение липидного спектра и холестеринопатии, нарушения терморегуляции, водно-электролитного баланса, кислотно-щелочного равновесия, иммунного гомеостаза, механизмов адаптации, гипоксия, шок, стресс и др.

Уровень № 3. Локализация патологических процессов на уровне функциональных систем и органов, формирующих пересекающиеся каскады разнообразных реакций организма и уже на организменном уровне создающих ландшафт нозологических форм, включая коморбидные состояния.

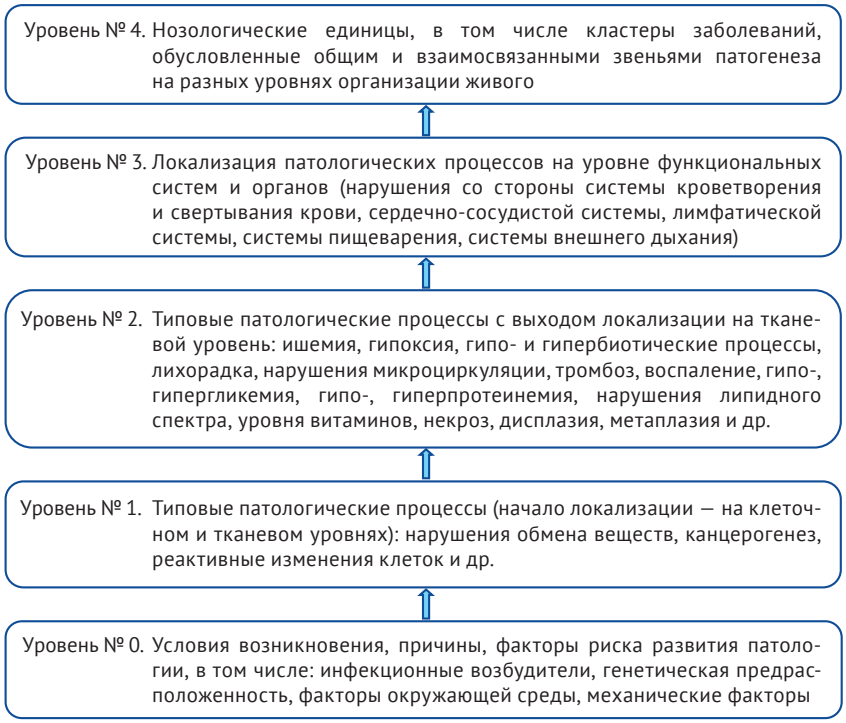


Рисунок подготовлен авторами. Перевод опубликован на сайте журнала. https://doi.org/10.30895/1991-2919-2025-724-fig1 / The figure is prepared by the authors. See the English version at the journal site. https://doi.org/10.30895/1991-2919-2025-724-fig1

Рис. 1. *Схематическое представление иерархии патологических процессов*

Fig. 1. *Schematic representation of the hierarchy of pathological processes*[5]

[5] Рисунок на английском языке приведен на сайте журнала. https://doi.org/10.30895/1991-2919-2025-724-fig1

К таковым можно отнести разнообразные проявления, связанные с нарушениями со стороны высших регуляторных систем — нейрогуморальной и гормональной (перевозбуждение симпатической системы, цитокиновый шторм), обменных процессов (атеросклероз, остеопороз, метаболический синдром), иммунодефицитные состояния и аутоиммунные процессы. Взаимообусловленные процессы приводят к формированию объемной сети патогенеза целых кластеров состояний и далее ассоциированных заболеваний.

Уровень № 4. Собственно нозологические единицы, а также их комплексы — кластеры заболеваний, обусловленные общими и взаимосвязанными на разных уровнях организации живого звеньями патогенеза. Выраженность проявлений патологии, подтвержденная медицинскими данными, является основой для принятия врачебных (и иных) решений в области диагностики состояний пациентов и лечебно-профилактических мероприятий.

Кластеры патологических процессов: состояний и заболеваний

В плане структуризации причинно-следственных связей патологических процессов особого внимания заслуживает концепция этиопатогенетических кластеров и алгоритмических матриц, предложенная Z. Kovač. Этиопатогенетические кластеры представляют собой взаимосвязи, пересечения и интеграционные точки естественного развития во времени патологических процессов [21]. В настоящее время выделяют 91 кластер, которые имеют тенденцию к выстраиванию сети и межкластерных соединений на различных уровнях иерархии реактивности организма.

На основе данной парадигмы описан патогенез почти тысячи заболеваний, что имеет высокую ценность и для научного сообщества, и для специалистов практического здравоохранения, и для образовательных целей.

В развитие системного подхода следующим шагом для научного сообщества представляется работа с большими данными, использование возможностей искусственного интеллекта: определение уровней значимости медицинских данных для оценки состояния индивида, диагностики, основанной на данных, прогноза течения заболевания и появления новых патологий. Это позволит создать объемную и динамичную цифровую архитектуру состояний организма в их взаимосвязи, на разных уровнях организации живого, в норме и патологии.

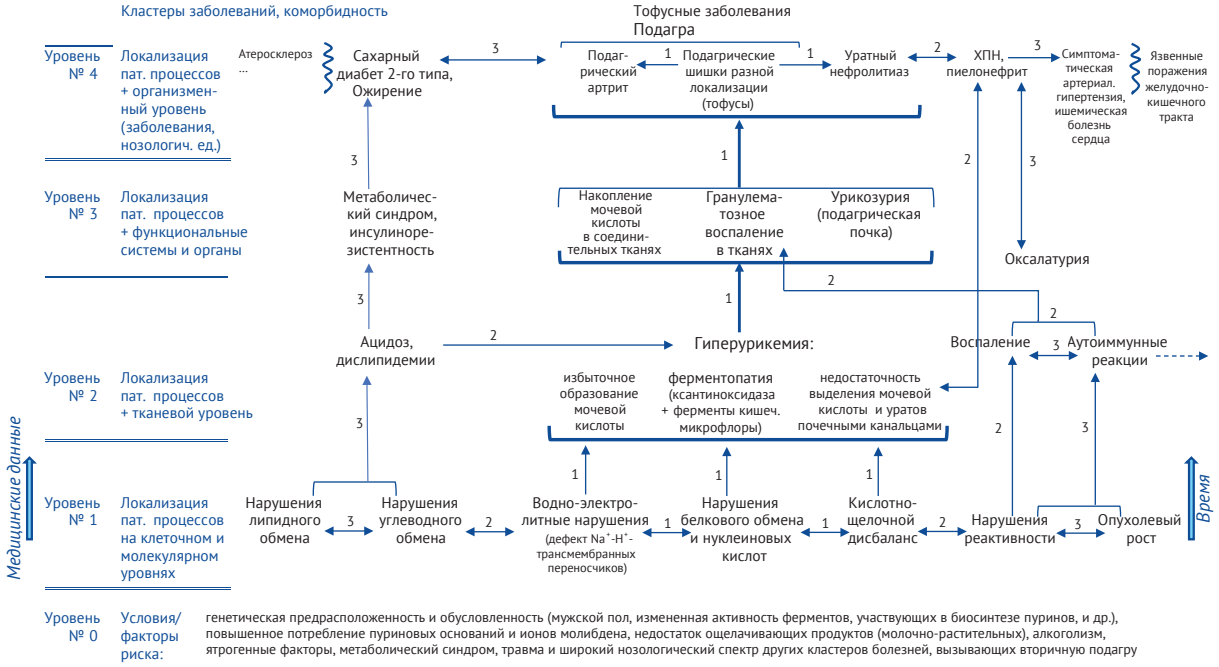
В качестве фрагмента такой архитектуры можно привести составленную нами планарную схему *(рис. 2)*, отражающую нарушения обмена пуринов и мочевой кислоты, что лежит в основе патогенеза подагры, уратного нефролитиаза и других ассоциированных заболеваний. Этиопатогенез состояний представлен в соответствии с иерархией патологических процессов *(рис. 1)*, их взаимообусловленность обсуждена в ряде публикаций и обзоров [22–29]. Стрелками обозначены связи между состояниями и реакциями организма на разных уровнях организации живого; цифры над стрелками — уровни значимости (веса) взаимосвязей и вероятности проявления состояний и заболеваний *(рис. 2*[6]*)*.

На базе архитектуры этиопатогенеза подагры *(рис. 2)* практически значимым представляется построение диаграммы состояний и заболеваний индивида (уровень № 4) на основании медицинских данных пациента, связанных с соответствующими звеньями этиопатогенеза [22, 25, 28]. По сути на основе архитектуры / кластера состояний формируется кластер заболеваний пациента. Для простоты восприятия объемная архитектура заболеваний индивида может быть представлена диаграммой на плоскости. Ее назначение — ориентировать в привязке ко времени врача и пациента по наличию и выраженности патологии(й). В ходе динамического наблюдения за состоянием организма (когда данные в том числе отражаются на последующих аналогичных диаграммах) делается прогноз течения уже диагностированных и риска появления новых заболеваний для конкретного пациента. Пример кластера болезней пациента «X» по состоянию на конкретную дату представлен диаграммой на *рис. 3*.

В основе указанных на модельной диаграмме диагнозов, в свою очередь, лежат обусловливающие их патологические процессы [12, 13, 19], которые должны быть представлены в соответствующих им архитектурах состояний (аналогично отраженной на *рис. 2*). Вместе с тем для индивида, причем в динамике прогресса или регресса заболеваний, формируется объемная архитектура состояний (меняющаяся во времени).

Таким образом, прогноз течения уже имеющейся патологии, риски развития и ранняя диагностика ассоциированных состояний и заболеваний, принятие соответствующих решений все более могут основываться на данных (где медианные значения — метаданные и метаанализ) и отражаться

[6] Рисунок на английском языке приведен на сайте журнала. https://doi.org/10.30895/1991-2919-2025-724-fig2



МК – мочевая кислота, моноурат натрия; ХПН – хроническая почечная недостаточность; СД – сахарный диабет; ИБС – ишемическая болезнь сердца
UA, uric acid, sodium monourate; CKD, chronic kidney disease; DM, diabetes mellitus; CHD, coronary heart disease

Рисунок подготовлен авторами. Перевод опубликован на сайте журнала. https://doi.org/10.30895/1991-2919-2025-724-fig2 / The figure is prepared by the authors. See the English version at the journal site. https://doi.org/10.30895/1991-2919-2025-724-fig2

Рис. 2. *Архитектура этиопатогенеза подагры (фрагмент)*

Fig. 2. *Aetiopathogenetic architecture of gout (fragment)*

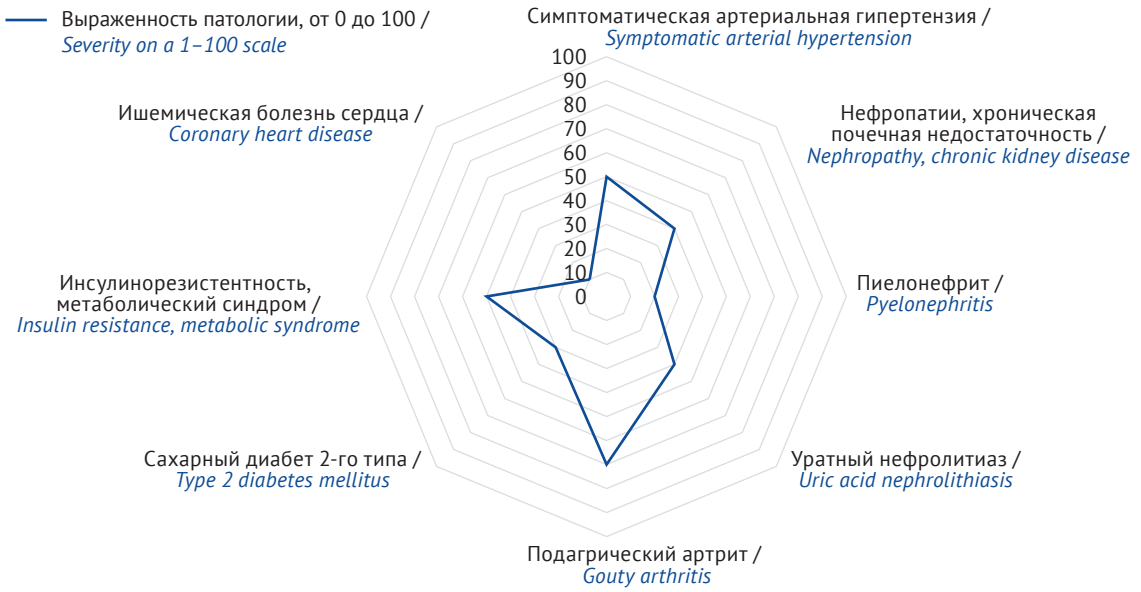


Рисунок подготовлен авторами / The figure is prepared by the authors

Рис. 3. *Диаграмма проявленности заболеваний пациента «X».*

Fig. 3. *Disease manifestation diagram of Patient X.*

в объемной цифровой архитектуре состояний организма. Кроме того, она может быть ориентиром для разработки и персонифицированного применения ЛС как сочетанного воздействия на несколько звеньев патогенеза, так и на конкретную мишень [30–35].

Архитектура этиопатогенеза как методологическая основа разработки экспериментальных моделей и лекарственных средств

Как для фундаментального понимания развития различных патологических состояний, так и для изучения воздействия БАВ этиопатогенетическая архитектура может быть реализована начиная с этапа скрининга кандидатов в ЛС и до постмаркетингового исследования лекарственных препаратов (ЛП).

В последние десятилетия произошел переход парадигмы разработки ЛС от «классических» подходов, ориентированных на функцию (в которых оценка биологических эффектов потенциальных ЛС проводилась на уровне ткани или организма; «фенотип-направленный» поиск ЛС; биомиметический подход и др.) с последующими механистическими исследованиями, к более поздним подходам, основанным на мишенях, где первоначальные анализы обычно включают оценку взаимодействия лекарств с определенными (и часто клонированными рекомбинантными) белками *in silico* и *in vitro* (мишень-направленный поиск ЛС), далее — на моделях *in vivo*. В связи с этим для разработчиков в приоритете оказались уровни иерархии патологических процессов № 0—2 *(рис. 1)* [36, 37].

Как отмечалось, в основе рассмотрения патологических процессов на разных уровнях организации живого и форм существования лежат молекулярные изменения, что является предметом изучения ряда современных направлений. Для выявления терапевтически значимых мишеней и (или) сигнальных путей используют различные подходы, в том числе идентификацию вызывающих заболевания генов [38], результаты транскриптомных [39, 40], протеомных [41–45], метаболомных [46, 47] и мультиомиксных исследований, в том числе подвергнутых обработке с использованием алгоритмов машинного обучения [48–50]. Наиболее полными источниками информации о процессах, происходящих на молекулярном и клеточном уровнях, являются базы данных о путях сигнальной трансдукции Pathway Interaction Database (PID) [51], Reactome, базы данных о метаболических путях BRENDA, KEGG.

В то же время исследователи отмечают редукционистский характер доминирующего в настоящее время мишень-ориентированного поиска ЛС и его недостаточную эффективность. Предполагается, что со временем это может стать причиной кризиса производительности в сфере разработки низкомолекулярных ЛС [52]. Некоторые исследователи считают, что основной недостаток теоретической базы мишень-ориентированного поиска ЛС заключается в игнорировании различий между сложными и цепной системами, упрощении отношения к организации и функционированию биологических процессов [53, 54].

В недавнем систематическом обзоре около 32 000 статей и патентов, опубликованных в течение последних 150 лет, продемонстрировано, что в общей сложности 9,4% зарегистрированных ЛС обнаружены с использованием «мишень-ориентированного» поиска. Кроме этого, выявлены биологические эффекты этих ЛС, не связанные с основным механизмом действия [52]. В то же время мишень-ориентированный подход к поиску ЛС может быть высокоэффективным при некоторых заболеваниях, которые можно свести к одному или нескольким белкам (например, моногенетические менделевские нарушения). Использование мишень-ориентированного подхода является важным активом в контексте разработки ЛС типа «следующие в классе» для модификации, уточнения структур и последующего создания лучших в классе ЛП [55].

Выдвигается гипотеза, что приоритет наблюдениям более высокого уровня в иерархии патологических процессов при выборе и оптимизации молекул может увеличить производительность поиска первых в своем классе эффективных ЛС. Одним из примеров успеха такого подхода является регистрация российского первого в классе препарата — моноклонального антитела против сегмента TRBV9 Т-клеточного рецептора [56].

Поиск лучших результатов в клинической практике вследствие недостаточной эффективности парадигмы «одна мишень — одна молекула» привел к развитию концепции полифармакологии как новой терапевтической стратегии. Она предполагает объединение в одном каркасе различных структурных субъединиц, которые позволяют осуществлять молекулярное распознавание более чем одним биорецептором, действующим одновременно на несколько мишеней, связанных биохимическими сетями, ответственными за патофизиологию заболеваний [57].

Рационально разработанные мультитаргетные ЛС (также называемые мультимодальными или полифункциональными лекарствами) за последние 10–20 лет стали привлекательной парадигмой открытия БАВ в качестве потенциальных терапевтических решений для заболеваний

сложной этиологии и заболеваний, характеризующихся множественной лекарственной устойчивостью [58–60]. Благодаря низкоаффинному связыванию (или, иногда, частичному агонизму) мультитаргетные препараты могут избежать частой двойной ловушки: лекарственной резистентности и токсичности. В то же время при дизайне мультитаргетных ЛС следует избегать «неселективной неселективности», так как это может привести к серьезным проблемам с безопасностью [61]. Для медико-химического дизайна мультитаргетных ЛС используются различные подходы, в том числе с неперекрывающимися, частично перекрывающимися и полностью интегрированными «фармакофорами» [62].

Примером признания концепций полифармакологии могут служить 86 мультитаргетных препаратов, одобренных FDA, среди 462 новых молекулярных соединений в период с 2000 по 2017 г. [63, 64]. Примерами мультитаргетных лекарственных средств, одобренных к применению в 2023–2024 гг., являются следующие:

- апроцитентан (двойной антагонист эндотелиновых рецепторов A и B) для лечения артериальной гипертензии;
- тритерпены березы (торговое название «Filsuvez», гель для наружного применения) для лечения буллезного эпидермолиза;
- репотректиниб (макроциклический ингибитор тирозинкиназ ROS1, TRK и ALK);
- ваморолон (синтетический атипичный глюкокортикоид и антиминералокортикоид) для лечения болезни Дюшена;
- этрасимод (модулятор сфингозин-1-фосфатного рецептора (S1PR), таргетированный на его подтипы 1, 4 и 5) для лечения язвенного колита;
- спарсентан (антагонист рецепторов ангиотензина 1-го типа и эндотелина A) для снижения протеинурии у взрослых пациентов с первичной иммуноглобулиновой A-нефропатией.

Примерами мультитаргетных ЛС могут являться БАВ растительного происхождения, для большинства из которых характерен благоприятный профиль токсичности [64–67].

Понимание этиопатогенеза заболеваний, сопоставимости патологических реакций при разных состояниях также делает возможным обоснование новых показаний к применению для зарегистрированных препаратов — перепрофилирование ЛС. Перепрофилирование доступного на рынке препарата позволяет сразу начать клинические исследования II фазы [68]. Благодаря этому достигается сокращение расходов, поскольку перезапуск существующего препарата обходится примерно в 5 раз дешевле, чем регистрация нового ЛС [69].

На основании клинических наблюдений или в результате биологически релевантного моделирования формируется и уточняется представление о патогенезе конкретного заболевания и сочетанной патологии (кластеры заболеваний) от уровня № 4 к уровню № 0 *(рис. 1)*. Понимание патофизиологических механизмов, количественная оценка параметров и есть экспериментальная площадка для скрининга и разработки ЛС или для расширения спектра показаний и противопоказаний использующихся ЛП.

Так, авторы работы [70] констатируют, что «кардиопротективные свойства препаратов, известных как антиподагрические с противовоспалительными свойствами, объясняющиеся ингибированием инфламмасомы или блокированием биологического эффекта ее конечных продуктов — интерлейкинов, открывают новое направление в кардиологии». То есть указывается конкретная молекулярная мишень — инфламмасома NLRP3 [71] на уровне локализации № 1 *(рис. 2)*, что должно быть одним из фокусов внимания при разработке ЛС и скрининга БАВ, влияющих на последующую иерархию патогенеза до организменного уровня *(рис. 3)*.

В соответствии со схемой на *рисунке 2* гиперурикемию следует рассматривать как триггер воспалительной активности в тканях и органах (уровень значимости 1), приводящей к формированию тофусов, артропатии, поражению почек и сердечно-сосудистой системы (уровни № 3 и 4) [72]. Однако у подавляющего большинства пациентов с длительной гиперурикемией подагра не развивается. Точно так же гиперхолестеринемия, доказанный фактор атерогенеза, по данным метаанализа, не у всех пациентов приводит к развитию соответствующих клинических событий [73]. Эти наблюдения могут быть объяснены патологическими процессами, лежащими глубже, — включением универсального механизма воспаления уровней № 1 и 2 организации живого *(рис. 1, 2)*. Их вклад в формирование этиопатогенеза на схеме обозначен вторым уровнем значимости *(рис. 2)*. Ключевым медиатором острых приступов подагры признан интерлейкин-1β, продукт активации инфламмасомы NLRP3, сложного мультипротеинового комплекса, ответственного за местную воспалительную реакцию в синовиальной оболочке и периартикулярных тканях с участием макрофагов и нейтрофилов (незавершенный фагоцитоз).

На уровне клеток активация инфламмасомы NLRP3 осуществляется кристаллами мочевой кислоты, холестерина только после активирующего воздействия липополисахаридами, продуктами перекисного окисления и другими факторами повреждения, ассоциированными со старением и коморбидными состояниями, типичными для подагры и сердечно-сосудистых заболеваний [71–73]. К тому же активность инфламмасомы NLRP3 генетически детерминирована и определяет частоту этих состояний (дополнительно уровень № 0). Обсуждаемый механизм этиопатогенеза объясняет, почему воздействие на факторы, связанные с коморбидностью (инфламмасома NLRP3), способно снизить частоту приступов подагры наряду с сердечно-сосудистыми исходами.

На уровне интеграции кластеров заболеваний (уровень № 4) показаны клинически значимые плейотропные эффекты статинов и ингибиторов натрий-глюкозного транспортера 2 типа, которые имеют преимущества перед уратснижающей терапией при бессимптомной гиперурикемии и способны модифицировать течение подагры. Обсуждаются их противовоспалительные свойства, кардио- и ренопротективные эффекты, преимущества в переносимости [70]. При этом блокирование активности инфламмасомы — новая универсальная/общая для ревматологии и кардиологии терапевтическая мишень, особенно при состояниях повышенного сердечно-сосудистого риска, ассоциированного с гиперурикемией [70–73].

Узловыми тест-системами на клеточном уровне являются две: реакция воспаления и состояние подагры. Создание клеточных тест-систем *in vitro* основано на использовании первичных культур клеток человека, которые *a priori* известны как клетки, принимающие участие в патогенезе заболевания. Например, имитируя условия гиперурикемии *in vivo*, была разработана уникальная *in vitro* клеточная тест-система стимуляции клеток крови индивидуальных доноров мочевой кислотой [74]. С помощью разработанной гиперурикемической гемотест-системы *in vitro* обнаружены количественные различия в продукции воспалительных цитокинов, вырабатываемых клетками крови потенциально здоровых доноров и пациентов с гиперурикемией и подагрическим артритом. Данная гиперурикемическая гемотест-система может служить клеточной моделью *in vitro* для изучения активации сигнальных молекул инфламмасомного воспаления при подагрическом артрите. Кроме этого, она может быть использована для скрининга кандидатов в ЛС.

Следующим этапом является моделирование патологии в экспериментах на животных, что широко представлено как в отечественной, так и в международной практике доклинических (экспериментальных) исследований. Однако при некоторых нарушениях сбор достаточных и подходящих данных более высокого уровня (начиная с № 3) может быть неэффективным, обременительным, требующим значительного количества животных. При этом данные, полученные на более низких уровнях иерархии патологических процессов (уровень № 2 и ниже), могут быть основаны на знании системной биологии, системной фармакологии и на масштабном моделировании [75]. Дальнейшие перспективы видятся и в развитии фенотипического подхода в моделировании этиопатогенеза патологий с учетом уровней значимости для проявляемости заболеваний. Также актуальна измеримость задаваемых и определяемых параметров патологии, что даст структурированные данные для цифровых платформ по оценке состояний организма и разработки ЛС.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В результате анализа опубликованных сведений в области патофизиологии, патобиохимии, патогенеза заболеваний и состояний, разработки ЛС предложена методология построения объемной архитектуры состояний организма, основанной на медицинских данных.

Построение архитектуры реализует известный этиопатогенетический подход, но с акцентом на развитие во времени патологических процессов на разных уровнях организации живого, с прогнозом вероятности проявления заболеваний на основе весов значимости в формировании звеньев патогенеза.

Предложенная архитектура имеет несколько назначений. Она может быть востребована в медицинской практике: от первичной профилактики до диагностики и лечения заболеваний конкретного индивида. В области разработки ЛС — может стать связующей основой для всех этапов создания ЛС, использоваться для разработки дизайна доклинического изучения начиная с виртуального скрининга кандидата в ЛС и последующего выбора тест-систем разного уровня сложности. Подход применим как для разработки новых ЛП, так и для зарегистрированных ЛП в части расширения показаний к применению и ожидаемых эффектов.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Дедов ИИ. Персонализированная медицина. *Вестник Российской академии медицинских наук*. 2019;74(1):61–70. Dedov II. Personalized medicine. *Annals of the Russian Academy of Medical Sciences*. 2019;74(1):61–70 (In Russ.). https://doi.org/10.15690/vramn1108
2. Долгополов ИС, Рыков МЮ. Эволюция персонализированной медицины: обзор литературы. *Исследования и практика в медицине*. 2022;9(3):117–28. Dolgopolov IS, Rykov MYu. The evolution of personalized medicine: Literature review. *Research and Practical Medicine Journal*. 2022;9(3):117–28 (In Russ.). https://doi.org/10.17709/2410-1893-2022-9-3-9
3. Хохлов АЛ, Сычев ДА. Концепция пациентоориентированности в медицине и фармации. *Пациентоориентированная медицина и фармация*. 2023;1(1):1–4. Khokhlov AL, Sychev DA. The concept of patient-oriented medicine and pharmacy. *Patient-Oriented Medicine and Pharmacy*. 2023;1(1):1–4 (In Russ.). https://doi.org/10.37489/2949-1924-0001
4. Щербо СН., Щербо ДС. Лабораторная диагностика как основа медицины 5П. *Вестник РГМУ*. 2019;(1):5–14. Shcherbo SN, Shcherbo DS. Laboratory diagnostics as the basis of medicine of 5P. *Bulletin of RSMU*. 2019;(1):5–14 (In Russ.). https://doi.org/10.24075/brsmu.2018.095
5. Trocin C, Mikalef P, Papamitsiou Z, Conboy K. Responsible AI for digital health: A synthesis and a research agenda. *Inf Syst Front*. 2023;25:2139–57. https://doi.org/10.1007/s10796-021-10146-4
6. Германов НС. Концепция ответственного искусственного интеллекта — будущее искусственного интеллекта в медицине. *Digital Diagnostics*. 2023;4(1S):27–9. Germanov NS. The concept of responsible artificial intelligence as the future of artificial intelligence in medicine. *Digital Diagnostics*. 2023;4(1S):27–9 (In Russ.). https://doi.org/10.17816/DD430334
7. Колсанов АВ, Седашкина ОА, Порецкова ГЮ, Плахотникова СП, Постников МА, Бесчастная ЕО. Клинико-параклинические и молекулярно-генетические показатели детей с хронической болезнью почек, подлежащие диспансерному наблюдению в Самарской области. Свидетельство о регистрации базы данных Российской Федерации № 2024622010; 2024. Kolsanov AV, Sedashkina OA, Poretskova GYu, Plakhotnikova SP, Postnikov MA, Beschastnaya EO. Clinical, paraclinical and molecular genetic indicators of children with chronic kidney disease, which should be subject to dispensary observation in the Samara region. Certificate of registration of the database of the Russian Federation No. 2024622010; 2024 (In Russ.). EDN: QTUISW
8. Авдеева ЕВ, Воронин АС, Ерхов ВЮ. Программа для изучения медицинских дисциплин по принципу мультидисциплинарного нозологического подхода «3D структура знания». Свидетельство о регистрации программы для ЭВМ Российской Федерации № 2021619194; 2021. Avdeeva EV, Voronin AS, Erkhov VYu. A program for the study of medical disciplines based on the principle of a multidisciplinary nosological approach "3D structure of knowledge". Certificate of registration of the computer program of the Russian Federation No. 2021619194; 2021 (In Russ.). EDN: PQKMJX
9. Пахомов ВА, Соболевская ПА, Кузнецов АВ, Чурилов ЛП, Норматов МГ. Программа для анализа белков на содержание перекрывающихся аминокислотных последовательностей с белками-аллергенами человека (Allergentaj). Свидетельство о регистрации программы для ЭВМ Российской Федерации № 2023685928; 2023. Pakhomov VA, Sobolevskaya PA, Kuznetsov AV, Churilov LP, Normatov MG. A program for analyzing proteins for the content of overlapping amino acid sequences with human allergen proteins (Allergentaj). Certificate of registration of the computer program of the Russian Federation No. 2023685928; 2023 (In Russ.).
10. Малышев ИЮ, Пихлак АЭ, Буданова ОП. Молекулярные и клеточные механизмы воспаления при подагре. *Патогенез*. 2019;17(4):4–13. Malyshev IY, Pihlak AE, Budanova OP. Molecular and cellular mechanisms of inflammation in gout. *Pathogenesis*. 2019;17(4):4–13 (In Russ.). https://doi.org/10.25557/2310-0435.2019.04.4-13
11. Гаврилова НЮ, Бреговская АВ, Сопрун ЛА, Лукашенко МВ, Чурилов ЛП, Федоткина ТВ, Пчелин ИЮ. Способ диагностики ранних неврологических нарушений у пациентов с сахарным диабетом 1 типа. Патент Российской Федерации № 2808480; 2023. Gavrilova NYu, Beregovskaya AV, Suprun LA, Lukashenko MV, Churilov LP, Fedotkina TV, Pchelin IYu. A method for diagnosing early neurological disorders in patients with type 1 diabetes mellitus. Patent of the Russian Federation No. 2808480; 2023 (In Russ.). EDN: GEOKMI
12. Павлова ВЮ, Денисенко ВЕ, Чеснокова ЛД, Анешина ИИ. Диагностические возможности исследования мочи. *Фундаментальная и клиническая медицина*. 2022;7(4):122–35. Pavlova VYu, Denisenko VE, Chesnokova LD, Aneshina II. Diagnostic possibilities of urinalysis. *Fundamental and Clinical Medicine*. 2022;7(4):122–35 (In Russ.). https://doi.org/10.23946/2500-0764-2022-7-4-122-135
13. Kang HS, Lee N-E, Yoo DM, Han KM, Hong JY, Choi HG, et al. An elevated likelihood of stroke, ischemic heart disease, or heart failure in individuals with gout: A longitudinal follow-up study utilizing the National Health Information database in Korea. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2023;14:1195888. https://doi.org/10.3389/fendo.2023.1195888
14. Качковский МА, Федорина ТА, Рагозина ЕЮ, Чекулдаева ЛЕ, Глубоков ДГ, Суворов АЕ. Оценка влияния интенсивности системной воспалительной реакции на размер некроза миокарда по данным морфометрического исследования. *Морфологические ведомости*. 2013;(3):53–6. Kachkovsky MA, Fedorina TA, Ragozina EYu, Chekuldaeva LI, Glubokov DK, Suvorov AE. Assessment of the intensity of the systemic inflammatory response to the size of myocardial necrosis according to morphometric research. *Morphological Newsletter*. 2013;(3):53–6 (In Russ.). EDN: SDFRPV
15. Яшин СС, Киреева АО, Сухачев ПА. Стресс-индуцированная кардиомиопатия (синдром Такоцубо). *Инновационная медицина Кубани*. 2023;8(1):111–5. Yashin SS, Kireeva AO, Sukhachev PA. Stress-induced cardiomyopathy (Takotsubo syndrome). *Innovative medicine of Kuban*. 2023;8(1):111–5 (In Russ.). https://doi.org/10.35401/2541-9897-2023-26-1-111-115
16. Дадали ВА. Роль кобальта, меди, молибдена, селена, цинка, марганца в обеспечении реакций гомеостатического регулирования. *Терапевт*. 2022;(11):36–9. Dadali VA. The role of cobalt, copper, molybdenum, selenium, zinc, and manganese in providing homeostatic regulation responses. *Therapist*. 2022;(11):36–9 (In Russ.). https://doi.org/10.33920/MED-12-2211-04
17. Гонсалвеш К, Маседо Х, Фернандеш Л, Чурилов Л, Карвалью Ж. Пробиотики при ревматических заболеваниях: систематический обзор. *Российские биомедицинские исследования*. 2023;8(2):92–111. Gonçalves C, Macedo H, Fernandes L, Churilov L, de Carvalho J. Probiotics in rheumatic diseases: A systematic review. *Russ Biomed Res*. 2023;8(2):92–111. https://doi.org/10.56871/RBR.2023.39.42.011
18. Елисеев МС. Классификационные критерии подагры (рекомендации ACR/EULAR). *Научно-практическая ревматология*. 2015;53(6):581–5. Eliseev MS. Classification criteria for gout (ACR/EULAR recommendations). *Scientific*

and Practical Rheumatology. 2015;53(6):581–5 (In Russ.). https://doi.org/10.14412/1995-4484-2015-581-585
19. Либов ИА, Моисеева ЮН, Комарова АГ. Гиперурикемия как фактор риска сердечно-сосудистых осложнений у пациентов с артериальной гипертонией. *Российский кардиологический журнал*. 2022;27(9):5194. Libov IA, Moiseeva YuN, Komarova AG. Hyperuricemia as a risk factor for cardiovascular events in hypertensive patients. *Russian Journal of Cardiology*. 2022;27(9):5194 (In Russ.). https://doi.org/10.15829/1560-4071-2022-5194
20. Ivanov MF, Balmasova IP, Zhestkov AV, Rogozina LA. The role of innate and adaptive immune response lymphocytes in pathogenesis of hemorrhagic fever with renal syndrome. *ACTA Sci Med Sci*. 2019;3(8):120. https://doi.org/10.31080/asms.2019.03.0357
21. Kovač Z. Pathophysiological body reactivity and interactions in comorbidities. Synergism versus antagonism of disease pathways and etiopathogenetic clusters in comorbidity conditions. *Psychiatr Danub*. 2021;33(4):414–26. PMID: 30946713
22. Pascart T, Latourte A, Flipo RM, Chales G, Coblentz-Baumann L, Cohen-Solal A, et al. 2020 recommendations from the French Society of Rheumatology for the management of gout: Urate-lowering therapy. *Joint Bone Spine*. 2020:87(5):395–404. https://doi.org/10.1016/j.jbspin.2020.05.002
23. Fitzgerald JD, Dalbeth N, Mikuls T, Brignardello-Petersen R, Guyatt G, Abeles AM, et al. 2020 American College of Rheumatology guideline for the management of gout. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2020;72(6):744–60. https://doi.org/10.1002/acr.24180
24. Громова МА, Цурко ВВ. Новые рекомендации Американской коллегии ревматологов по ведению больных подагрой (2020). Комментарии к некоторым позициям. *РМЖ. Медицинское обозрение*. 2021;5(2):89–95. Gromova MA, Tsurko VV. New recommendations of the American College of Rheumatology for the patient management with gout (2020). Review on some points. *RMJ. Medical Review*. 2021;5(2):89–95 (In Russ.). https://doi.org/10.32364/2587-6821-2021-5-2-89-95
25. Драпкина ОМ, Мазуров ВИ, Мартынов АИ, Гайдукова ИЗ, Дупляков ДВ, Невзорова ВА и др. «В фокусе гиперурикемия». Резолюция Совета экспертов. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2023;22(4):3564. Drapkina OM, Mazurov VI, Martynov AI, Gaidukova IZ, Duplyakov DV, Nevzorova VA, et al. "Focus on hyperuricemia". The resolution of the Expert Council. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2023;22(4):3564 (In Russ.). https://doi.org/10.15829/1728-8800-2023-3564
26. Yanai H, Adachi H, Hakoshima M, Katsuyama H. Molecular biological and clinical understanding of the pathophysiology and treatments of hyperuricemia and its association with metabolic syndrome, cardiovascular diseases and chronic kidney disease. *Int J Mol Sci*. 2021;22(17):9221. https://doi.org/10.3390/ijms22179221
27. Кобалава ЖД, Троицкая ЕА. Бессимптомная гиперурикемия: подходы к лечению в аспекте риска развития сердечно-сосудистых и почечных заболеваний. *Кардиология*. 2020;60(12):104–9. Kobalava ZhD, Troitskaya EA. Asymptomatic hyperuricemia: Treatment approaches according to the risk of cardiovascular and renal events. *Kardiologiia*. 2020;60(12):104–9 (In Russ.). https://doi.org/10.18087/cardio.2020.12.n1158
28. Richette P, Clerson P, Perissin L, Flipo R-M, Bardin T. Revisiting comorbidities in gout: A cluster analysis. *Ann Rheum Dis*. 2015;74(1):142–7. https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2013-203779
29. Lee JK, Kim JW, Kim YS, Koo BS. A case of severe gouty tophi-induced carpal tunnel syndrome: Operative finding and its outcome. *Handchir Mikrochir Plast Chir*. 2018;50(1):19–21. https://doi.org/10.1055/a-0576-7299
30. Lin GL, Lin HC, Lin HL, Keller J, Wang L-H, et al. Association between statin use and the risk of gout in patients with hyperlipidemia: A population-based cohort study. *Front Pharmacol*. 2023;14:1096999. https://doi.org/10.3389/fphar.2023.1096999
31. Akbari A, Razmi M, Rafiee M, Watts GF, Sahebkar A. The effect of statin therapy on serum uric acid levels: A systematic review and meta-analysis. *Curr Med Chem*. 2023;31(13):1726–39. https://doi.org/10.2174/0929867330666230207124516
32. Yip ASY, Leong S, Teo YH, Teo YN, Syn NLX, See RM, et al. Effect of sodium-glucose cotransporter-2 (SGLT2) inhibitors on serum urate levels in patients with and without diabetes: A systematic review and meta-regression of 43 randomized controlled trials. *Ther Adv Chronic Dis*. 2022;13:20406223221083509. https://doi.org/10.1177/20406223221083509
33. Stamp LK, Chapman PT, Barclay ML, Horne A, Frampton C, Tan P, et al. A randomised controlled trial of the efficacy and safety of allopurinol dose escalation to achieve target serum urate in people with gout. *Ann Rheum Dis*. 2017;76(9):1522–8. https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2016-210872
34. Паневин ТС, Елисеев МС, Насонов ЕЛ. Уратснижающие препараты в лечении подагры: неизвестное об известном. *Научно-практическая ревматология*. 2021;59(6):727–37. Panevin TS, Eliseev MS, Nasonov EL. Urate-lowering drugs in the treatment of gout: The unknown about the known. *Rheumatology Science and Practice*. 2021;59(6):727–37 (In Russ.). https://doi.org/10.47360/1995-4484-2021-727-737
35. Гаранин АА, Новичкова НЛ, Лебедев ПА. Перспективы противовоспалительной и уратснижающей терапии подагры: вектор от прошлого к будущему. *Научно-практическая ревматология*. 2022;60(2):205–13. Garanin AA, Novichkova NL, Lebedev PA. Prospects of anti-inflammatory and urate-lowering therapy of gout: A vector from the past to the future. *Rheumatology Science and Practice*. 2022;60(2):205–13 (In Russ.). https://doi.org/10.47360/1995-4484-2022-205-213
36. Kell DB, Goodacre R. Metabolomics and systems pharmacology: Why and how to model the human metabolic network for drug discovery. *Drug Discovery Today*. 2014;19(2):171–82. https://doi.org/10.1016/j.drudis.2013.07.014
37. Ha J, Park H, Park J, Park SB. Recent advances in identifying protein targets in drug discovery. *Cell Chemical Biology*. 2021;28(3):394–423. https://doi.org/10.1016/j.chembiol.2020.12.001
38. Wishart DS. Emerging applications of metabolomics in drug discovery and precision medicine. *Nat Rev Drug Discovery*. 2016;15(7):473–84. https://doi.org/10.1038/nrd.2016.32
39. Kankanige D, Liyanage L, O'Connor MD. Application of transcriptomics for predicting protein interaction networks, drug targets and drug candidates. *Front Med Technol*. 2022;4:693148. https://doi.org/10.3389/fmedt.2022.693148
40. Pabon NA, Xia Y, Estabrooks SK, Ye Z, Herbrand AK, Süß E, et al. Predicting protein targets for drug-like compounds using transcriptomics. *PLoS Comput Biol*. 2018;14(12):e1006651. https://doi.org/10.1371/journal.pcbi.1006651
41. Таипов МА, Никифорова ЗН, Шевченко ВЕ. Протеомные исследования, направленные на поиск маркеров рака молочной железы (обзор литературы). *Опухоли женской репродуктивной системы*. 2015;11(2):8–18. Taipov MA, Nikiforova ZN, Shevchenko VE. Proteomic studies searching for breast cancer markers: A review of literature. *Tumors of Female Reproductive System*. 2015;11(2):8–18 (In Russ.). EDN: TZZYKB
42. Manes NP, Nita-Lazar A. Application of targeted mass spectrometry in bottom-up proteomics for systems biology research. *J Proteomics*. 2018;189:75–90. https://doi.org/10.1016/j.jprot.2018.02.008

43. Kopec KK, Bozyczko-Coyne D, Williams M. Target identification and validation in drug discovery: the role of proteomics. *Biochem Pharmacol*. 2005;69(8):1133–9. https://doi.org/10.1016/j.bcp.2005.01.004
44. Moellering RE, Cravatt BF. How chemoproteomics can enable drug discovery and development. *Chem Biol*. 2012;19(1):11–22. https://doi.org/10.1016/j.chembiol.2012.01.001
45. Villanueva MT. Proteomics reveals small molecules' secrets. *Nat Rev Drug Discovery*. 2023;22(3):181. https://doi.org/10.1038/d41573-023-00019-7
46. Wishart DS. Applications of metabolomics in drug discovery and development. *Drugs R D*. 2008;9(5):307–22. https://doi.org/10.2165/00126839-200809050-00002
47. Mastrangelo A, Armitage EG, García A, Barbas C. Metabolomics as a tool for drug discovery and personalised medicine. A review. *Curr Top Med Chem*. 2014;14(23):2627–36. https://doi.org/10.2174/1568026614666141215124956
48. Pun FW, Ozerov IV, Zhavoronkov A. AI-powered therapeutic target discovery. *Trends Pharmacol Sci*. 2023;44(9):561–72. https://doi.org/10.1016/j.tips.2023.06.010
49. Bai F, Li S, Li H. AI enhances drug discovery and development. *Natl Sci Rev*. 2023;11(3):nwad303. https://doi.org/10.1093/nsr/nwad303
50. Lv Q, Zhou F, Liu X, Zhi L. Artificial intelligence in small molecule drug discovery from 2018 to 2023: Does it really work? *Bioorg Chem*. 2023;141:106894. https://doi.org/10.1016/j.bioorg.2023.106894
51. Schaefer CF, Anthony K, Krupa S, Buchoff J, Day M, Hannay T, et al. PID: the Pathway Interaction Database. *Nucleic Acids Research*. 2009;37(1):674–9. https://doi.org/10.1093/nar/gkn653
52. Sadri A. Is target-based drug discovery efficient? Discovery and "off-target" mechanisms of all drugs. *J Med Chem*. 2023;66(18):12651–77. https://doi.org/10.1021/acs.jmedchem.2c01737
53. Tun K, Menghini M, D'Andrea L, Dhar P, Tanaka H, Giuliani A. Why so few drug targets: A mathematical explanation? *Bentham Science*. 2011;7(3):206–13. https://doi.org/10.2174/157340911796504297
54. Vincent F, Nueda A, Lee J, Schenone M, Prunotto M, Mercola M. Phenotypic drug discovery: Recent successes, lessons learned and new directions. *Nat Rev Drug Discovery*. 2022;21(12):899–914. https://doi.org/10.1038/s41573-022-00472-w
55. Balakin KV. Analysis of the structural transformations underlying the design of innovative next-in-class drugs. *Russ J Gen Chem*. 2023;93(Suppl 2):401–25. https://doi.org/10.1134/s107036322315001x
56. Britanova OV, Lupyr KR, Staroverov DB. Shagina IA, Aleksandrov AA, Ustyugov YY. Targeted depletion of TRBV9+ T cells as immunotherapy in a patient with ankylosing spondylitis. *Nat Med*. 2023;29(11):2731–6. https://doi.org/10.1038/s41591-023-02613-z
57. Makhoba XH, Viegas Jr C, Mosa RA, Viegas FPD, Pooe OJ. Potential impact of the multi-target drug approach in the treatment of some complex diseases. *Drug Des Devel Ther*. 2020;14:3235–49. https://doi.org/10.2147/DDDT.S257494
58. Ramsay RR, Popovic-Nikolic MR, Nikolic K, Uliassi E, Bolognesi ML. A perspective on multi-target drug discovery and design for complex diseases. *Clin Transl Med*. 2018;7(1):3. https://doi.org/10.1186/s40169-017-0181-2
59. Löscher W. Single-target versus multi-target drugs versus combinations of drugs with multiple targets: Preclinical and clinical evidence for the treatment or prevention of epilepsy. *Front Pharmacol*. 2021;12:730257. https://doi.org/10.3389/fphar.2021.730257
60. Sánchez-Tejeda JF, Sánchez-Ruiz JF, Salazar JR, Loza-Mejía MA. A definition of "multitargeticity": Identifying potential multitarget and selective ligands through a vector analysis. *Front Chem*. 2020;8:176. https://doi.org/10.3389/fchem.2020.00176
61. Talevi A. Multi-target pharmacology: possibilities and limitations of the "skeleton key approach" from a medicinal chemist perspective. *Front Pharmacol*. 2015;6:205. https://doi.org/10.3389/fphar.2015.00205
62. Bizzarri M, ed. *Approaching complex diseases. Human perspectives in health sciences and technology*. Springer; 2020. https://doi.org/10.1007/978-3-030-32857-3
63. Lin HH, Zhang LL, Yan R, Lu JJ, Hu Y. Network analysis of drug–target interactions: A study on FDA-approved new molecular entities between 2000 to 2015. *Sci Rep*. 2017;7(1):12230. https://doi.org/10.1038/s41598-017-12061-8
64. Meerson A, Khatib S, Mahajna J. Natural products targeting cancer stem cells for augmenting cancer therapeutics. *Int J Mol Sci*. 2021 Dec 2;22(23):13044. https://doi.org/10.3390/ijms222313044
65. Lagunin A, Filimonov D, Poroikov V. Multi-targeted natural products evaluation based on biological activity prediction with PASS. *Curr Pharm Des*. 2010;16(15):1703–17. https://doi.org/10.2174/138161210791164063
66. Zheng C, Wang J, Liu J. Pei M, Huang C, Wang Y. System-level multi-target drug discovery from natural products with applications to cardiovascular diseases. *Mol Divers*. 2014;18(3):621–35. https://doi.org/10.1007/s11030-014-9521-y
67. Kurkin VA. Phenylpropanoids from medicinal plants: Distribution, classification, structural analysis, and biological activity. *Chemistry of Natural Compounds*. 2003;39(2):123–53. https://doi.org/10.1023/A:1024876810579
68. Paul D, Sanap G, Shenoy S, Kalyane D, Kalia K, Tekade RK. Artificial intelligence in drug discovery and development. *Drug Discov Today*. 2021;26(1):80–93. https://doi.org/10.1016/j.drudis.2020.10.010
69. Persidis A. The benefits of drug repositioning. *Drug Discov World*. 2011;12(2):9–12.
70. Лебедев ПА, Волова ЛТ, Осина НК, Паранина ЕВ. Инфламмасома NLRP3 — новая универсальная мишень терапевтического воздействия у пациентов с бессимптомной гиперурикемией и подагрой. *Рациональная фармакотерапия в кардиологии*. 2024;20(3):331–9. Lebedev PA, Volova LT, Osina NK, Paranina EV. NLRP3 inflammasomes are a new universal target of therapeutic effect in patients with asymptomatic hyperuricemia and gout. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology*. 2024;20(3):331–9 (In Russ.). https://doi.org/10.20996/1819-6446-2024-3018
71. Tong Y, Wang Z, Cai L, Lin L, Liu J, Cheng J. NLRP3 inflammasome and its central role in the cardiovascular diseases. *Oxid Med Cell Longev*. 2020;2020:4293206. https://doi.org/10.1155/2020/4293206
72. Strandberg TE, Kovanen PT. Coronary artery disease: 'gout' in the artery? *Eur Heart J*. 2021;42(28):2761–4. https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehab276
73. Peng TC, Wang CC, Kao TW, et al. Relationship between hyperuricemia and lipid profiles in US adults. *Biomed Res Int*. 2015;2015:127596. https://doi.org/10.1155/2015/127596
74. Волова ЛТ, Пугачев ЕИ, Старикова ТВ, Лебедев ПА, Шафиева ИА, Кузнецов СИ и др. *In vitro* клеточная гиперурикемическая гемотест-система для определения цитокинового статуса пациентов с подагрическим артритом. *Наука и инновации в медицине*. 2024;9(1):14–21. Volova LT, Pugachev EI, Starikova TV, Lebedev PA, Shafieva IA, Kuznetsov SI, et al. *In vitro* cell-based hyperuricemia–hemotest bioassay for cytokine status evaluation in patients with gouty arthritis. *Science and Innovation in Medicine*. 2024;9(1):14–21 (In Russ.). https://doi.org/10.35693/SIM546016
75. Horvath P, Aulner N, Bickle M, Davies AM, Del Nery E, Ebner D, et al. Screening out irrelevant cell-based models of disease. *Nat Rev Drug Discov*. 2016;15(11):751–69. https://doi.org/10.1038/nrd.2016.175

Дополнительная информация. Перевод рисунков 1 и 2 размещен на сайте журнала «Регуляторные исследования и экспертиза лекарственных средств».
https://doi.org/10.30895/1991-2919-2025-724-fig1
https://doi.org/10.30895/1991-2919-2025-724-fig2

Вклад авторов. Все авторы подтверждают соответствие своего авторства критериям ICMJE. Наибольший вклад распределен следующим образом: *Е.В. Авдеева*, *Н.Р. Варина* — разработка концепции обзора, анализ данных научной литературы, нормативной и патентной документации, разработка концепта этиопатогенетической архитектуры состояний организма, написание текста рукописи; *Т.К. Рязанова*, *В.А. Куркин* — критический анализ существующих подходов в создании лекарственных средств, оценка перспектив их целенаправленной разработки на основе этиопатогенетического подхода, редактирование текста рукописи и утверждение окончательного варианта для публикации; *Н.В. Исакова*, *Л.Т. Волова* — критический анализ использования патофизиологического подхода в фундаментальных медико-биологических исследованиях и в реальной медицинской практике, разработка современного концепта патогенетического подхода в оценке состояний и развитии заболеваний; *Д.А. Полторецкий* — критический анализ цифровых инструментов и имеющихся платформенных решений по обработке медицинских данных, моделирование в «цифре» причинно-следственных связей в развитии патологии, оформление графического материала рукописи.

Additional information. Figures 1, 2 in English are published on the website of *Regulatory Research and Medicine Evaluation*.
https://doi.org/10.30895/1991-2919-2025-724-fig1
https://doi.org/10.30895/1991-2919-2025-724-fig2

Authors' contributions. All the authors confirm that they meet the ICMJE criteria for authorship. The most significant contributions were as follows. *Elena V. Avdeeva* and *Natalia R. Varina* developed the concept of the review; analysed scientific literature, regulatory documents, and patents; developed the concept of the aetiopathogenetic architecture of body conditions; and drafted the manuscript. *Tatyana K. Ryazanova* and *Vladimir A. Kurkin* critically analysed the existing approaches to pharmaceutical development and assessed the prospects for targeted drug development based on the aetiopathogenetic approach; edited the manuscript and approved the final version for publication. *Natalia V. Isakova* and *Larissa T. Volova* critically analysed the use of the pathophysiological approach in fundamental biomedical research and actual clinical practice, developed the current concept of the pathogenetic approach to assessing the development of conditions and diseases. *Denis A. Poltoretskii* critically analysed digital tools and available platform solutions for medical data processing, modelled the cause-and-effect relationships in pathogenesis *in silico*, and designed the graphical material for the manuscript.

ОБ АВТОРАХ / AUTHORS

Авдеева Елена Владимировна, д-р фарм. наук, профессор / **Elena V. Avdeeva**, Dr. Sci. (Pharm.), Professor
ORCID: https://orcid.org/0000-0003-3425-7157
Варина Наталья Рашидовна, канд. фарм. наук / **Natalia R. Varina**, Cand. Sci. (Pharm.)
ORCID: https://orcid.org/0000-0003-1183-7044
Рязанова Татьяна Константиновна, д-р фарм. наук, доцент / **Tatyana K. Ryazanova**, Dr. Sci. (Pharm.)
ORCID: https://orcid.org/0000-0002-4581-8610
Куркин Владимир Александрович, д-р фарм. наук, профессор / **Vladimir A. Kurkin**, Dr. Sci. (Pharm.), Professor
ORCID: https://orcid.org/0000-0002-7513-9352
Исакова Наталья Викторовна, канд. мед. наук / **Natalia V. Isakova**, Cand. Sci. (Med.)
ORCID: https://orcid.org/0000-0001-8764-7955
Волова Лариса Теодоровна, д-р мед. наук, профессор / **Larissa T. Volova**, Dr. Sci. (Med.), Professor
ORCID: https://orcid.org/0000-0002-8510-3118
Полторецкий Денис Александрович / **Denis A. Poltoretskii**
ORCID: https://orcid.org/0009-0008-6157-8822

Поступила 03.12.2024
После доработки 13.01.2025
Принята к публикации 11.02.2025
Online first 13.05.2025

Received 3 December 2024
Revised 13 January 2025
Accepted 11 February 2025
Online first 13 May 2025