



Обзорная статья / Review article

Новое предназначение старых лекарств (обзор)

И. И. Мирошниченко¹, Е. А. Вальдман², И. И. Кузьмин¹

¹ ФГБНУ «Научный центр психического здоровья» (ФГБНУ НЦПЗ), 115522, Россия, г. Москва, Каширское шоссе, д. 34

² ФГБНУ «НИИ фармакологии имени В. В. Закусова», 125315, Россия, г. Москва, ул. Балтийская, д. 8

✉ Контактное лицо: Мирошниченко Игорь Иванович. E-mail: igormir@psychiatry.ru

ORCID: И. И. Мирошниченко – <https://orcid.org/0000-0003-4950-5336>; Е. А. Вальдман – <https://orcid.org/0000-0001-9716-499X>;
И. И. Кузьмин – <https://orcid.org/0000-0002-9326-4683>.

Статья поступила: 11.05.2022

Статья принята в печать: 10.02.2023

Статья опубликована: 24.02.2023

Резюме

Введение. Для использования лекарственного препарата, который применяют при лечении одного заболевания, на профилактику и лечение другого патологического процесса существует метод репрофилирования лекарственных средств (ЛС). Создание лекарств с нуля занимает долгое время разработки и внедрения, что ведет к крупным финансовым расходам, а также имеет высокий процент отсева веществ-кандидатов и требует значительных финансовых расходов. Основное преимущество репрофилирования вместо создания новых ЛС – относительно низкие финансовые затраты и значительное сокращение первых двух фаз клинических исследований.

Текст. Репрофилирование ЛС базируется на фармакологии, фармакокинетики, фармакодинамике, фармацевтике и клиническим испытания, где первые две фазы существенно сокращаются в сравнении с созданием полностью нового ЛС. Имеются примеры успешного репрофилирования и негативных побочных эффектов при off-label применении лекарств, что является небезопасным, но лучшим решением при орфанных заболеваниях. Проводится направленный поиск возможностей репрофилирования ЛС с применением автоматической процедуры, где проверяется большое количество химических соединений на активность или аффинность по отношению к рецепторам и ферментам – высокопроизводительного скрининга. Широкое распространение получил компьютерный дизайн, который или репрофилирование «*in silico*», где используется информация о препарате: мишени, химические структуры, метаболические пути, побочные эффекты, с последующим построением соответствующих моделей. Алгоритмы машинного обучения (МО): байесовский классификатор, логистическая регрессия, дерево решений, машина опорных векторов, случайный лес и другие успешно используются в биохимических фармацевтических, токсикологических исследованиях. Но наиболее перспективное развитие репрофилирования связывают с использованием глубинных нейронных сетей (ГНС). С применением глубинного обучения было обнаружено, что ГНС превзошли прочие алгоритмы для разработки препаратов и предсказания их токсичности.

Заключение. В настоящее время интерес к репрофилированию лекарственных препаратов заметно вырос. Поиск, по ключевым словам, «drug repurposing» выдал 2422 статьи, посвященных проблеме нового применения уже применяемых в медицине лекарств.

Ключевые слова: репрофилирование, скрининг, терапевтический лекарственный мониторинг (ТЛМ), машинное обучение (МО), глубокие нейронные сети (ГНС)

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Вклад авторов. И. И. Мирошниченко ответственен за постановку задачи, цель исследования и общую структуру статьи. Е. А. Вальдман произвела поиск примеров репрофилированных лекарственных средств. И. И. Кузьмин отвечает за раздел с машинным обучением и статистическими методами. Все авторы внесли равный вклад в оформление и редактирование рукописи.

Для цитирования: Мирошниченко И. И., Вальдман Е. А., Кузьмин И. И. Новое предназначение старых лекарств. *Разработка и регистрация лекарственных средств*. 2023;12(1):182–190. <https://doi.org/10.33380/2305-2066-2023-12-1-182-190>

Old Drugs, New Indications (Review)

Igor I. Miroshnichenko¹, Elena A. Valdman², Ivan I. Kuz'min¹

¹ FSBSI "Mental Health Research Center", 34, Kashirskoe highway, Moscow, 115522, Russia

² FSBI "Zakusov Institute of Pharmacology", 8, Baltiyskaya str., Moscow, 115522, Russia

✉ Corresponding author: Igor I. Miroshnichenko. E-mail: igormir@psychiatry.ru

ORCID: Igor I. Miroshnichenko – <https://orcid.org/0000-0003-4950-5336>; Elena A. Valdman – <https://orcid.org/0000-0001-9716-499X>;
Ivan I. Kuz'min – <https://orcid.org/0000-0002-9326-4683>.

Received: 11.05.2022

Revised: 10.02.2023

Published: 24.02.2023

Abstract

Introduction. The drug can be used in the treatment of one disease and for the prevention and treatment of another pathological process. This is possible due to the repurposing of medicines. Creating drugs from scratch takes a long time to develop and implement, which leads to large financial costs, and also has a high dropout rate of candidate substances and requires significant financial costs. The main advantage of repurposing instead of creating new drug is relatively low financial costs and a significant reduction in the first two phases of clinical trials.

Text. Drug repurposing is based on pharmacology, pharmacokinetics, pharmacodynamics, pharmaceuticals and clinical trials, where the first two phases are significantly reduced compared to the creation of a completely new. There are examples of successful repurposing and negative side effects with off-label drug use, which is unsafe but the best solution for orphan diseases. A targeted search for the possibility of repurposing drugs using an automatic procedure is being carried out, where a large number of chemical compounds are tested for activity or affinity for receptors and enzymes – high-throughput screening. Computer design has become widespread, which or repurposing "*in silico*", where information about

© Мирошниченко И. И., Вальдман Е. А., Кузьмин И. И., 2023

© Miroshnichenko I. I., Valdman E. A., Kuz'min I. I., 2023

the drug is used: targets, chemical structures, metabolic pathways, side effects, followed by the construction of appropriate models. Machine learning (ML) algorithms: Bayes classifier, logistic regression, support vector machine, decision tree, random forest and others are successfully used in biochemical pharmaceutical, toxicological research. But the most promising development of reprofiling is associated with the use of deep neural networks (DNN). Using deep learning, DNN were found to outperform other algorithms for drug development and toxicity prediction.

Conclusion. Currently, interest in drug repurposing has grown markedly. A search for the keywords «drug repurposing» showed 2,422 articles on the problem of new uses for drugs that already exist in medicine.

Keywords: repurposing, screening, therapeutic drug monitoring (TDM), machine learning (ML), deep neural networks (DNN)

Conflict of interest. The authors declare that they have no obvious and potential conflicts of interest related to the publication of this article.

Contribution of the authors. Igor I. Miroshnichenko is responsible for setting the problem, the purpose of the study and the general structure of the article. Elena A. Valdman searched for examples of repurposed drugs. Ivan I. Kuzmin is responsible for the section on machine learning and statistical methods. All authors contributed equally to the writing and editing of the manuscript.

For citation: Miroshnichenko I. I., Valdman E. A., Kuz'min I. I. Old drugs, new indications. *Drug development & registration*. 2023;12(1):182–190. (In Russ.) <https://doi.org/10.33380/2305-2066-2023-12-1-182-190>

ВВЕДЕНИЕ

Под перепрофилированием лекарственного средства (ЛС) подразумевается использование известного лекарственного препарата, успешно используемого при лечении одного заболевания, для профилактики и лечения другого патологического процесса. Т. е. новые показания применения апробированного лекарственного препарата или комбинация его с другими известными веществами для усиления активности препарата или снижения частоты побочных эффектов [1].

Проблемы разработки препарата *de novo* – общеизвестны: высокий процент отсева веществ-кандидатов (так называемое «бутылочное горло»), долгое время разработки и внедрения ЛС, изменение регуляторных требований, что приводит к значительным финансовым расходам [2]. Перепрофилирование уже зарегистрированных, так называемых «старых» ЛС, позволяет значительно сократить объем доклинических исследований, а также первой и второй фаз клинических испытаний за счет сокращения изучения безопасности применения в медицинской практике. В ряде случаев можно обойтись без разработки оригинальной лекарственной формы и использовать готовые технологические схемы химического синтеза активного вещества, что существенно сокращает время и размер инвестиций, поэтому перепрофилированные ЛС стоят намного дешевле новых, а следовательно, доступнее для больных [3].

Затраты на регуляторные испытания в рамках третьей фазы клинических исследований для перепрофилирования ранее апробированного лекарственного средства в среднем составляют 300 млн долларов США, по сравнению с 2–3 млрд долларов, которые требуются для разработки нового ЛС [4].

Общий механизм перепрофилирования ЛС в российской практике

Успешное перепрофилирование ЛС базируется на результатах 4 основных направлений исследований:

- фармакология, включая фармакокинетику, фармакодинамику, определение механизма нового эффекта, безопасности, терапевтического индекса;
- фармацевтическая разработка и рецептура – определение дозы, пути и режима введения, лекарственной формы для достижения желаемого эффекта;
- доказательство эффективности по новым показаниям в трансляционных биологических моделях;
- клинические испытания, дополненные определением биомаркеров, для получения убедительных доказательств эффективности применения препарата по новым показаниям [5].

В прошлом перепрофилирование препаратов было преимущественно оппортунистическим и спонтанным – методом проб и ошибок. Действительно, наиболее известные примеры перепрофилирования препаратов являются результатом целенаправленного поиска. Так, применение силденафила для лечения эректильной дисфункции основывалось на ретроспективном клиническом опыте, а перепрофилирование талидомида для лечения узловатой эритемы и множественной миеломы произошло случайно.

«Силденафил» изначально применялся для профилактики и лечения стенокардии, затем его стали использовать для коррекции эректильной дисфункции. Он рекомендован для лечения легочной гипертензии и, возможно, лимфангиомы [6, 7].

«Талидомид» – седативное средство, антиконвульсант, был со скандалом снят с производства: тератогенный побочный эффект вызывал дефекты формирования скелета у детей, матери которых принимали

препарат в течение первого триместра беременности. Новая жизнь препарата наступила благодаря способности его изомера лечить такие тяжелые заболевания как проказу, и множественную миелому [8].

«Ацетилсалициловая кислота» изначально применялась только как жаропонижающее и противовоспалительное средство, теперь используется и как кардиопротектор (Аспирин® Кардио), антиагрегант и онкопротектор.

COVID-19: ранее известные препараты ремдесивир и дексаметазон показали терапевтический эффект при лечении госпитализированных с коронавирусной инфекцией пациентов [9].

Список примеров далеко не полный, удачное перепрофилирование ЛС приведено в таблице 1.

Во многих случаях применение ЛС в терапии по новым показаниям происходит в условиях клиники. Врач может использовать препарат за рамками регуляторных предписаний до определенной степени отношения польза/риск. Варьировать могут такие параметры, как медицинское вмешательство, индивидуальные особенности пациента, доза, маршрут (в/в, per os) и время введения препарата.

Особое место занимает проблема использования ЛС вне показаний (off-label). Подобная практика весьма распространена в педиатрии, а также при лечении определенных нозологий заболеваний, чаще всего в онкологии и психиатрии. Применение ЛС off-label для лечения детей чаще всего связано с отсутствием соответствующих указаний в инструкции. Свобода выписывать off-label препарат обычно ограничивается отсутствием обязанности сообщать о последствиях такого предписания. Данная практика не регулируется контролирующими инстанциями и характеризуется менее достоверной статистикой безопасности и эффективности. Назначение лекарств вне показаний считается небезопасным. Например, использование антибиотиков для лечения вирусных инфекций является off-label и может приводить к росту резистентных штаммов бактерий. Другой пример – «Эптагол альфа» (Eptacog alfa), который был одобрен для лечения некоторых форм гемофилии или врожденных аномалий коагулянтных белков, но доля нерегулированных предписаний достигла тревожных размеров – около 98 %. Клиническая польза в большинстве случаев нецелевого применения препаратов весьма сомнительна [10]. В то же время следует признать, что в случае орфанных заболеваний, off-label использованию ЛС трудно предложить разумную продуктивную альтернативу [11].

В настоящее время проводится направленный поиск возможностей перепрофилирования ЛС с применением высокопроизводительного скрининга и так называемых «омиксных» технологий. Скрининг – оптимизированная автоматическая процедура, где множество химических соединений проходят провер-

ку на активность или аффинность по отношению к ферментам или рецепторам, т. е. у мишени.

Так, «Иматиниб» селективно ингибирует онкогенную киназу BCR-ABL у больных хроническим миелолейкозом. Впоследствии препарат был перепрофилирован для терапии стромальных опухолей ЖКТ, поскольку подавляет активность и c-kit киназы, онкогена для этой локализации рака [12].

Широкое распространение получил компьютерный дизайн, который также называют перепрофилированием «*in silico*». В этой стратегии переназначения ЛС используется информация о препарате, включая мишени, химические структуры, метаболические пути, побочные эффекты, для построения соответствующих моделей [13]. Ранее компьютерное моделирование в отечественной практике проводилось *in silico* в программе PASS (Prediction of Activity Spectra of Substances). С помощью этой программы можно смоделировать родство ферментами системы цитохрома P450 с субстратом на базе обучающей выборки из большого количества субстратов, у которых известен процесс биотрансформации. PASS 2019 – актуальная версия программы, она прогнозирует большую часть фармакологических эффектов (5066 рекомендуемых из 8054), и побочных и токсических эффектов с механизмами действия, влияние на генную экспрессию и т. п. По заверению создателя программы, что и для исходных, и для репозиционированных показаний эксплуатации лекарственных препаратов точность прогноза PASS была близка к идеальной [14]. За высокопроизводительным экспериментальным скринингом обычно следует *in silico* скрининг ЛС из библиотеки препаратов, например виртуальный скрининг, который основан на структуре лиганда, или молекулярный докинг [15]. По сравнению со слепым поиском или неизбирательным скринингом, перепрофилирование препарата на основе знания структуры биомишени (target-based) позволяет проводить скрининг практически всех ЛС с известной химической структурой. Для полноценного виртуального скрининга необходимы высококачественные данные. В последнее произошло резкое увеличение объема общедоступных химических и биологических данных, представленных в ChEMBL, DrugBank, IUPHAR, PharmGKB, TTD и других базах данных, которые включают результаты скрининга [16]. В ChEMBL содержатся сведения о биологической активности соединений в отношении лекарственных мишеней. Биоактивность регистрируется в Ki, Kd, IC₅₀ и EC₅₀. Эти данные могут быть отсортированы и проанализированы для использования библиотек скрининга соединений. Теперь у исследователей есть миллионы молекул и видов биологической активности для различных мишеней болезней, а также для свойств абсорбции, распределения, метаболизма, экскреции (АРМЭ) и токсикологии.

Таблица 1. Новое применение «старых» апробированных лекарств

Table 1. New use of «old» approved drugs

Препарат A drug	Применение Application	Новые показания New indications
«Азатиоприн» "Azathioprine"	Ревматоидный артрит Rheumatoid arthritis	Иммунодепрессант после пересадки почки Antirejection after kidney transplant
«Аллопуринол» "Allopurinolum"	Рак Cancer	Подагра Gout
«Амантадин» "Amantadine"	Грипп, паркинсонизм Flu, Parkinson's disease	Черепно-мозговые травмы Traumatic brain injuries
«Амфотерицин В» "Amphotericin B"	Противогрибковый Antifungal	Лейшманиоз Leishmaniasis
«Бексаротен» "Bexarotene"	Рак Cancer	Болезнь Альцгеймера Alzheimer's disease
«Блеомицин» "Bleomycin"	Рак Cancer	Плевральный выпот Pleural effusion
«Бромокриптин» "Bromocriptine"	Болезнь Паркинсона Parkinson's disease	Диабет II типа Type 2 diabetes
«Гемцитабин» "Gemcitabin"	Антивирусное средство Antivirus tool	Противоопухолевое средство Antitumor agent
«Димебон» "Dimebon"	Аллергия Allergy	Болезнь Альцгеймера Alzheimer's disease
«Диметилфумарат» "Dimethyl Fumarate"	Псориаз Psoriasis	Рассеянный склероз Multiple sclerosis
«Дротрекогин альфа» "Drotrecogin alfa"	Антикоагулянт Anticoagulant	Сепсис Sepsis
«Зидовудин» "Zidovudine"	Рак Cancer	ВИЧ HIV
«Кетоконазол» "Ketoconazole"	Противогрибковое средство Antifungal	Опухоли простаты Prostate cancer
«Колхицин» "Colchicine"	Подагра Gout	Средиземноморская лихорадка Mediterranean fever
«Метилурацил» "Methyluracil"	Тиреотоксикоз Thyrotoxicosis	Противовоспалительное средство Anti-inflammatory agent
«Метопролол» "Metoprolol"	Профилактика мигрени Preventive migraine	Антигипертензивное средство Antihypertensive drug
«Метотрексат» "Methotrexate"	Острый лимфолейкоз Acute lymphocytic leukemia	Остеосаркома, рак легких, болезнь Ходжкина Osteosarcoma, lungs' cancer, Hodgkin lymphoma
«Метформин» "Metformin"	Диабет Diabetes	Противоопухолевое средство Antitumor agent
«Миноксидил» "Minoxidil"	Гипертензия Hypertension	Облысение Hair loss
«Пирлиндол» "Pirlindole"	Депрессия Depression	Рассеянный склероз Multiple sclerosis
«Ралоксифен» "Raloxifene"	Рак легких Lungs' cancer	Остеопороз Osteoporosis
«Сildenafil» "Sildenafil"	Эректильная дисфункция Erectile dysfunction	Лимфангиома Lymphangioma
«Топирамат» "Topiramate"	Эпилепсия Epilepsy	Ожирение Obesity
«Финастерид» "Finasteride"	Гиперплазия простаты Prostatic hyperplasia	Облысение Hair loss

Анализ библиографических баз данных показывает, что большая часть публикаций по проблеме перепрофилирования ЛС относится к антибиотикам; препаратам, применяемых в онкологии и психиатрии. Следует отметить, что на фоне впечатляющих успехов в онкологии, поиск новых высокоэффективных препаратов в психиатрии не приносит значимых результатов.

Для опухолей, вне зависимости от локализации, характерен общий механизм – неконтролируемый митоз клеток. Определены мишени, ферментативный спектр: ингибиторы тирозинкиназы, протеазы, фосфатидилинозитол-3-киназы, механистической мишени рапамицина (mTOR); EGFR. Ингибиторы mTOR, например, иринотекан, успешно применяются для лечения метастатического и локализованного желу-

дочно-кишечного тракта. Но в последнее время были проведены исследования, которые доказывают, что повышение уровня экспрессии mTOR наблюдается и при опухолях иного генеза [17]. Перепрофилирование ранее изученных ЛС в противоопухолевые препараты, достаточно широко освещается в научной прессе [18, 19].

В психиатрии преобладает нозологический подход, этиология заболевания носит описательный характер. К примеру, для фармакотерапии шизофрении применяются антипсихотики. Назначение не зависит от причины болезни: генетическая предрасположенность, нарушения развития, травма головы, интоксикации, инфекции или комбинации вышеуказанных факторов. Причинная связь между этиологией заболевания и его лечением не установлена. В связи с этим, врач полагается на метод проб и ошибок, эмпирически выбирая наиболее эффективную и безопасную стратегию лечения.

Перепрофилирование ЛС в психиатрии восходит к истокам психофармакологии. Антигистаминные вещества фенотиазины – послужили источником первого нейролептика хлорпромазина. Противотуберкулезный препарат ипрониазид стал первым антидепрессантом из группы ингибиторов моноаминоксидазы в истории. Для последней генерации антипсихотиков общепринятой практикой являлась видоизменение структуры фармакологических лекарственных средств для создания аналогов уже имеющихся лечебных препаратов («me-too-drugs») с применением биоизостерических замен.

Как показывает практика, немало препаратов для лечения патологий ЦНС перепрофилируются с одного показания на другое внутри группы заболеваний. Наиболее распространенными исходными показаниями являются эпилепсия, депрессия, шизофрения и болезнь Паркинсона, в общей сложности на их долю приходится почти три четверти (74 %) случаев, перепрофилирования ЛС [20]. Примером может служить «Атомоксетин», который первоначально позиционировался как ЛС для лечения депрессии. После доказательства неэффективности атомоксетина при этом расстройстве было отмечено сходство лигандов атомоксетина и дезипрамина, показавшего себя действенным средством для борьбы с синдромом дефицита внимания и гиперактивности – СДВГ. Это привело к клиническим испытаниям и последующему одобрению FDA атомоксетина для лечения СДВГ [21].

Примеры перепрофилирования ЛС для лечения психиатрических заболеваний:

«Мифепристон» – антагонист глюкокортикоидных рецепторов. Старое применение: медикаментозный аборт. На основе данных о роли в патогенезе депрессии гипоталамо-гипофизарной-надпочечниковой оси

был определен новый потенциал препарата: использование в качестве антидепрессанта при главной депрессии [22].

«Миноциклин» – полусинтетический антибиотик тетрациклиновой группы обширного круга действия. Среди прочих антибиотиков тетрациклинового ряда «Миноциклин» имеет наивысшую проникаемость (в пять раз больше, чем у доксициклина) через ГЭБ (гемато-энцефалический барьер), а также у него имеется ряд механизмов, обеспечивающих эффективность средства в фармакотерапии шизофрении, о чем свидетельствуют результаты метаанализа [23].

«Целекоксиб» – селективный ингибитор циклооксигеназы-2, он характеризуется хорошей проникаемостью через ГЭБ и способен, по мнению многих авторов, подавлять индуцированную цитокинами активацию и экспрессию ЦОГ-2 в ЦНС пациентов, которые болеют шизофренией [24].

«Пропранолол» – гипотензивный препарат, неселективный адреноблокатор (старое применение). Новые показания: анксиолитик, препарат для лечения мигрени [25].

«Кетамин» – анестетик (старое применение). Новое применение: антидепрессант [26].

«Ралоксифен» – селективный модулятор рецепторов эстрогенов (ЭР), действующий как агонист ЭР (в матке, например) или как антагонист (в молочной железе). Имеются свидетельства эффективного применения в фармакотерапии шизофрении [27].

Заслуживает внимание перспектива использования аторвастатина, как средства улучшения эмоционального состояния и повышения когнитивных способностей при депрессивных состояниях [28].

«Бупропион» – антидепрессант, применяется также для лечения никотиновой зависимости [29].

«Дулоксетин» – антидепрессант, показан также для клинического применения у женщин со стрессовым недержанием мочи [30].

Перспективы

Дальнейший прогресс в перепрофилировании связывают с развитием методов машинного обучения (МО). МО – это растущая область искусственного интеллекта, которая использует различные статистические методы, чтобы позволить компьютерам учиться на различных типах данных без явного программирования. Следовательно, специалистам в области компьютерного лекарственного дизайна представляется возможность работать с данными без написания собственных программ. При МО используются такие алгоритмы как наивный Байесовский классификатор, логистическая регрессия, дерево решений, машина опорных векторов, случайный лес, и некоторые другие. Следующим шагом в этом направлении стали искусственные нейрон-

ные сети (ИНС) – математические модели, которые разработаны по аналогии с биологическими нейронными сетями. Эти сети способны моделировать нелинейные отношения между входными и выходными сигналами. На использовании искусственных нейронных сетей основано глубокое обучение: набор алгоритмов МО, которые моделируют абстракции высокого уровня, позволяющие имитировать работу головного мозга человека [31].

Алгоритмы МО широко используются как в биохимических, фармацевтических, так и в токсикологических исследованиях (таблица 2). Логистическая регрессия использовалась в модели МО PREDICT, в которой проводится кросс-валидация трех показателей подобия: родственная структура, близкая нозология, схожая тканевая специфичность. В результате было предложено использование эсциталопрама для борьбы с алкогольной зависимостью [32]. SPACE, другой метод МО также использовал логистическую регрессию для предсказания терапевтического химического класса препарата путем объединения множества источников данных [33]. Предсказан терапевтический класс препарата на основании подобия молекулярной цели, химической структуры и экспрессии генов; при этом эти три параметра объединены в одну матрицу подобия препаратов, используемую в качестве ядра для классификации данных методом опорных векторов [34].

Разработана прогностическая модель, основанная на ИНС для реагирования линий раковых клеток на лечение препаратами, параметризованными по IC_{50} [35]. В данной модели геномные (статус микросателлитов и мутаций для 77 онкогенов) и химические (структурный отпечаток) характеристики линий раковых клеток проанализированы для построения персептрона нейронной сети и регрессии случайного леса.

Глубокое обучение по сравнению с поверхностным обучением способно обнаруживать латентные и комплексные структуры в больших наборах данных и, используя алгоритмы обратной связи, позволяет корректировать соединяющие веса, позволяя вычислить представление каждого слоя на основании предыдущего [36]. С использованием глубокого обучения проанализированы данные профиля экспрессии генов для предсказания терапевтических категорий препаратов и обнаружили, что ГНС превзошли машину опорных векторов, что свидетельствует о полезности использования глубокого изучения для разработки препаратов [37]. Кроме того, глубокое обучение превосходит традиционные алгоритмы в предсказании токсичности препаратов [38, 39]. Тема МО в приложении к перепрофилированию бурно развивается, соответствующий обзор рекомендуется к ознакомлению [40].

Таблица 2. Примеры успешного приложения МО для решения конкретных задач медицинской химии, биофармации и производства ЛС [41]

Table 2. Examples of successful applications of Machine learning (ML) to solve specific problems of medicinal chemistry, biopharmaceutics and drug production [41]

Терапевтические мишени Therapeutic target
Молекулярный синтез Molecular Synthesis
Физико-химические свойства малых молекул Physical and chemical properties of small molecules
Растворимость Solubility
Медикаментозное поражение печени Drug-induced liver injury
Параметры АРМЭ ADME parameters
Проникновение через гематоэнцефалический барьер Penetration through the blood-brain barrier
Проницаемость кожи Skin Permeability
Транспортеры Transporters
Мутагенность Mutagenicity
Фармакокинетика <i>in vivo</i> <i>In vivo</i> pharmacokinetic
Репродуктивная токсикология Reproductive Toxicology
Состав лекарственной формы The composition of the dosage form
Воздействие на окружающую среду Environmental impact
Фармакоэкономика / анализ экономической эффективности / политические решения Pharmacoeconomics / benefit-cost analysis / political decisions
Клинические испытания: рекрутинг, дизайн, оптимизация, успех и неудача Clinical trials: recruiting, design, optimization, success and failure
Производство Manufacturing
Обнаружение поддельных лекарств Detection of counterfeit drugs
Прогнозирование нежелательных явлений в постмаркетинговый период Prediction of adverse events in the post-marketing period
Электронные медицинские карты Electronic Health Records

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Первых немногочисленных публикаций по перепрофилированию лекарственных средств в базе данных PubMed было мало, и они датируются концом прошлого столетия. Поиск по ключевой фразе «drug repurposing» в настоящее время только за последний год обнаружил 2422 статьи, и они посвящены проблеме нового использования уже существующих лекарственных средств. Появились специализированные интернет-ресурсы, которые посвящены перепрофилированию лекарственных препаратов, например,

Drug Repurposing Hub¹. Он содержит не только документально подтвержденную информацию о 4707 ЛС, но в репозитории хранятся сами вещества с аналитической чистотой [43]. Внимание к этой теме проявилось в учреждении специализированного журнала «Drug repurposing, rescue and repositioning»². Однако журнал почил в бозе: вышел всего один номер за 2015 год. Интерес к данной тематике заметно вырос за последние 15 лет, что несет за собой актуальность и важность исследований в данном направлении.

ЛИТЕРАТУРА

1. Sonaye H. V., Sheikh R. Y., Doifode C. A. Drug repurposing: Iron in the fire for older drugs. *Biomed Pharmacother.* 2021;141:111638. DOI: 10.1016/j.biopha.2021.111638.
2. Waring M. J., Arrowsmith J., Leach A. R., Leeson P. D., Mandrell S., Owen R. M., Pairedeau G., Pennie W. D., Pickett S. D., Wang J., Wallace O., Weir A. An analysis of the attrition of drug candidates from four major pharmaceutical companies. *Nature Reviews Drug Discovery.* 2015;14(7):475–486. DOI: 10.1038/nrd4609.
3. Huang L., Luo H., Li S., Wu F. X., Wang J. Drug-drug similarity measure and its applications. *Brief Bioinform.* 2021;22(4):265. DOI: 10.1093/bib/bbaa265.
4. Nosenko N. Can you teach old drugs new tricks? *Nature.* 2016;534(7607):314–316.
5. Mittal N., Mittal R. Repurposing old molecules for new indications: Defining pillars of success from lessons in the past. *European Journal of Pharmacology.* 2021;912:174569. DOI: 10.1016/j.ejphar.2021.174569.
6. Bhogal S., Khraisha O., Al Madani M., Treece J., Baumrucker S. J., Paul T. K. Sildenafil for Pulmonary Arterial Hypertension. *American Journal of Therapeutics.* 2019;26(4):520–526. DOI: 10.1097/MJT.0000000000000766.
7. Iratni R., Ayoub M. A. Sildenafil in Combination Therapy against Cancer: A Literature Review. *Current Medicinal Chemistry.* 2021;28(11):2248–2259. DOI: 10.2174/0929867327666200730165338.
8. Vargesson N., Stephens T. Thalidomide: history, withdrawal, renaissance, and safety concerns. *Expert Opinion on Drug Safety.* 2021;20(12):1455–1457. DOI: 10.1080/14740338.2021.1991307.
9. Zhou Y., Hou Y., Shen J., Huang Y., Martin W., Cheng F. Network-based drug repurposing for novel coronavirus 2019-nCoV/SARS-CoV-2. *Cell Discovery.* 2020;6(1):14. DOI: 10.1038/s41421-020-0153-3.
10. Alexander W. A., Jensen I., Hathway J., Srivastava K., Cyr P., Sidonio R. F. Jr, Batt K. Bleeding in patients with hemophilia who have inhibitors: Modeling US medical system utilization and cost avoidance between recombinant factor VIIa products with different clinical dosing requirements. *Journal of Managed Care & Specialty Pharmacy.* 2022;28(5):518–527. DOI: 10.18553/jmcp.2022.21197.
11. Roessler H. I., Knoers N. V. A. M., van Haelst M. M., van Haften G. Drug repurposing for rare diseases. *Trends in Pharmacological Sciences.* 2021;42(4):255–267. DOI: 10.1016/j.tips.2021.01.003.
12. Bildik G., Aclan C., Sahin G. N., Karahuseyinoglu S., Oktem O. C-Abl is not activated in DNA damage-induced and Tap63-mediated oocyte apoptosis in human ovary. *Cell Death & Disease.* 2018;9(10):943. DOI: 10.1038/s41419-018-1026-7.
13. Chavda V. P., Ertas Y. N., Walhekar V., Modh D., Doshi A., Shah N., Anand K., Chhabria M. Advanced Computational Methodologies Used in the Discovery of New Natural Anticancer Compounds. *Frontiers in Pharmacology.* 2021;12:702611. DOI: 10.3389/fphar.2021.702611.
14. Поройков В. В. Компьютерное конструирование лекарств: от поиска новых фармакологических веществ до системной фармакологии. *Биомедицинская химия.* 2020;66(1):30–41. DOI: 10.18097/PBMС20206601030.
15. Méndez-Álvarez D., Herrera-Mayorga V., Juárez-Saldivar A., Paz-González A. D., Ortiz-Pérez E., Bandyopadhyay D., Pérez-Sánchez H., Rivera G. Ligand-based virtual screening, molecular docking, and molecular dynamics of eugenol analogs as potential acetylcholinesterase inhibitors with biological activity against *Spodoptera frugiperda*. *Molecular Diversity.* 2022;26(4):2025–2037. DOI: 10.1007/s11030-021-10312-5.
16. Füzi B., Gurinova J., Hermjakob H., Ecker G. F., Sheriff R. Path4drug: data science workflow for identification of tissue-specific biological pathways modulated by toxic drugs. *Frontiers in Pharmacology.* 2021;12:708296. DOI: 10.3389/fphar.2021.708296.
17. Bailly C. Irinotecan: 25 years of cancer treatment. *Pharmacological Research.* 2019;148:104398. DOI: 10.1016/j.phrs.2019.104398.
18. Савинкова А. В., Жидкова Е. М., Тилова Л. Р., Лаврова М. Д., Лылова Е. С., Кузин К. А., Портянникова А. Ю., Максимова В. П., Холодова А. В., Власова О. А., Фетисов Т. И., Кирсанов К. И., Белицкий Г. А., Якубовская М. Г., Лесовая Е. А. Варианты и перспективы репрофилирования лекарственных препаратов для использования в терапии онкологических заболеваний. *Сибирский онкологический журнал.* 2018;17(3):77–87. DOI: 10.21294/1814-4861-2018-17-3-77-87.
19. Carlos-Escalante J. A., de Jesús-Sánchez M., Rivas-Castro A., Pichardo-Rojas P. S., Arce C., Wegman-Ostrosky T. The use of antihypertensive drugs as adjuvant therapy in cancer. *Frontiers in Oncology.* 2021;11:660943. DOI: 10.3389/fonc.2021.660943.
20. Caban A., Pisarczyk K., Kopacz K., Kapuśniak A., Toumi M., Rémuat C., Kornfeld A. Filling the gap in CNS drug development: evaluation of the role of drug repurposing. *J Mark Access Health Policy.* 2017;5(1):1299833. DOI: 10.1080/20016689.2017.1299833.
21. Posner J. The role of precision medicine in child psychiatry: what can we expect and when? *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry.* 2018;57(11):813–817. DOI: 10.1016/j.jaac.2018.07.874.
22. Dwyer J. B., Aftab A., Radhakrishnan R., Widge A., Rodriguez C. I., Carpenter L. L., Nemeroff C. B., McDonald W. M., Kalin N. H. Hormonal treatments for major depressive disorder: state of the art. *American Journal of Psychiatry.* 2020;177(8):686–705. DOI: 10.1176/appi.ajp.2020.19080848.
23. Çakici N., van Beveren N. J. M., Judge-Hundal G., Koola M. M., Sommer I. E. C. An update on the efficacy of anti-inflammatory agents for patients with schizophrenia: a meta-analysis. *Psychological Medicine.* 2019;49(14):2307–2319. DOI: 10.1017/S0033291719001995.
24. Алходри А., Суслина С. Н. Разработка гранул целекоксиба для получения капсул и таблеток пролонгированного высвобождения. *Разработка и регистрация лекарственных средств.* 2022;11(1):68–73. DOI: 10.33380/2305-2066-2022-11-1-68-73.
25. Rosenberg L., Rosenberg M., Sharp S., Thomas C. R., Humphries H. F., Holzer C. E., Herndon D. N., Meyer W. J. Does acute propranolol treatment prevent posttraumatic stress disorder, anxiety, and depression in children with burns? *Journal of Child and Adolescent Psychopharmacology.* 2018;2(2):117–123. DOI: 10.1089/cap.2017.0073.
26. Carboni E., Carta A. R., Carboni E., Novelli A. Repurposing ketamine in depression and related disorders: can this enigmatic drug achieve success? *Frontiers in Neuroscience.* 2021;30(15):657714. DOI: 10.3389/fnins.2021.657714.
27. Bumb J. M., Enning F., Leweke F. M. Drug repurposing and emerging adjunctive treatments for schizophrenia. *Expert Opinion on Pharmacotherapy.* 2015;16(7):1049–1067. DOI: 10.1517/14656566.2015.1032248.
28. De Giorgi R., Martens M., Rizzo Pesci N., Cowen P. J., Harmer C. J. The effects of atorvastatin on emotional processing, reward learning, verbal memory and inflammation in healthy volunteers: An experimental medicine study. *Journal of Psychopharmacology.* 2021;35(12):1479–1487. DOI: 10.1177/02698811211060307.
29. Yan T., Goldman R. D. Bupropion for smoking cessation in adolescents. *Canadian Family Physician.* 2021;67(10):743–745. DOI: 10.46747/cfp.6710743.
30. Ankarfeldt M. Z., Petersen J., Andersen J. T., Fernandes M. F. S., Li H., Motsko S. P., Fast T., Jimenez-Solem E. Duloxetine Exposure During Pregnancy and the Risk of Spontaneous and Elective Abortion: A Danish Nationwide Observational Study. *Drugs – Real World Outcomes.* 2021;8(3):289–299. DOI: 10.1007/s40801-021-00252-9.

¹ The Drug Repurposing Hub. Available at: <http://www.broadinstitute.org/repurposing>. Accessed: 06.06.2022.

² Drug Repurposing, Rescue, and Repositioning. Available at: <https://www.liebertpub.com/loi/drrr>. Accessed: 06.06.2022.

31. Terziyan V., Kaikova O. Neural Networks with Disabilities: An introduction to complementary artificial intelligence. *Neural Computation*. 2021;34(1):255–290. DOI: 10.1162/neco_a_01449.
32. Gottlieb A., Stein G. Y., Ruppin E., Sharan R. PREDICT: A method for inferring novel drug indications with application to personalized medicine. *Molecular Systems Biology*. 2011;7(1):496. DOI: 10.1038/msb.2011.26.
33. Liu Z., Fang H., Reagan K., Xu X., Mendrick D. L., Slikker W. Jr., Tong W. In silico drug repositioning: What we need to know. *Drug Discovery Today*. 2013;18(3–4):110–115. DOI: 10.1016/j.drudis.2012.08.005.
34. Napolitano F., Zhao Y., Moreira V. M., Tagliaferri R., Kere J., D'Amato M., Greco D. Drug repositioning: a machine-learning approach through data integration. *Journal of Cheminformatics*. 2013;5(1):30. DOI: 10.1186/1758-2946-5-30.
35. Menden M. P., Iorio F., Garnett M., McDermott U., Benes C. H., Ballesler P. J., Saez-Rodriguez J. Machine learning prediction of cancer cell sensitivity to drugs based on genomic and chemical properties. *PLoS One*. 2013;8(4):61318. DOI: 10.1371/journal.pone.0061318.
36. LeCun Y., Bengio Y., Hinton G. Deep learning. *Nature*. 2015;521(7553):436–444. DOI: 10.1038/nature14539.
37. Aliper A., Plis S., Artemov A., Ulloa A., Mamoshina P., Zhavoronkov A. Deep learning applications for predicting pharmacological properties of drugs and drug repurposing using transcriptomic data. *Molecular Pharmaceutics*. 2016;13(7):2524–2530. DOI: 10.1021/acs.molpharmaceut.6b00248.
38. Azuaje F. Drug interaction networks: an introduction to translational and clinical applications. *Cardiovascular Research*. 2013;97(4):631–641. DOI: 10.1093/cvr/cvs289.
39. Mayr A., Klambauer G., Unterthiner T., Hochreiter S. DeepTox: Toxicity prediction using deep learning. *Frontiers in Environmental Science*. 2016;3:80. DOI: 10.3389/fenvs.2015.00080.
40. Gupta R., Srivastava D., Sahu M., Tiwari S., Ambasta R. K., Kumar P. Artificial intelligence to deep learning: machine intelligence approach for drug discovery. *Molecular Diversity*. 2021;25(3):1315–1360. DOI: 10.1007/s11030-021-10217-3.
41. Ekins S., Puhl A. C., Zorn K. M., Lane T. R., Russo D. P., Klein J. J., Hickey A. J., Clark A. M. Exploiting machine learning for end-to-end drug discovery and development. *Nature Materials*. 2019;18(5):435–441. DOI: 10.1038/s41563-019-0338-z.
42. Corsello S. M., Bittker J. A., Liu Z., Gould J., McCarren P., Hirschman J. E., Johnston S. E., Vrcic A., Wong B., Khan M., Asiedu J., Narayan R., Mader C. C., Subramanian A., Golub T. R. The Drug Repurposing Hub: a next-generation drug library and information resource. *Nature Medicine*. 2017;23(4):405–408. DOI: 10.1038/nm.4306.
8. Vargesson N., Stephens T. Thalidomide: history, withdrawal, renaissance, and safety concerns. *Expert Opinion on Drug Safety*. 2021;20(12):1455–1457. DOI: 10.1080/14740338.2021.1991307.
9. Zhou Y., Hou Y., Shen J., Huang Y., Martin V., Cheng F. Network-based drug repurposing for novel coronavirus 2019-nCoV/SARS-CoV-2. *Cell Discovery*. 2020;6(1):14. DOI: 10.1038/s41421-020-0153-3.
10. Alexander W. A., Jensen I., Hathway J., Srivastava K., Cyr P., Sidonio R. F. Jr, Batt K. Bleeding in patients with hemophilia who have inhibitors: Modeling US medical system utilization and cost avoidance between recombinant factor VIIIa products with different clinical dosing requirements. *Journal of Managed Care & Specialty Pharmacy*. 2022;28(5):518–527. DOI: 10.18553/jmcp.2022.21197.
11. Roessler H. I., Knoers N. V. A. M., van Haelst M. M., van Haafden G. Drug repurposing for rare diseases. *Trends in Pharmacological Sciences*. 2021;42(4):255–267. DOI: 10.1016/j.tips.2021.01.003.
12. Bildik G., Acilan C., Sahin G. N., Karahuseynoglu S., Oktem O. C-Abl is not activated in DNA damage-induced and Tap63-mediated oocyte apoptosis in human ovary. *Cell Death & Disease*. 2018;9(10):943. DOI: 10.1038/s41419-018-1026-7.
13. Chavda V. P., Ertas Y. N., Walhekar V., Modh D., Doshi A., Shah N., Anand K., Chhabria M. Advanced Computational Methodologies Used in the Discovery of New Natural Anticancer Compounds. *Frontiers in Pharmacology*. 2021;12:702611. DOI: 10.3389/fphar.2021.702611.
14. Porojkov V. V. Computer-aided drug design: from discovery of novel pharmaceutical agents to systems pharmacology. *Biomeditsinskaya khimiya*. 2020;66(1):30–41. (In Russ.) DOI: 10.18097/PBMC20206601030.
15. Méndez-Álvarez D., Herrera-Mayorga V., Juárez-Saldivar A., Paz-González A. D., Ortiz-Pérez E., Bandyopadhyay D., Pérez-Sánchez H., Rivera G. Ligand-based virtual screening, molecular docking, and molecular dynamics of eugenol analogs as potential acetylcholinesterase inhibitors with biological activity against *Spodoptera frugiperda*. *Molecular Diversity*. 2022;26(4):2025–2037. DOI: 10.1007/s11030-021-10312-5.
16. Füzi B., Gurinova J., Hermjakob H., Ecker G. F., Sheriff R. Path4drug: data science workflow for identification of tissue-specific biological pathways modulated by toxic drugs. *Frontiers in Pharmacology*. 2021;12:708296. DOI: 10.3389/fphar.2021.708296.
17. Bailly C. Irinotecan: 25 years of cancer treatment. *Pharmacological Research*. 2019;148:104398. DOI: 10.1016/j.phrs.2019.104398.
18. Savinkova A. V., Zhidkova E. M., Tilova L. R., Lavrova M. D., Lylova E. S., Kuzin K. A., Portjannikova A. Ju., Maksimova V. P., Holodova A. V., Vlasova O. A., Fetisov T. I., Kirsanov K. I., Belickij G. A., Jakubovskaja M. G., Lesovaja E. A. Variants and perspectives of drug repurposing for cancer treatment. *Siberian journal of oncology*. 2018;17(3):77–87. (In Russ.) DOI: 10.21294/1814-4861-2018-17-3-77-87.
19. Carlos-Escalante J. A., de Jesús-Sánchez M., Rivas-Castro A., Pichardo-Rojas P. S., Arce C., Wegman-Ostrosky T. The use of antihypertensive drugs as adjuvant therapy in cancer. *Frontiers in Oncology*. 2021;11:660943. DOI: 10.3389/fonc.2021.660943.
20. Caban A., Pisarczyk K., Kopacz K., Kapuśniak A., Toumi M., Rémuzat C., Kornfeld A. Filling the gap in CNS drug development: evaluation of the role of drug repurposing. *J Mark Access Health Policy*. 2017;5(1):1299833. DOI: 10.1080/20016689.2017.1299833.
21. Posner J. The role of precision medicine in child psychiatry: what can we expect and when? *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry*. 2018;57(11):813–817. DOI: 10.1016/j.jaac.2018.07.874.
22. Dwyer J. B., Aftab A., Radhakrishnan R., Widge A., Rodriguez C. I., Carpenter L. L., Nemeroff C. B., McDonald W. M., Kalin N. H. Hormonal treatments for major depressive disorder: state of the art. *American Journal of Psychiatry*. 2020;177(8):686–705. DOI: 10.1176/appi.ajp.2020.19080848.
23. Çakici N., van Beveren N. J. M., Judge-Hundal G., Koola M. M., Sommer I. E. C. An update on the efficacy of anti-inflammatory agents for patients with schizophrenia: a meta-analysis. *Psychological Medicine*. 2019;49(14):2307–2319. DOI: 10.1017/S0033291719001995.
24. Alkhodri A., Suslina S. N. Development of Celecoxib Granules for Manufacturing of Prolonged Release Celecoxib Capsules and Tablets. *Drug development & registration*. 2022;11(1):68–73. (In Russ.) DOI: 10.33380/2305-2066-2022-11-1-68-73.

REFERENCES

1. Sonaye H. V., Sheikh R. Y., Doifode C. A. Drug repurposing: Iron in the fire for older drugs. *Biomed Pharmacother*. 2021;141:111638. DOI: 10.1016/j.biopha.2021.111638.
2. Waring M. J., Arrowsmith J., Leach A. R., Leeson P. D., Mandrell S., Owen R. M., Paireadeau G., Pennie W. D., Pickett S. D., Wang J., Wallace O., Weir A. An analysis of the attrition of drug candidates from four major pharmaceutical companies. *Nature Reviews Drug Discovery*. 2015;14(7):475–486. DOI: 10.1038/nrd4609.
3. Huang L., Luo H., Li S., Wu F. X., Wang J. Drug-drug similarity measure and its applications. *Brief Bioinform*. 2021;22(4):265. DOI: 10.1093/bib/bbaa265.
4. Nosenko N. Can you teach old drugs new tricks? *Nature*. 2016;534(7607):314–316.
5. Mittal N., Mittal R. Repurposing old molecules for new indications: Defining pillars of success from lessons in the past. *European Journal of Pharmacology*. 2021;912:174569. DOI: 10.1016/j.ejphar.2021.174569.
6. Bhogal S., Khraisha O., Al Madani M., Treece J., Baumrucker S. J., Paul T. K. Sildenafil for Pulmonary Arterial Hypertension. *American Journal of Therapeutics*. 2019;26(4):520–526. DOI: 10.1097/MJT.0000000000000766.
7. Iratni R., Ayoub M. A. Sildenafil in Combination Therapy against Cancer: A Literature Review. *Current Medicinal Chemistry*. 2021;28(11):2248–2259. DOI: 10.2174/0929867327666200730165338.

25. Rosenberg L., Rosenberg M., Sharp S., Thomas C. R., Humphries H. F., Holzer C. E., Herndon D. N., Meyer W. J. Does acute propranolol treatment prevent posttraumatic stress disorder, anxiety, and depression in children with burns? *Journal of Child and Adolescent Psychopharmacology*. 2018;(2):117–123. DOI: 10.1089/cap.2017.0073.
26. Carboni E., Carta A. R., Carboni E., Novelli A. Repurposing ketamine in depression and related disorders: can this enigmatic drug achieve success? *Frontiers in Neuroscience*. 2021;30(15):657714. DOI: 10.3389/fnins.2021.657714.
27. Bumb J. M., Enning F., Leweke F. M. Drug repurposing and emerging adjunctive treatments for schizophrenia. *Expert Opinion on Pharmacotherapy*. 2015;16(7):1049–1067. DOI: 10.1517/14656566.2015.1032248.
28. De Giorgi R., Martens M., Rizzo Pesci N., Cowen P. J., Harmer C. J. The effects of atorvastatin on emotional processing, reward learning, verbal memory and inflammation in healthy volunteers: An experimental medicine study. *Journal of Psychopharmacology*. 2021;35(12):1479–1487. DOI: 10.1177/02698811211060307.
29. Yan T., Goldman R. D. Bupropion for smoking cessation in adolescents. *Canadian Family Physician*. 2021;67(10):743–745. DOI: 10.46747/cfp.6710743.
30. Ankarfeldt M. Z., Petersen J., Andersen J. T., Fernandes M. F. S., Li H., Motsko S. P., Fast T., Jimenez-Solem E. Duloxetine Exposure During Pregnancy and the Risk of Spontaneous and Elective Abortion: A Danish Nationwide Observational Study. *Drugs – Real World Outcomes*. 2021;8(3):289–299. DOI: 10.1007/s40801-021-00252-9.
31. Terziyan V., Kaikova O. Neural Networks with Disabilities: An introduction to complementary artificial intelligence. *Neural Computation*. 2021;34(1):255–290. DOI: 10.1162/neco_a_01449.
32. Gottlieb A., Stein G. Y., Ruppin E., Sharan R. PREDICT: A method for inferring novel drug indications with application to personalized medicine. *Molecular Systems Biology*. 2011;7(1):496. DOI: 10.1038/msb.2011.26.
33. Liu Z., Fang H., Reagan K., Xu X., Mendrick D. L., Slikker W. Jr., Tong W. In silico drug repositioning: What we need to know. *Drug Discovery Today*. 2013;18(3–4):110–115. DOI: 10.1016/j.drudis.2012.08.005.
34. Napolitano F., Zhao Y., Moreira V. M., Tagliaferri R., Kere J., D'Amato M., Greco D. Drug repositioning: a machine-learning approach through data integration. *Journal of Cheminformatics*. 2013;5(1):30. DOI: 10.1186/1758-2946-5-30.
35. Menden M. P., Iorio F., Garnett M., McDermott U., Benes C. H., Ballesster P. J., Saez-Rodriguez J. Machine learning prediction of cancer cell sensitivity to drugs based on genomic and chemical properties. *PLOS One*. 2013;8(4):61318. DOI: 10.1371/journal.pone.0061318.
36. LeCun Y., Bengio Y., Hinton G. Deep learning. *Nature*. 2015;521(7553):436–444. DOI: 10.1038/nature14539.
37. Aliper A., Plis S., Artemov A., Ulloa A., Mamoshina P., Zhavoronkov A. Deep learning applications for predicting pharmacological properties of drugs and drug repurposing using transcriptomic data. *Molecular Pharmaceutics*. 2016;13(7):2524–2530. DOI: 10.1021/acs.molpharmaceut.6b00248.
38. Azuaje F. Drug interaction networks: an introduction to translational and clinical applications. *Cardiovascular Research*. 2013;97(4):631–641. DOI: 10.1093/cvr/cvs289.
39. Mayr A., Klambauer G., Unterthiner T., Hochreiter S. DeepTox: Toxicity prediction using deep learning. *Frontiers in Environmental Science*. 2016;3:80. DOI: 10.3389/fenvs.2015.00080.
40. Gupta R., Srivastava D., Sahu M., Tiwari S., Ambasta R. K., Kumar P. Artificial intelligence to deep learning: machine intelligence approach for drug discovery. *Molecular Diversity*. 2021;25(3):1315–1360. DOI: 10.1007/s11030-021-10217-3.
41. Ekins S., Puhl A. C., Zorn K. M., Lane T. R., Russo D. P., Klein J. J., Hickey A. J., Clark A. M. Exploiting machine learning for end-to-end drug discovery and development. *Nature Materials*. 2019;18(5):435–441. DOI: 10.1038/s41563-019-0338-z.
42. Corsello S. M., Bittker J. A., Liu Z., Gould J., McCarren P., Hirschman J. E., Johnston S. E., Vrcic A., Wong B., Khan M., Asiedu J., Narayan R., Mader C. C., Subramanian A., Golub T. R. The Drug Repurposing Hub: a next-generation drug library and information resource. *Nature Medicine*. 2017;23(4):405–408. DOI: 10.1038/nm.4306.