

Сравнительный хемореактомный анализ молекул холина альфосцерата и этилметилгидроксипиридина сукцината



Громова О.А.^{1,2}, Торшин И.Ю.¹

¹Федеральный исследовательский центр «Информатика и управление» РАН, Москва;

²ФГБОУ ВО «Ивановский государственный медицинский университет» Минздрава России, Иваново

¹Россия, 119333, Москва, ул. Вавилова, 44, корп. 2; ²Россия, 153012, Иваново, Шереметевский просп., 8

Сочетанное применение нейропротекторов и ноотропных препаратов с различными механизмами действия является перспективным направлением фармакотерапии снижения концентрации внимания и памяти, хронической ишемии мозга, ишемического инсульта, старческой деменции и др.

Проведено сравнительное хемореактомное исследование холина альфосцерата (ХА) и этилметилгидроксипиридина сукцината (ЭМГПС) для выявления молекулярных механизмов синергизма этих молекул на уровне протеома и реактома человека.

Оценка выполнялась посредством анализа химических структур ХА и ЭМГПС с использованием современных методов анализа сложных данных (теорий анализа размеченных графов, метрического анализа данных, комбинаторной теории разрешимости, топологической теории анализа плохо формализованных задач), развиваемых в рамках алгебраического подхода к распознаванию.

Получены оценки общего воздействия ХА и ЭМГПС на каскады реактома человека и оценки воздействия на конкретные рецепторы ХА и ЭМГПС на реактоме человека было проведено исследование эффектов молекул. Для установления общих профилей воздействия ХА и ЭМГПС на реактоме человека было проведено исследование эффектов молекул каждой из этих молекул на 255 компонентов реактома, включающих различные сигнальные и метаболические каскады. Степень воздействия на реактоме человека была более выражена для ХА ($0,62 \pm 0,17$ у. е.), чем для ЭМГПС ($0,54 \pm 0,17$ у. е.). Хемореактомный анализ изученных молекул с конкретными белками-рецепторами протеома человека включил 1052 таргетных белка (рецепторы различных лигандов: нейротрансмиттеров, гормонов, сигнальных метаболитов и др.). Проведенный анализ показал, что значимые значения констант активации (EC_{50}) и ингибирования (IC_{50}) были найдены для 67 белков-рецепторов, из которых активировалось 20 рецепторов и ингибировалось 47 рецепторов. Рецепторы, которые в сопоставимой степени активируются ХА и ЭМГПС, включали каннабиноидный, опиоидный, фарнезидный и другие рецепторы, что способствует снижению воспаления, боли, улучшает секрецию инсулина и противодействует инсулинорезистентности. Рецепторы, активируемые преимущественно ЭМГПС, оказывают вазорегуляторное, антидепрессивное, анксиолитическое, антидиабетическое и антигипоксантное действие. Ингибирование рецепторов протеома молекулами ХА и ЭМГПС ($n=47$) соответствует противовоспалительному, нейропротекторному, противобололевому, инсулин-регулирующему, вазодинамическому, антитромботическому, противоопухолевому эффектам комбинации «ХА + ЭМГПС».

Выявленные механизмы реактомного и протеомного действия ХА и ЭМГПС указывают на синергизм комбинации «ХА + ЭМГПС» в нейропротекторном и кардиопротекторном действии. Полученные результаты могут быть отнесены к любым препаратам, действующими началами которых являются ХА и ЭМГПС, при условии одинаковости состава по действующим и вспомогательным веществам.

Ключевые слова: холиномиметики; ноотропы; нейропротекция; молекулярная фармакология; фармакоинформатика; синергизм.

Контакты: Ольга Алексеевна Громова; unesco.gromova@gmail.com

Для цитирования: Громова О.А., Торшин И.Ю. Сравнительный хемореактомный анализ молекул холина альфосцерата и этилметилгидроксипиридина сукцината. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2026;18(2):108–124. <https://doi.org/10.14412/2074-2711-2026-2-108-124>

A comparative chemoreactome analysis of choline alfoscerate and ethylmethylhydroxypyridine succinate molecules

Gromova O.A.^{1,2}, Torshin I.Yu.¹

¹Federal Research Center “Computer Science and Control”, Russian Academy of Sciences, Moscow;

²Ivanovo State Medical University, Ministry of Health of Russia, Ivanovo

¹44, Vavilova St., Build. 2, Moscow 119333, Russia; ²8, Sheremetyevskiy Prosp., Ivanovo 153012, Russia

The combined use of neuroprotective agents and nootropic drugs with different mechanisms of action represents a promising avenue in the pharmacotherapy of impaired attention and memory, chronic cerebral ischemia, ischemic stroke, senile dementia and other conditions.

A comparative chemoreactome study of choline alfoscerate (CA) and ethylmethylhydroxypyridine succinate (EMHPS) was conducted to identify the molecular mechanisms underlying the synergistic effects of these molecules at the level of the human proteome and reactome.

The evaluation was carried out by analysing the chemical structures of CA and EMHPS using modern methods of complex data analysis (theories of labelled graph analysis, metric data analysis, combinatorial solvability theory, and topological theory of ill-formalized problem analysis), developed within the framework of an algebraic approach to recognition.

Estimates have been obtained of the overall effects of CA and EMHPS on human reactome cascades, as well as of their effects on specific receptors in the human proteome, which underlie the molecules' general reactome effects. To establish the overall profiles of the effects of CA and EMHPS on the human reactome, a study was conducted on the effects of each of these molecules on 255 components of the reactome, including various signaling and metabolic cascades. The degree of effect on the human reactome was more pronounced for CA (0.62 ± 0.17 u.e.) than for EMHPS (0.54 ± 0.17 u.e.). A chemoreactome analysis of the studied molecules with specific receptor proteins of the human proteome included 1,052 target proteins (receptors for various ligands: neurotransmitters, hormones, signaling metabolites, etc.). The analysis showed that significant values for activation (EC_{50}) and inhibition (IC_{50}) constants were found for 67 receptor proteins, of which 20 receptors were activated and 47 receptors were inhibited. Receptors activated to a comparable degree by CA and EMHPS included cannabinoid, opioid, farnesoid and other receptors, which help reduce inflammation and pain, improve insulin secretion and counteract insulin resistance. Receptors activated predominantly by EMHPS exert vasoregulatory, antidepressant, anxiolytic, antidiabetic and antihypoxic effects. Inhibition of proteome receptors by CA and EMHPS molecules ($n=47$) corresponds to the anti-inflammatory, neuroprotective, analgesic, insulin-regulating, vasodynamic, antithrombotic and antitumour effects of the 'CA + EMHPS' combination.

The identified mechanisms of the pharmacological and proteomic actions of CA and EMHPS indicate that the 'CA + EMHPS' combination exhibits synergistic neuroprotective and cardioprotective effects. The results obtained may be applied to any preparations whose active ingredients are CA and EMHPS, provided that the composition of active and excipient substances is identical.

Keywords: cholinomimetics; nootropics; neuroprotection; molecular pharmacology; pharmacoinformatics; synergism.

Contact: Olga Alekseevna Gromova; unesco.gromova@gmail.com

For citations: Gromova OA, Torshin IYu. A comparative chemoreactome analysis of choline alfoscerate and ethylmethylhydroxypyridine succinate molecules. *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics* 2026;18(2):108–124. <https://doi.org/10.14412/2074-2711-2026-2-108-124>

В комплексном лечении пациентов широко используются препараты из перечня жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов (ЖНВЛП). Например, пациентам назначаются препараты, влияющие на парасимпатическую нервную систему (код АТХ N07A и др.), в том числе препараты на основе холина альфосцерата (ХА). Также применяются препараты на основе этилметилгидроксипиридина сукцината (ЭМГПС; код АТХ N07X), пирацетам, глицин, семакс (пептид Met-Glu-His-Phe-Pro-Gly-Pro) и другие препараты с ноотропной активностью (код АТХ N06B). Молекула ХА является действующим началом препаратов Церетон, Церепро, Глиатилин; молекула ЭМГПС – действующим началом препарата Нейрокс и др. (Медомекси, Мексигел и т. п.) [1].

При использовании препаратов на основе ХА и ЭМГПС в составе комплексной терапии цереброваскулярной патологии (ишемического инсульта, хронической ишемии головного мозга и др.) возникает вопрос о возможных механизмах синергидного эффекта, обусловленного различными фармакологическими эффектами этих молекул.

В настоящей работе представлены результаты хемореактомного исследования свойств ХА и ЭМГПС с целью установления потенциальных механизмов фармакологического синергизма этих действующих начал. Исследование проводилось с использованием новейшего направления постгеномной фармакологии – хемореактомного анализа. В рамках постгеномной парадигмы, молекула любого лекарственного средства «мимикрирует» под определенные метаболиты (вследствие наличия тех или иных сходств в химической структуре) и, связываясь с теми или иными белками протеома, оказывает соответствующие данному лекарству эффекты (как позитивные, так и негативные) [2]. Совокупность имеющихся для исследуемой молекулы данных о взаимодействии с белками протеома, рассматриваемых в ходе проведения хемореактомного анализа, и позволяет сделать обоснованные выводы о потенциальных эффектах молекулы.

Целью настоящей работы являлось проведение сравнительного хемореактомного исследования ХА и ЭМГПС для выявления молекулярных механизмов синергизма этих молекул на уровне протеома и реактома человека. Сравнительный анализ спектра фармакологических «возможностей» ХА и ЭМГПС проведен на основе хемоинформационного подхода, т. е. сравнения химической структуры исследуемых молекул со структурами миллионов других молекул, молекулярно-фармакологические свойства которых известны. Процедура анализа основана на новейших технологиях машинного обучения [3–6], разрабатываемых в научной школе академиков РАН Ю.И. Журавлева и К.В. Рудакова [6–8].

Хемоинформатика – область исследований на стыке структурной химии, фармакологии и биоинформатики, в которой взаимосвязи типа «химическая структура – свойство вещества» исследуются методами современной информатики. Хемоинформационный анализ позволяет найти молекулы, сходные с исследуемой, и, соответственно, предположить физиологические, фармакологические и другие свойства исследуемой молекулы на основе имеющейся информации о свойствах молекул, наиболее близких по структуре.

Особый подраздел хемоинформатики, *хемореактомный анализ*, направлен на оценку биологических активностей исследуемой молекулы (в частности, анализ профиля сродства исследуемой молекулярной структуры к различным белкам протеома). В настоящей работе был проведен сравнительный хемореактомный анализ молекул ХА и ЭМГПС (рис. 1).

Для проведения хемоинформационного анализа был разработан новый математический метод, основанный на комбинаторной теории разрешимости [3–5]. Комбинаторная теория разрешимости, представляющая собой развитие алгебраического подхода к задачам распознавания, является современным инструментом для исследования признаков описаний объектов. В случае задачи установления молекул, химическая структура которых сходна с заданной,

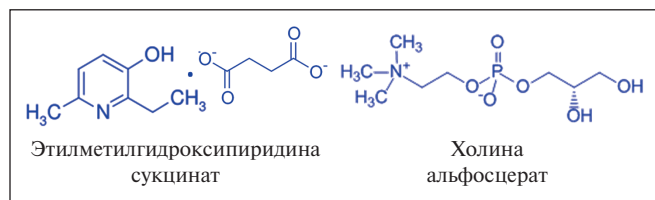


Рис. 1. Химические формулы исследованных молекул
 Fig. 1. Chemical formulas of the molecules studied

объектами исследования являются *хемографы*. Хемограф (χ -граф) — особая разновидность графа (т. е. математического объекта, являющегося совокупностью множества вершин и множества ребер — связей между вершинами). Хемографом называется конечный, связный, неориентированный, размеченный граф без петель, с кликовым числом, не превышающим 3.

В рамках комбинаторной теории разрешимости χ -графы рассматриваются как объекты, а их инварианты (или кортежи инвариантов) — как признаковые описания объектов. В применении к хемографам практически важны *теорема о полноте кортежей инвариантов произвольного хемографа* и *теорема соответствия критерия полноты инварианта критерию разрешимости/регулярности*, основной результат которых можно записать в следующей форме:

$$\forall_{a, b \in Pr} \text{iso}(a) \neq \text{iso}(b) \Rightarrow \exists_{i=1, |I|} i: \hat{i}[i]\chi(a) \neq \hat{i}[i]\chi(b), \quad (1)$$

где $Pr \subset I_n \times I_k$ — множество прецедентов графов (полученных из заданного набора молекулярных структур), I_n — множество начальных информаций (вектора $\hat{i}\chi$), I_k — множество конечных (финальных) информаций, $\text{iso}(G)$ — метка, указывающая на принадлежность графа G к некоторому классу изоморфных графов (очевидна из описаний молекулы в базе данных химических структур) в I_k , χ — множество элементарных χ -инвариантов (фрагментов химической структуры), $\hat{i}\chi$ — кортеж-инвариант (список фрагментов структур, применимый к структуре любой молекулы). Если условие (1) выполнено для заданного множества χ , то χ обеспечивает разрешимость задачи над Pr и позволяет систематически исследовать все фрагменты углеродных скелетов органических молекул. Если множество Pr регулярно, т. е. не содержит двух идентичных хемографов (молекул), то множество χ устанавливается на основе стандартного подхода к вычислению характеристической функции множества информативных значений признаков $T(\alpha)$ [5] для множества χ , так что $T(\alpha)$, $\alpha \in \chi$ определяется на основе выбора элемента кортеж-инварианта (т. е. типа фрагмента углеродного скелета) с наибольшим рангом информативности α :

$$T(\alpha) = \begin{cases} 1 & \text{если } \exists_{a, b \in Pr} (\hat{i}[\alpha]\chi(a) \neq \hat{i}[\alpha]\chi(b)) \wedge (\forall k < \alpha \Rightarrow \hat{i}[k]\chi(a) = \hat{i}[k]\chi(b)) \\ 0 & \text{в противном случае} \end{cases}. \quad (2)$$

Данная процедура позволяет найти такой кортеж-инвариант, который бы позволял отличать каждый хемограф (молекулу) в Pr от всех остальных. Тестирование (1, 2) проводилось на случайных выборках по 50 000 попарно различных структур молекул из базы данных PubChem [9] с использованием бинарных кортеж-инвариантов над множеством χ -цепей (цепных фрагментов химической структуры)

длины n ($n=1...7$). В результате вычислений было установлено, что при $n=7$ аккуратность различения одной молекулы от другой составила 99,4% и даже при более коротких длинах χ -цепей ($n=4,5$) достигались довольно высокие показатели аккуратности (93–97%).

С использованием полученного множества χ и *метрики Хэмминга* функция расстояния между хемографами d_χ над бинарными χ -инвариантами определяется следующим образом:

$$d_\chi(X_1, X_2) = \frac{1}{|\chi|} \sum_{i=1}^{|\chi|} i[i]\hat{\beta}[X_1]\chi \oplus i[i]\hat{\beta}[X_2]\chi. \quad (3)$$

Данное выражение, отражающее «химическое расстояние» между двумя произвольными молекулами, и было использовано для решения задачи поиска молекул, структурно сходных с ХА/ЭМГПС.

Таким образом, на первом этапе хемоинформационного анализа с использованием расстояния d_χ устанавливается список наиболее близких к ХА/ЭМГПС химических структур. На втором этапе для каждой молекулы из баз данных извлекаются все имеющиеся данные экспериментального измерения различных биологических свойств этой молекулы и проводится хемореактомный анализ.

Хемореактомный анализ направлен на оценку биологических активностей, и прежде всего анализ профиля сродства исследуемой молекулярной структуры к различным белкам протеома человека. Профиль сродства необходим для последующего экспертного анализа потенциальных позитивных и негативных эффектов исследуемой молекулы. Элементами множества I_n являются вектора $\hat{i}\chi$, соответствующие бинарным или численным кортеж-инвариантам хемографов, обладающих свойством локальной полноты. При этом могут использоваться не только тупиковые кортеж-инварианты, полученные в результате комбинаторного тестирования локальной полноты (1, 2), но и кортежи большей мощности (например, включающие все виды элементарных χ -инвариантов, возможные для заданного словаря меток хемографа и найденные в исследованном множестве хемографов, и т. д.). Элементами множества I_k являются вектора, соответствующие теоретико-множественным формам профилей сродства (квантильные, вероятностные, ранговые, бинарные).

После вычисления (1, 2) для каждого из свойств, для которого необходимо рассчитать значения соответствующей константы (константа связывания, константа ингибирования и др.), выбираются все сходные молекулы, для которых это свойство было измерено, и строится эмпирическая функция распределения значений константы. Представленные далее на диаграммах и в тексте оценки значений различных констант были получены как математическое ожидание и дисперсия соответствующей эмпирической функции распределения, которая использовалась после соответствующей фильтрации посредством i -спектров с образованием непрерывной повсюду дифференцируемой функции и анализа модальности (т. е. числа пиков).

Определение микроэлементного состава. Для оценки биоэквивалентности различных препаратов ХА было проведено исследование профилей химических элементов препаратов Глиатилин и Церетон в трех фармацевтических формах (раствор для инъекций, капсулы, раствор для приема внутрь). Заказ делался через сайт интернет-аптеки. Анализ

образцов проводили с помощью атомно-эмиссионной спектроскопии с индуктивно-связанной плазмой согласно методикам, изложенным в рекомендациях Р.Т. Тогузова и А.Ю. Волкова (2009) [10]. Методика детально описана в работе [11].

Вкратце, образцы упаривали при температуре 105 °С в течение 10–12 ч в сушильном шкафу. После этого проводили взвешивание на аналитических весах PerkinElmerAD-6 Autobalance (PerkinElmer, США) с точностью до 0,1 мг. Навески материала переносили в автоклав (тефлоновый сосуд Весселя) и добавляли 1 мл 70% азотной кислоты высокой чистоты, прошедшей вторичную перегонку, затем автоклав помещали в микроволновую систему пробоподготовки MD-2000 (СЕМ, США) обеспечивающую высокое давление и температуру кипения. После охлаждения полученных растворов в течение 60 мин от них отбирали образцы в объеме 1 мл в пластиковые сосуды и разбавляли в 5 раз бидистиллированной и деионизированной водой. В качестве внутреннего стандарта в растворы вводили индий в концентрации 25 мкг/л. Полученные растворы анализировали на масс-спектрометре с ионизацией в индуктивно-связанной плазме VGPlasmaquadPQ2 TurboPlus (VG Instruments, Великобритания). Результаты анализа «холостой пробы» автоматически вычитались. Единицы измерения – микрограммы на килограмм (мкг/кг; ppb).

Результаты хемореактного исследования свойств молекул ХА и ЭМГПС

Результаты проведенного нами хемореактного анализа эффектов молекул ХА и ЭМГПС целесообразно представить в виде двух основных блоков: 1) общее воздействие на каскады реактома человека; 2) воздействие на конкретные рецепторы протеома человека, которые и обуславливают общие реактозные эффекты молекул.

Общее воздействие ХА и ЭМГПС на каскады реактома человека

Для установления общих профилей воздействия ХА и ЭМГПС на реактом человека было проведено исследование эффектов каждой из молекул на 255 компонентов реактома, включающих различные сигнальные и метаболические каскады.

Анализ воздействий ХА и ЭМГПС на реактом человека позволил дифференцировать каскады реактома по отношению к этим двум молекулам (рис. 2, 3). Сопоставимые эффекты ХА и ЭМГПС были выявлены для общего воздействия на адренорецепторы, метаболизм липидов (метаболизм жирных кислот, биосинтез холестерина, метаболизм стероидов), сенсорное восприятие вкуса, биосинтез простагландинов/тромбоксанов и обмен O_2/CO_2 в эритроцитах (см. рис. 2, а). На рис. 2, б–г приведены компоненты реактома, на которые ХА и ЭМГПС оказывали дифференцированное действие.

Преимущественные эффекты реактозного воздействия ХА, по сравнению с ЭМГПС, включали воздействие на внутриклеточную передачу сигналов (включая гистаминовые рецепторы, систему сердечной проводимости, сокращение гладких мышц, синтез фосфатидилхолина, клеточную реакцию на стресс), процессы деления клеток (фаза G1 деления клетки – переход G1/S, комплекс репликации-транскрипции, биосинтез нуклеотидов, метаболизм бел-

ков), пути проникновения вирусной инфекции в клетку, клиринг нейротрансмиттеров, общий путь образования фибринового сгустка.

Преимущественные эффекты ЭМГПС включают воздействие на молекулы, синтезируемые в каскаде арахидоновой кислоты (рецепторы эйкозаноидов, рецепторы лейкотриенов), гомеостаз тромбоцитов, выведение серотонина из синаптической щели, метаболизм витаминов и кофакторов, биосинтез глицерофосфолипидов. В целом, степень воздействия на реактом человека была более выражена для ХА ($0,62 \pm 0,17$ у. е.), чем для ЭМГПС ($0,54 \pm 0,17$ у. е.; см. рис. 3).

Описанные выше результаты более наглядно представлены на двумерной диаграмме (рис. 4). Преимущественным эффектам ХА соответствуют точки, находящиеся в горизонтальном кластере, а преимущественным эффектам ЭМГПС – в вертикальном. Все остальные точки соответствуют сопоставимой степени воздействия обеих молекул на реактом.

Очевидно, что диаграммы на рис. 2–4 представляют наиболее общую картину воздействия ХА и ЭМГПС на реактом человека. Для более детального описания молекулярных механизмов реализации синергизма ХА и ЭМГПС необходимо перейти к рассмотрению воздействия каждой из молекул на конкретные белки-рецепторы протеома человека.

Воздействие ХА и ЭМГПС на конкретные белки-рецепторы

Хемореактное исследование взаимодействий изученных молекул с конкретными белками-рецепторами протеома человека включило 1052 таргетных белка (рецепторы различных лигандов: нейротрансмиттеров, гормонов, сигнальных метаболитов и др.). Проведенный анализ показал, что значимые значения констант активации (EC_{50}) и ингибирования (IC_{50}) были найдены для 67 рецепторов. Установленные взаимодействия ХА и ЭМГПС с белками-рецепторами разделены на две большие группы – активируемые рецепторы (20 белков-рецепторов; рис. 5) и ингибируемые рецепторы (47 белков-рецепторов).

Активация рецепторов протеома молекулами ХА и ЭМГПС

Для анализа реактозного синергизма между ХА и ЭМГПС целесообразно разделить активируемые рецепторы на три группы: а) рецепторы, которые в одинаковой степени активируются ХА и ЭМГПС (близкие значения констант EC_{50} , синергизм очевиден); б) рецепторы, активируемые преимущественно ХА (значения констант EC_{50} меньше для ХА; синергизм с точки зрения того, что ХА дополняет эффекты ЭМГПС); в) рецепторы, активируемые преимущественно ЭМГПС (значения EC_{50} меньше для ЭМГПС, т. е. ЭМГПС дополняет эффекты ХА). Такое разделение позволяет более наглядно описать вклад каждой из молекул в синергидные свойства комбинации действующих начал «ХА + ЭМГПС».

Рецепторы, которые в сопоставимой степени активируются ХА и ЭМГПС, включали каннабиноидный, опиоидный, фарнезоидный и другие рецепторы. В целом, эти рецепторы способствуют снижению воспаления, боли, улучшают секрецию инсулина и противодействуют формированию инсулинорезистентности.

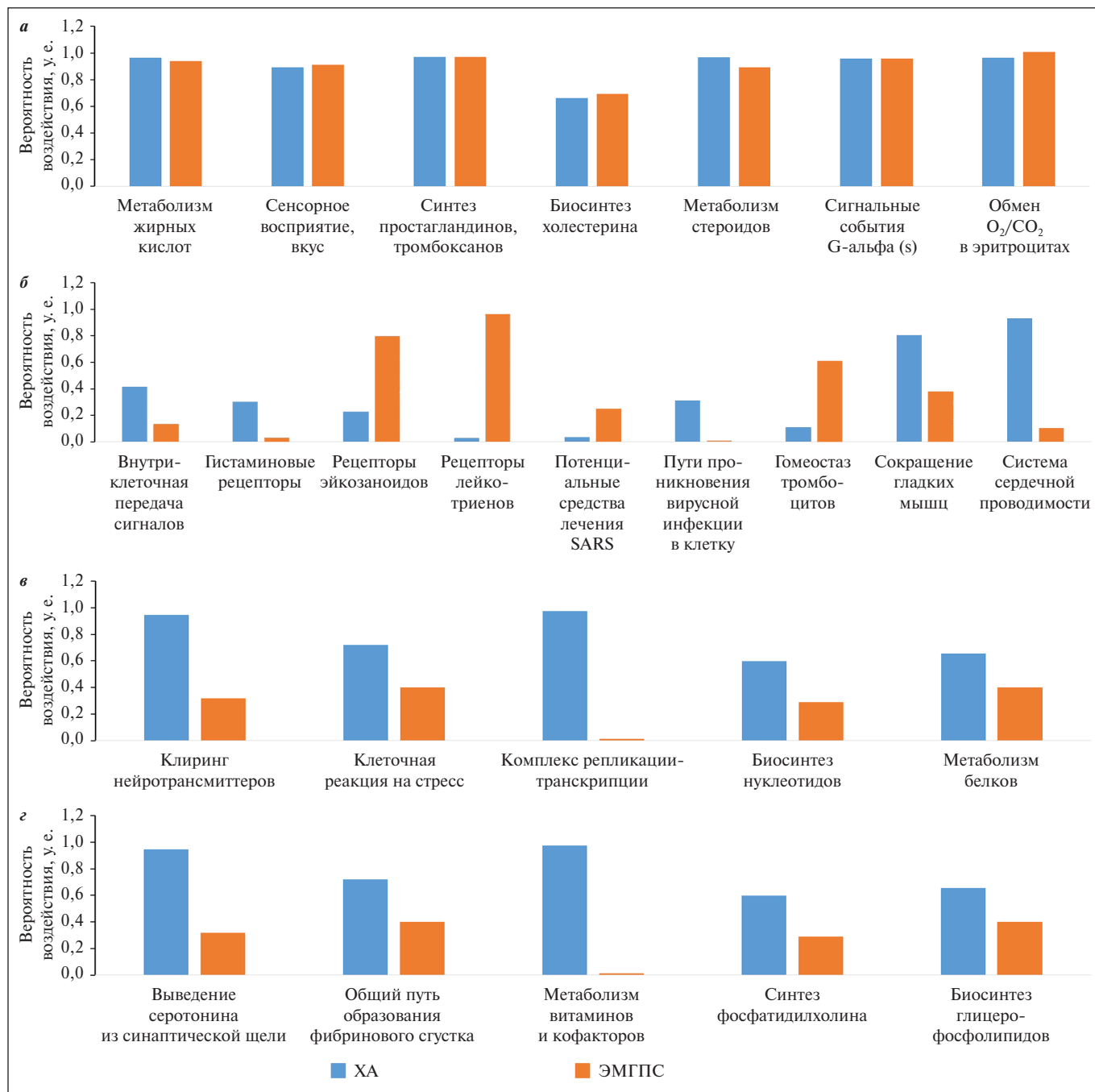


Рис. 2. Оценки вероятностей воздействия исследованных молекул на различные каскады реактома человека. а – каскады реактома, на которые оказывает сопоставимое действие ХА и ЭМГПС;

б–г – каскады реактома с существенно различными эффектами ХА и ЭМГПС

Fig. 2. Probability estimates of the effects of the molecules studied on various human reactome cascades.

а – reactome cascades on which CA and EMHPS have comparable effects;

б–г – reactome cascades with significantly different effects of CA and EMHPS

Каннабиноидный CB2 рецептор (ген CNR2; EC₅₀: ХА – 158 нМ, ЭМГПС – 197 нМ) участвует в регуляции иммунного ответа, воспаления, передачи болевых сигналов и в гомеостазе костной ткани. Селективные агонисты «включают» рецептор для противодействия хроническому воспалению (HU-308 – высокоселективный агонист, исследуется для лечения рассеянного склероза и остеопороза;

JWH-133 – показал эффективность в снижении нейровоспаления и защите нейронов при болезнях Альцгеймера и Паркинсона; GW405833 – исследовался как средство для лечения невропатической боли) [12].

Опиоидный рецептор kappa (ген OPRK; EC₅₀: ХА – 129 нМ, ЭМГПС – 189 нМ) – рецептор, сопряженный с G-белком, играет роль в регуляции боли, настроения

и мотивации. Широко представлен в центральной нервной системе (кора головного мозга, гипоталамус, таламус, спинной мозг) и в клетках иммунной системы. Эндogenous ли-

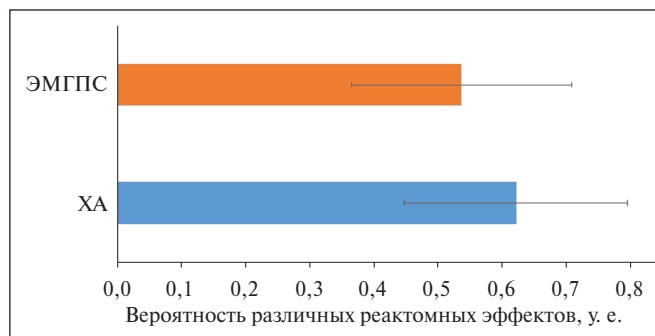


Рис. 3. Средняя оценка вероятностей различных реактомных эффектов. Для каждой из молекул было проведено усреднение по всем изученным каскадам реактома

Fig. 3. Average probability estimates for various reactome effects. For each molecule, the values were averaged across all studied reactome cascades

ганды динорфины — опиоидные пептиды, участвующие в реакциях на стресс. К природным агонистам относится сальвинорин А из шалфея. Активация OPRK вызывает эффекты, которые часто называют «анти-наградой», так как они во многом противоположны действию мю-опиоидных рецепторов, поскольку активация OPRK снижает выброс дофамина в мезолимбическом пути, что объясняет подавление системы вознаграждения. Оказывает мощное обезболивающее действие, особенно при висцеральной и воспалительной боли. Агонисты OPRK (например, дифеликефалин) разрабатываются для лечения хронического зуда и боли, так как они не вызывают эйфории или остановки дыхания [13].

Фарнезоидный X-рецептор желчных кислот (ген NR1H4; EC₅₀: XA — 249 нМ, ЭМГПС — 344 нМ) служит сенсором уровня желчных кислот: при их избытке он активируется и подавляет их биосинтез через индукцию SHP и FGF19, одновременно стимулируя экспорт желчных кислот из клеток печени через транспортеры ABCB11/BSEP. Регулирует уровень триглицеридов, чувствительность к инсулину и глюконеогенез, подавляет экспрессию провоспалительных цитокинов в макрофагах и в эпителиоцитах кишечника, так что его активация молекулами XA и ЭМГПС

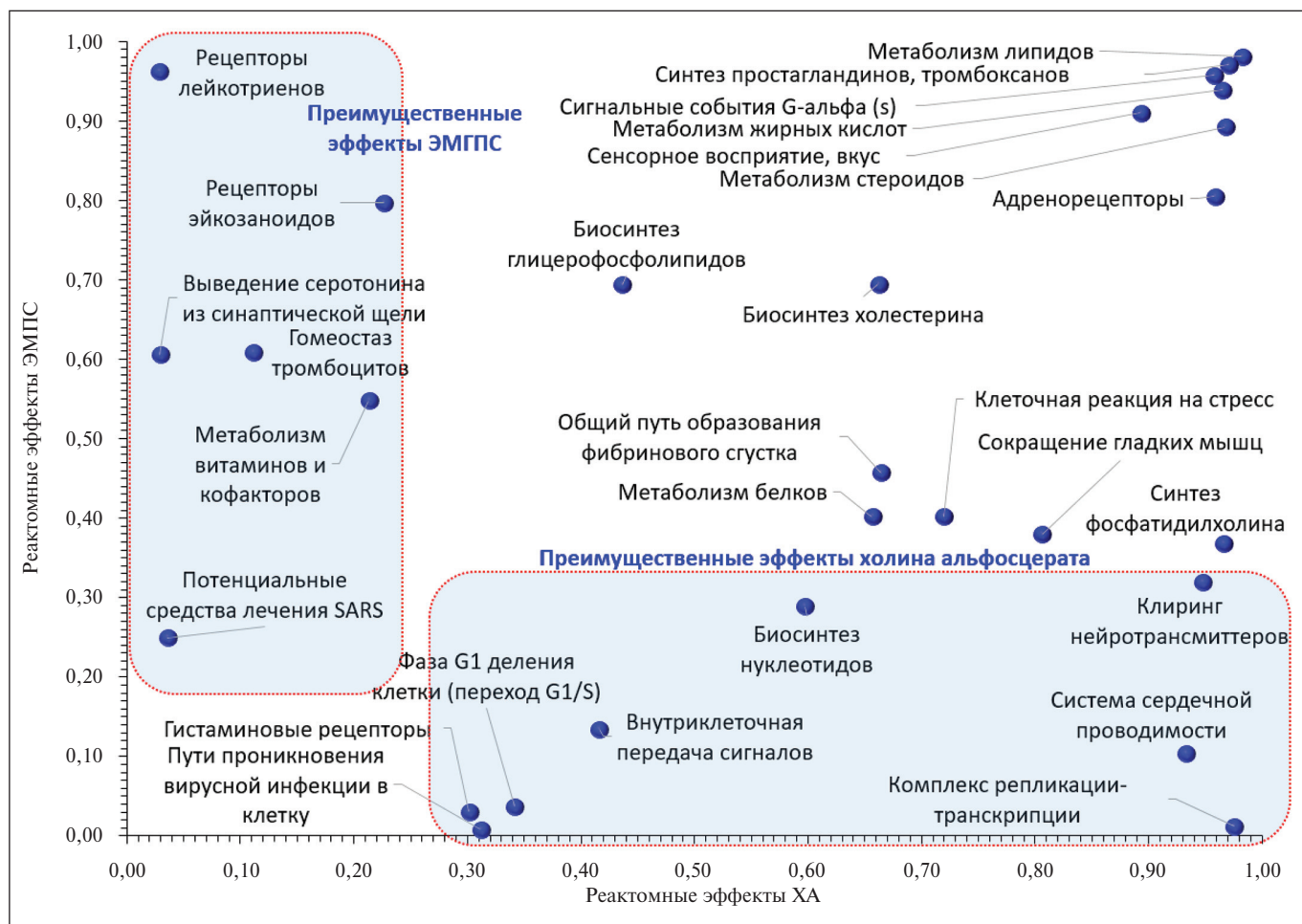


Рис. 4. Кластерный анализ вероятностей различных реактомных эффектов XA и ЭМГПС.

По осям отложены вероятности эффектов, полученные в результате проведения хемореактомного анализа

Fig. 4. Cluster analysis of the probabilities of various reactome effects of CA and EMHPS.

The axes plot the probabilities of effects obtained as a result of the chemoreactome analysis

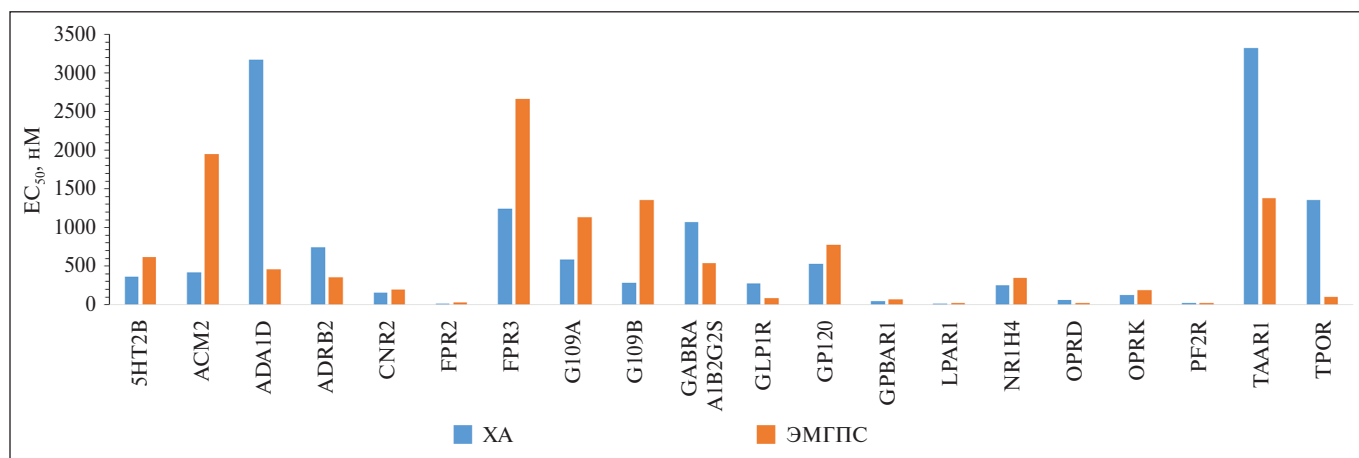


Рис. 5. Хемореактомный анализ взаимодействия ХА и ЭМГПС с конкретными рецепторами: активация рецепторов. 5HT2B – серотониновый рецептор 5-HT_{2B}; ACM2 – мускариновый рецептор M₂; ADA1D – альфа-1D-адренорецептор; ADRB2 – бета-2-адренорецептор; CNR2 – каннабиноидный CB₂-рецептор; FPR2 – формил-пептидный рецептор 2; FPR3 – формил-пептидный рецептор 3; G109A – рецептор никотиновой кислоты (ниацина) 1; G109B – рецептор гидроксикарбоновых кислот 3; GABRA A1B2G2S – ГАМК-А рецептор α1β2γ2S; GLPIR – рецептор глюкогоноподобного пептида 1; GP120 – рецептор свободных жирных кислот 4 (FFA4, GPR120); GPBAR1 – рецептор, который активируется желчными кислотами; LPAR1 – рецептор лизофосфатидной кислоты 1; NR1H4 – фарнезоидный X-рецептор желчных кислот; OPRD – дельта-опиоидный рецептор; OPRK – опиоидный рецептор kappa; PF2R – рецептор простагландина FP; TAAR1 – амин-ассоциированный рецептор 1; TPOR – рецептор тромбопоэтина

Fig. 5. Chemoreactome analysis of the interaction of CA and EMHPS with specific receptors: receptor activation

соответствует противовоспалительному и антисклеротическому действию [14].

Рецептор, который активируется желчными кислотами (ген *GPBAR1*; EC₅₀: ХА – 47 нМ, ЭМГПС – 66 нМ), будучи активирован в L-клетках кишечника, стимулирует секрецию глюкогоноподобного пептида-1 (ГПП-1), что улучшает секрецию инсулина и чувствительность к нему. В бурой жировой ткани и в скелетных мышцах рецептор повышает энергетические затраты, способствуя борьбе с ожирением. Подавляет функции макрофагов и моноцитов, ингибируя провоспалительный сигнальный путь NF-κB и снижая выработку провоспалительных цитокинов (фактора некроза опухоли α, интерлейкина 6). В холангиоцитах желчных протоков способствует формированию «бикарбонатного зонтика», который защищает клетки от токсического воздействия желчных кислот. В почках участвует в водно-солевом обмене, регулируя экспрессию аквапорина 2 (AQP2) через сигнальный путь cAMP–PKA [15]. Таким образом, комбинация «ХА + ЭМГПС» способствует улучшению состояния желчи, защите желчных протоков, нормализации солевого обмена и улучшению чувствительности к инсулину.

Рецепторы, активируемые преимущественно ХА, включали серотониновый, мускариновый, формил-пептидный и рецептор ниацина. Активация перечисленных рецепторов молекулами ХА соответствует усилению противоболевого, кардио- и нейропротекторного, противовоспалительного и антидиабетического действия.

Серотониновый рецептор 5-HT_{2B} (ген *5HT2B*; EC₅₀: ХА – 367 нМ, ЭМГПС – 616 нМ) – белок-рецептор серотонина 2В человека, сопряженный с G-белком. Необходим для нормального развития эмбрионального сердца, а у взрослых регулирует структуру клапанов и пролиферацию кардиомиоцитов. В желудочно-кишечном тракте регу-

лирует сокращение гладких мышц и пролиферацию клеток Кахалы (так называемых «пейсмейкеров» кишечника). В центральной нервной системе (ЦНС) участвует в регуляции импульсивного поведения, сна и восприятия боли [16]. Таким образом, положительное воздействие на качество сна в большей степени характерно для ХА.

Активация мускаринового рецептора M₂ (ген *ACM2*; EC₅₀: ХА – 416 нМ, ЭМГПС – 1948 нМ) ацетилхолином вызывает конформационные изменения, которые запускают передачу сигналов через ингибирующие G-белки (G_i/G_o), приводя к подавлению активности аденилатциклазы и к снижению уровня циклического аденозинмонофосфата (цАМФ) в клетках. В сердечно-сосудистой системе рецептор M₂ играет критическую роль в регуляции сердечного ритма. Его активация парасимпатической нервной системой замедляет частоту сердечных сокращений (отрицательный хронотропный эффект) и снижает скорость проведения импульса в атриоventрикулярном узле. В ЦНС рецепторы участвуют в модуляции высвобождения нейромедиаторов, в том числе действуя как ауторецепторы (ингибируют выброс ацетилхолина), влияя на возбудимость нейронов и на когнитивные процессы. Рецептор M₂ – таргетный белок для различных лекарственных средств, включая антихолинэргетики (например, атропин) и аллостерические модуляторы активности холиноцепторов [17].

Формил-пептидный рецептор 2 (ген *FPR2*; EC₅₀: ХА – 12 нМ, ЭМГПС – 31 нМ) является белком-регулятором воспалительных процессов, в зависимости от типа лиганда рецептор может либо усиливать воспаление (противовоспалительный эффект), либо способствовать его разрешению (про-разрешающий эффект, англ. pro-resolving). В частности, детектирует N-формилированные пептиды (PAMP), происходящие от бактерий или митохондрий, что

запускает хемотаксис лейкоцитов к очагу инфекции. Служит высокоаффинным рецептором для липоксина A4 (LXA4), который подавляет миграцию нейтрофилов и способствует заживлению тканей. Из-за своей роли в «выключении» воспаления FPR2 рассматривается как перспективная мишень для лечения хронических воспалительных заболеваний (бронхиальная астма, ревматоидный артрит), сердечно-сосудистых патологий (атеросклероз, сердечная недостаточность), нейродегенеративных расстройств. Агонисты FPR2 (ларупресалимод, резуфоримод, соединение АСТ-389949) – про-разрешающие лиганды, которые не блокируют собственно иммунный ответ (как стероиды), а активно стимулируют завершение воспалительной фазы и регенерацию тканей [18].

Рецептор 1 никотиновой кислоты (ниацина) (ген *G109A*; EC₅₀: XA – 588 нМ, ЭМГПС – 1131 нМ) – основной рецептор для различных форм витамина РР и бутират-аниона. Относится к семейству G-белок-сопряженных рецепторов, активация которого в жировой ткани подавляет расщепление жиров (липолиз), что приводит к снижению уровня свободных жирных кислот в плазме. Преимущественно экспрессируется в адипоцитах, макрофагах, нейтрофилах и является целевым белком лекарств, снижающих уровень холестерина и липидов. Обладает противовоспалительным эффектом и может действовать как супрессор опухолей, особенно в толстой кишке [19]. Самое известное применение активаторов GPR109A – это использование ниацина для коррекции дислипидемии. Частичная активация GPR109A посредством XA может снижать нейровоспаление. Рецептор также осуществляет связь с микрофлорой кишечника: бактерии в кишечнике расщепляют клетчатку и производят бутират-анион (масляная кислота), который активирует GPR109A на поверхности эпителия кишечника и иммунных клеток, оказывая противовоспалительный эффект [19].

Рецептор гидроксикарбоновых кислот 3 (ген *G109B*; EC₅₀: XA – 281 нМ, ЭМГПС – 1358 нМ), активируемый XA, подавляет липолиз (расщепление жиров) в жировой ткани, что снижает уровень свободных жирных кислот в плазме [20].

Активация молекулой XA рецептора свободных жирных кислот 4 (FFA4, GPR120; ген *GPI20*; EC₅₀: XA – 532 нМ, ЭМГПС – 776 нМ) приводит к повышению уровня внутриклеточного кальция и важна для реализации противовоспалительных эффектов. Высокая экспрессия наблюдается в кишечнике (L-клетки), жировой ткани, макрофагах и в поджелудочной железе. В кишечнике FFA4 распознает жиры из пищи и дает сигнал L-клеткам выбросить ГПП-1 (гормон «сытости»). Это тот же путь, на который воздействуют препараты инкретинов (Оземпик и др.), но через активацию эндогенной секреции гормона ГПП-1, который способствует высвобождению инсулина, повышает чувствительность к инсулину и регулирует жировой обмен. Активация белка FFA4 посредством XA в макрофагах может подавлять воспалительные каскады, активированные толл-рецепторами и фактором некроза опухоли α [21].

Рецепторы, активируемые преимущественно ЭМГПС, включают адренорецепторы, ГАМК-рецептор, опиоидный и амин-связывающий рецепторы, ГПП-1 и тромбозептин. Активация этих рецепторов молекулой ЭМГПС вносит вазорегуляторный, антидепрессивный, анксиолитический,

антидиабетический и антигипоксантамины вклады в синергизм с XA. Напомним хорошо известный факт: под влиянием препаратов на основе ЭМГПС усиливается действие транквилизирующих, нейролептических, антидепрессивных, снотворных и противосудорожных средств [22].

Активация *альфа-1D-адренорецептора* (ген *ADA1D*; EC₅₀: XA – 3172 нМ, ЭМГПС – 461 нМ) и *бета-2-адренорецептора* (ген *ADRB2*; EC₅₀: XA – 745 нМ, ЭМГПС – 355 нМ) запускает сигнальные каскады через G-белки (Gq/11), участвует в регуляции системного артериального давления через сокращение гладких мышц сосудов [23], что важно для нормализации абnormally сниженного артериального давления.

Активация *ГАМК-А рецептора α1β2γ2S* (ген *GABRA1B2G2S*; EC₅₀: XA – 1067 нМ, ЭМГПС – 538 нМ), основного подтипа ионотропного рецептора ГАМК в ЦНС, открывает канал для ионов хлора, вызывая гиперполяризацию мембраны и подавляя возбудимость нейронов [24].

Активация *дельта-опиоидного рецептора* (ген *OPRD*; EC₅₀: XA – 58 нМ, ЭМГПС – 24 нМ) влияет на регуляцию настроения, проявляя антидепрессивные и анксиолитические эффекты.

Активация *амин-ассоциированного рецептора 1* (ген *TAAR1*; EC₅₀: XA – 3327 нМ, ЭМГПС – 1382 нМ) снижает чрезмерную активность дофаминовых нейронов, что делает данный белок «предохранителем», предотвращающим гипердофаминергические состояния. Агонисты TAAR1, в том числе ЭМГПС, могут проявлять некоторые эффекты антипсихотиков, также снижая тягу к наркотикам и к алкоголю в эксперименте [25].

Рецептор глюкагоноподобного пептида 1 (ген *GLP1R*; EC₅₀: XA – 274 нМ, ЭМГПС – 85 нМ), связанный с G-белком, опосредует эффекты ГПП-1, связывание которого приводит к активации аденилатциклазы и повышению внутриклеточного уровня цАМФ, также играя роль в регуляции секреции инсулина в ответ на ГПП-1 и в противодействии ожирению [26].

Рецептор тромбозептина (ген *TPOR*; EC₅₀: XA – 1357 нМ, ЭМГПС – 97 нМ) – ключевой регулятор кровотока: стимулирует обновление гемопоэтических стволовых клеток, дифференцировку мегакариоцитов и последующее образование тромбоцитов. После связывания с тромбозептином активирует каскад JAK2/STAT, сигнальные пути PI3K и MAPK. Агонисты рецептора (эльтромбопаг, аватромбопаг и др.) используются для лечения хронической иммунной тромбоцитопении и апластической анемии [27]. Активация TPOR молекулой ЭМГПС соответствует антигипоксантаминому эффекту.

Ингибирование рецепторов протеома

Число рецепторов, ингибируемых XA и/или ЭМГПС (n=47; рис. 6), почти в 2,5 раза превышает число рассмотренных выше активируемых рецепторов (n=20; см. рис. 5). Поэтому представляется важным рассмотреть реактомыный синергизм между XA и ЭМГПС с точки зрения воздействия на различные патофизиологические процессы. Ингибируя описанные ниже рецепторы, XA/ЭМГПС могут приводить к противовоспалительному, нейропротекторному, противоболевому, инсулин-регулирующему, вазодинамическому, антитромботическому, противоопухолевому эффектам.

Противовоспалительные эффекты ХА и ЭМГПС

Большая часть приведенных на рис. 6 белков-рецепторов так или иначе связаны с **регуляцией процессов воспаления**. В основном «провоспалительные» рецепторы связаны с регуляцией хемотаксиса лейкоцитов к очагу воспаления. ХА и ЭМГПС, *ингибируя процессы провоспалительного хемотаксиса* через рассматриваемые рецепторы, могут проявлять противовоспалительный эффект.

Рецептор анафилатоксина С3а (ген C3AR) активируется фрагментом С3а, который образуется при активации системы комплемента. Данный рецептор стимулирует хемотаксис нейтрофилов, эозинофилов, макрофагов к очагу воспаления, вызывает высвобождение ферментов из гранул гистамина в тучных клетках, участвует в продукции супероксид-анионов и регуляции воспалительных каскадов [28]. По результатам анализа, может ингибироваться и ХА, и ЭМГПС (IC₅₀: ХА – 626 нМ, ЭМГПС – 405 нМ).

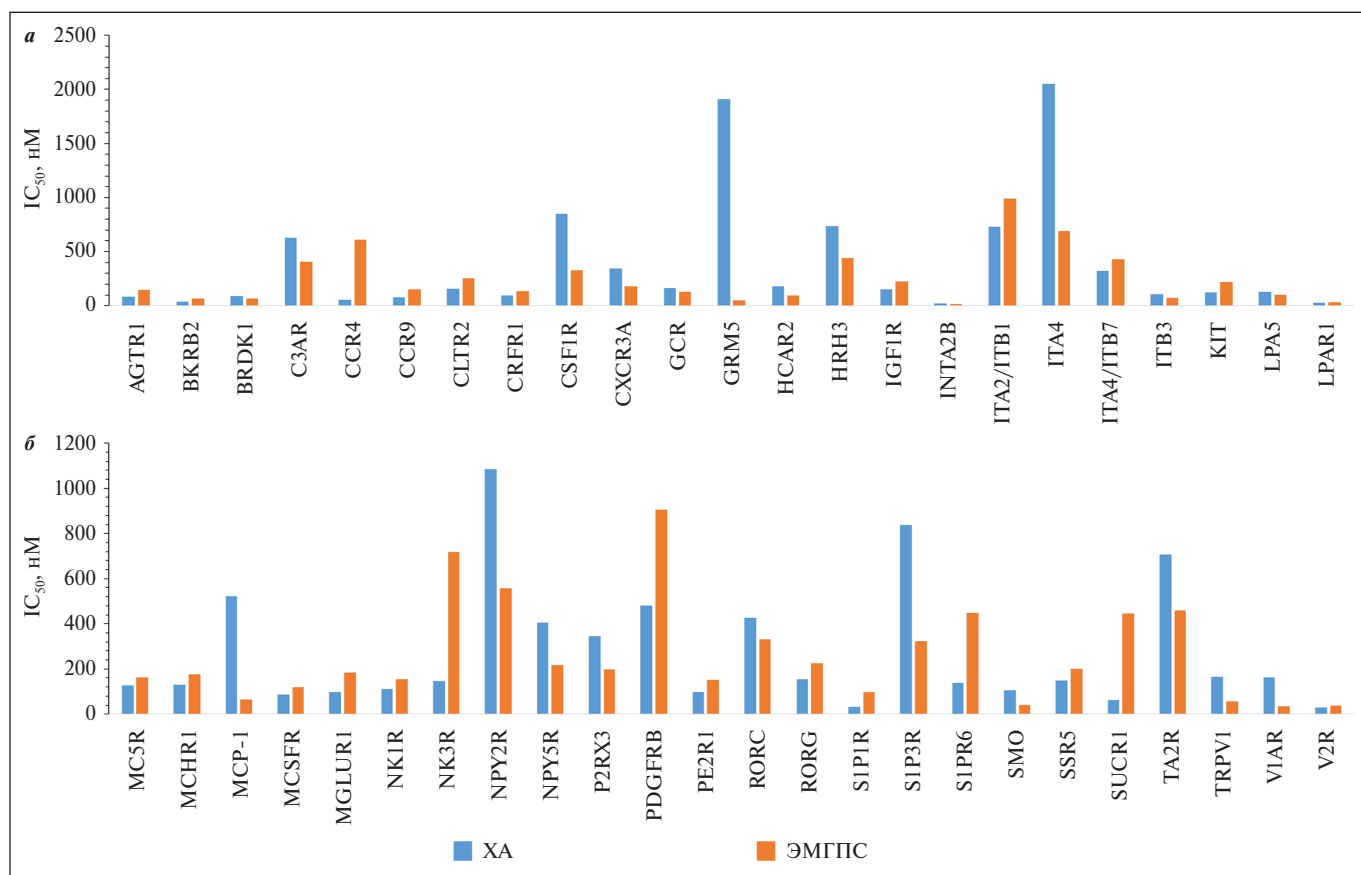


Рис. 6. Хемореактомный анализ взаимодействия ХА и ЭМГПС с конкретными рецепторами: ингибирование рецепторов (а, б). *AGTR1* – рецептор 1 ангиотензина; *BKRB2* – рецептор 2 брадикинина; *BRDK1* – рецептор брадикинина В1; *C3AR* – рецептор анафилатоксина С3а; *CCR4* – рецептор хемокинов CCR4; *CCR9* – рецептор хемокинов CCR9; *CLTR2* – цистениловый рецептор *CysLT2*; *CRFR1* – рецептор 1 кортикотропин-высвобождающего фактора; *CSF1R* – рецептор 1 фактора, стимулирующего образование колоний макрофагов; *CXCR3A* – рецептор хемокинов *CXCR3A*; *GCR* – рецептор глюкокортикоидов человека; *GRM5* – метаботропный глутаматный рецептор *mGluR5*; *HCAR2* – рецептор 2 гидроксикарбоновых кислот; *HRH3* – гистаминовый рецептор H3; *IGF1R* – рецептор инсулиноподобного фактора роста 1 (*IGF1R*); *INTA2B* – интегрин альфа-IIb/бета-3 (гликопротеин IIb/IIIa или GPIIb/IIIa); *ITA2/ITB1* – рецептор интегринов альфа-4-бета-7; *ITA4* – интегрин альфа-4; *ITA4/ITB7* – вытеснение [125I] эхистатина из рецептора интегринов альфаV-бета-3; *ITB3* – интегрин бета-3; *KIT* – рецепторная тирозинкиназа *c-Kit* (*CD117*); *LPA5* – рецептор лизофосфатидной кислоты 5 (*LPA5*); *LPAR1* – рецептор лизофосфатидной кислоты 1 (*LPAR1*); *MC5R* – рецептор меланокортина 5; *MCHR1* – рецептор меланинконцентрирующего гормона 1; *MCP-1* – моноцитарный хемотаксический белок-1 (*MCP-1*); *MCSFR* – рецептор фактора стимуляции колоний макрофагов; *MGLUR1* – метаботропный глутаматный рецептор 1 (*mGluR1*); *NK1R* – рецептор нейрокина NK1; *NK3R* – рецептор 3 нейрокина B; *NPY2R* – рецептор *NPY2* нейропептида Y; *NPY5R* – рецептор *NPY5* нейропептида Y; *P2RX3* – пуриноцептор *P2X3*; *PDGFRB* – PDGF-рецептор бета; *PE2R1* – рецептор 1 простагландина E2; *RORC* – RAR-связанный орфанный рецептор C (*RORc*); *RORG* – ядерный рецептор ROR-гамма; *S1P1R* – рецептор сфингозин-1-фосфата 1; *S1P3R* – рецептор сфингозин-1-фосфата 3; *S1P6R* – рецептор сфингозин-1-фосфата 6; *SMO* – белок SMO каскада SHH; *SSR5* – рецептор соматостатина 5; *SUCR1* – рецептор сукцината (янтарной кислоты); *TA2R* – простаноидный рецептор TP; *TRPV1* – ванилоидный рецептор; *V1AR* – рецептор вазопрессина V1a; *V2R* – рецептор вазопрессина V2

Fig. 6. Chemoreactome analysis of the interaction of CA and EMHPS with specific receptors: receptor inhibition

Хемореактомный анализ показал, что ХА и ЭМГПС могут ингибировать рецепторы СС-хемокинов, тем самым снижая инфильтрацию провоспалительных клеток в ткани.

Рецептор хемокинов CCR4 (ген *CCR4*) играет ключевую роль в направленной миграции (хемотаксисе) лейкоцитов к очагам воспаления. Гиперэкспрессия CCR4 связана с аллергическими заболеваниями (астма, атопический дерматит) и с развитием злокачественных новообразований [29]. Рецептор CCR4 ингибируется преимущественно ХА ($IC_{50}=58$ нМ), в меньшей степени ЭМГПС ($IC_{50}=612$ нМ).

Рецептор хемокинов CCR9 (ген *CCR9*) направляет перемещение Т-лимфоцитов в слизистые оболочки в процессе воспаления. Гиперэкспрессия CCR9 связана с болезнью Крона, язвенным колитом, ревматоидным артритом и острым гепатитом, опухолевыми заболеваниями [30]. Рецептор CCR9 ингибируется преимущественно ХА (IC_{50} : ХА – 80 нМ, ЭМГПС – 154 нМ).

Моноцитарный хемотаксический белок MCP-1 (ген *MCP-1*) – фактор хемотаксиса, привлекающий моноциты и базофилы (но не нейтрофилы или эозинофилы), который усиливает противоопухолевую активность моноцитов. Участвует в патогенезе заболеваний, характеризующихся моноцитарной инфильтрацией, таких как псориаз, ревматоидный артрит и атеросклероз [31]. MCP-1 ингибируется преимущественно ЭМГПС (IC_{50} : ХА – 521 нМ, ЭМГПС – 64 нМ).

Рецептор фактора стимуляции колоний макрофагов (ген *MCSFR*) экспрессируется преимущественно на клетках миелоидного ряда (моноцитах, макрофагах, остеокластах и микроглии) и управляет их жизненным циклом. Стимулирует превращение стволовых клеток в зрелые моноциты и макрофаги, также играя роль в развитии остеокластов (клетки кости, ответственные за резорбцию кости). Участвует в патогенезе болезни Альцгеймера, лейкоэнцефалопатии, ревматоидного артрита и других костных патологий. Блокатор рецептора пексидартиниб используется для лечения теносиновиальной гигантоклеточной опухоли [32]. По результатам анализа, MCSFR может ингибироваться и ХА, и ЭМГПС (IC_{50} : ХА – 85 нМ, ЭМГПС – 120 нМ).

Цистеиниловый рецептор CysLT2 (ген *CLTR2*) активируется цистеиниловыми лейкотриенами (LTC₄, LTD₄ и LTE₄), которые являются мощными медиаторами воспаления. Передает сигнал через G-белок Gq/11, активируя систему вторичных мессенджеров «фосфатидилинозитол – кальций», участвуя в сокращении гладких мышц сосудов, играет важную роль в развитии аллергических реакций, астмы и воспаления. Напрямую связывает керамиды (C16:0 и C20:0), что активирует инфламмасомы и способствует развитию атеросклероза [33]. Умеренное ингибирование этого рецептора молекулами ХА и ЭМГПС (IC_{50} : ХА – 155 нМ, ЭМГПС – 253 нМ) может быть полезно для защиты мозга при ишемическом инсульте, уменьшения воспаления микроглии и лечения сердечно-сосудистых нарушений.

Избыточная активность *RAR-связанного орфанного рецептора С* (ген *RORC*) связана с развитием псориаза, ревматоидного артрита, рассеянного склероза и болезни Крона. Рецептор также исследуется как таргетный белок для иммунотерапии рака, так как он влияет на опухолевое ми-

кроокружение и выживаемость иммунных клеток. Ингибиторы RORC разрабатываются для лечения аутоиммунных заболеваний путем подавления активности Th17-клеток [34]. Рецептор RORC может ингибироваться обеими изученными молекулами (IC_{50} : ХА – 427 нМ, ЭМГПС – 330 нМ).

Интегрины $\alpha 4$ и $\beta 7$ (гены *ITA4* и *ITB7*) взаимодействуют с образованием гетеродимерного рецептора интегрин $\alpha 4\beta 7$ (LPAM-1). Этот интегрин работает как «адресная система» для лимфоцитов, направляя их в ткани кишечника. Поскольку интегрин $\alpha 4\beta 7$ отвечает за «прилипание» лимфоцитов к стенкам сосудов кишечника, его блокировка позволяет буквально «выключить» приток воспалительных клеток в желудочно-кишечном тракте, не затрагивая при этом остальную иммунную систему. Например, препарат ведолизумаб блокирует интегрин $\alpha 4\beta 7$ для лечения язвенного колита и болезни Крона [35]. Интегрин $\alpha 4\beta 7$ может ингибироваться обеими исследованными молекулами (IC_{50} : ХА – 322 нМ, ЭМГПС – 429 нМ).

Рецептор сфингозин-1-фосфата 1 (ген *S1P1R*) участвует в направлении хемотаксиса лимфоцитов и других лейкоцитов. S1P1 является ключевым «переключателем» для выхода Т- и В-лимфоцитов из вторичных лимфоидных органов (лимфатических узлов) в кровь и в лимфу, так как эти клетки перемещаются по градиенту концентрации сфингозин-1-фосфата (S1P). Используемые в терапии рассеянного склероза модуляторы S1P-рецепторов (финголимод, сипонимод, озанимод) заставляют S1P1 интернализироваться (уходить внутрь клетки), что «запирает» лимфоциты в лимфатических узлах. Это не дает агрессивным иммунным клеткам попасть в мозг и атаковать нервную ткань. Исследуется роль ингибиторов рецептора в терапии болезни Альцгеймера, атеросклероза и подавлении «цитокинового шторма» при вирусных нейроинфекциях [36]. Рецептор S1P1R ингибируется преимущественно ХА (IC_{50} : ХА – 32 нМ, ЭМГПС – 97 нМ).

Рецептор сфингозин-1-фосфата 6 (ген *S1PR6*) экспрессируется преимущественно в лимфоидных и гемопоэтических тканях (селезенка, лимфатические узлы, тимус, костный мозг), а также в легких. Участвует в передаче сигналов в лимфоцитах и дендритных клетках, регулируя миграцию иммунных клеток и процессы их созревания. Антагонисты S1PR4 ингибируют миграцию нейтрофилов и секрецию провоспалительных цитокинов (таких как интерлейкин 17) [37]. Рецептор S1PR6 ингибируется преимущественно ХА (IC_{50} : ХА – 139 нМ, ЭМГПС – 449 нМ).

Нейропротекция посредством ХА и ЭМГПС

Нейропротекторные эффекты изученных молекул связаны, в частности, с ингибированием рецепторов глутамата и ряда нейропептидов.

Метаботропный глутаматный рецептор mGluR1 (ген *MGLUR1*) является G-белковым рецептором глутамата. Связывание лиганда вызывает конформационное изменение, которое запускает передачу сигналов через гуаниннуклеотид-связывающие белки (G-белки) и модулирует активность нижестоящих эффекторов (кальций, фосфатидилинозитол). Ингибирование этого рецептора (в том числе посредством исследованных молекул; IC_{50} : ХА – 96 нМ, ЭМГПС – 185 нМ) тормозит эксайтотоксические эффекты глутамата [38].

Метаботропный глутаматный рецептор mGluR5 (ген *GRM5*) активирует систему вторичных мессенджеров «фосфатидилинозитол – кальций» через $G\alpha q/11$ -белки. Регулирует синаптическую пластичность, участвует в процессах обучения, памяти и когнитивных функциях. Рецептор рассматривается как важная мишень для разработки лекарств против депрессии и нейродегенеративных заболеваний. Селективные антагонисты рецептора проходят клинические испытания для лечения дискинезии при болезни Паркинсона, как потенциальные средства против большого депрессивного расстройства и шизофрении, анксиолитики. Антагонисты mGluR5 также снижают тягу к веществам, вызывающим химическую зависимость (никотин, алкоголь и др.) [39]. Рецептор mGluR5 ингибируется преимущественно ЭМГПС (IC_{50} : ХА – 1907 нМ, ЭМГПС – 48 нМ).

Рецептор NPY2 нейропептида Y (ген *NPY2R*) играет роль в регуляции аппетита, энергетического баланса и нейробиологических реакций на стресс. Активация рецепторов Y2 в гипоталамусе (особенно лигандами типа PYY3-36) подавляет аппетит и способствует возникновению чувства сытости (анорексигенный эффект). Блокада пресинаптических Y2-рецепторов предотвращает чрезмерное торможение выброса NPY. Антагонисты Y2-рецепторов способны снижать тягу к алкоголю, особенно при синдроме отмены. Модуляция этого пути помогает «стирать» или притуплять негативные ассоциации, связанные со страхом при посттравматическом стрессовом расстройстве [40]. По результатам проведенного анализа, рецептор NPY2R ингибируется преимущественно ЭМГПС (IC_{50} : ХА – 1086 нМ, ЭМГПС – 557 нМ).

Противоболевое действие ХА и ЭМГПС

Рецептор 2 брадикинина (ген *BKRB2*; IC_{50} : ХА – 39 нМ, ЭМГПС – 69 нМ) активируется пептидами брадикинином и каллидином, активность важна для ноцицепции. Чрезмерная активация B2-рецепторов из-за избытка брадикинина приводит к опасным для жизни отекам, также способствует инвазии и миграции клеток при колоректальном раке и глиомах. Селективные антагонисты применяются для купирования острых приступов наследственного ангионевротического отека, быстро снимая отек гортани, лица и органов брюшной полости [41]. Аналогично, ноцицептивным и противоотечным действием характеризуются и ингибиторы рецептора брадикинина B1 (ген *BRDK1*; IC_{50} : ХА – 88 нМ, ЭМГПС – 69 нМ).

Рецептор NPY5 нейропептида Y (ген *NPY5R*; IC_{50} : ХА – 405 нМ, ЭМГПС – 218 нМ) участвует в широком спектре физиологических процессов: ноцицепции, стимуляции приема пищи, модуляции тревожности, стрессоустойчивости и памяти, в вазоконстрикции и, соответственно, в регуляции артериального давления. Другие эффекты рецептора включают влияние на циркадные ритмы, передачу боли, секрецию гормонов и формирование костной ткани [42]. Ингибирование рецептора ЭМГПС соответствует противоболевому действию.

Пуриноцептор P2X3 (ген *P2RX3*; IC_{50} : ХА – 346 нМ, ЭМГПС – 198 нМ) важен для передачи различных сенсорных сигналов: участвует в восприятии острой и хронической боли, необходим для передачи сигналов от вкусовых рецепторов, участвует в работе мочевого пузыря (рефлекс

объема) и дыхательных путей. Гиперактивность этих рецепторов связана с патологической гиперчувствительностью нервных волокон. P2RX3 является важной мишенью для разработки лекарственных средств для лечения невропатической боли, гиперактивного мочевого пузыря, а также гиперрефлекторного кашля [43].

Рецептор лизофосфатидной кислоты 5 (ген *LPA5*; IC_{50} : ХА – 127 нМ, ЭМГПС – 100 нМ) в мозге способствует переклочению микроглии в провоспалительный (нейротоксичный) фенотип, а блокировка или делеция гена рецептора снижает уровень нейровоспаления в эксперименте. Рецептор LPA5 рассматривается как таргетный белок и при различных видах рака (меланома, рак щитовидной железы, остеосаркома). Рецептор участвует в механизмах развития невропатической боли и кожного зуда, способствуя инфильтрации макрофагов и активации инфламмосомы NLRP3. Селективные антагонисты LPA5 (AS2717638 и др.) показали эффективность в снижении невропатической боли и воспаления в эксперименте [44].

Противоболевые эффекты ХА и ЭМГПС могут быть усилены **анксиолитическими** эффектами этих молекул, связанными с ингибированием рецептора 1 кортикотропин-высвобождающего фактора (ген *CRFR1*; IC_{50} : ХА – 98 нМ, ЭМГПС – 132 нМ). Рецептор CRF1 является ключевым компонентом гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой оси регуляции стресса. При активации этот рецептор стимулирует выброс адренокортикотропного гормона из передней доли гипофиза, что в итоге приводит к секреции кортизола. Помимо гормональной регуляции, CRF1 влияет на нейронную возбудимость, синаптическую пластичность и поведение, связанное с тревогой. Разработка антагонистов CRF1 – перспективное направление фармакотерапии депрессии и тревоги [45].

Инсулин-регуляторные эффекты ХА и ЭМГПС

Рецептор соматостатина 5 (ген *SSR5*; IC_{50} : ХА – 150 нМ, ЭМГПС – 200 нМ) подавляет секрецию различных гормонов, включая инсулин и гормон роста. Антагонисты этого рецептора исследуются в основном для лечения сахарного диабета 2-го типа и нарушений метаболизма. Блокада SSR5 приводит к стимуляции секреции ГПП-1, так как в норме рецепторы SSR5 в кишечнике подавляют выброс ГПП-1. Блокада рецептора также стимулирует усиление выброса инсулина: в поджелудочной железе антагонисты рецептора снимают тормозящее влияние соматостатина на бета-клетки, способствуя секреции инсулина в ответ на прием пищи, что улучшает контроль глюкозы [46].

Рецептор сукцината (янтарной кислоты) (ген *SUCR1*; IC_{50} : ХА – 61 нМ, ЭМГПС – 446 нМ) опосредует взаимодействия между метаболическим стрессом, воспалением и энергетическим метаболизмом. Избыточная активация SUCR1 связана с развитием диабета 2-го типа и ожирения (через воспаление жировой ткани), гипертензии, почечной недостаточности, диабетической ретинопатии и возрастной макулярной дегенерации [47]. Ингибируется преимущественно ХА (IC_{50} =61 нМ).

Активация *рецептора меланинконцентрирующего гормона 1* (ген *MCHR1*; IC_{50} : ХА – 130 нМ, ЭМГПС – 175 нМ) стимулирует потребление пищи (орексигенный эффект) и способствует накоплению жира. Делеция этого рецептора

в эксперименте приводит к худобе и устойчивости к ожирению. Рецептор также вовлечен в регуляцию стресса, тревожности и депрессии. Антагонисты МСНR1 проявляют антидепрессивные и анксиолитические свойства в доклинических исследованиях [48].

Вазодинамические и антитромботические эффекты

Ингибирование молекулами ХА и ЭМГПС ряда белков-рецепторов может способствовать нормализации сосудистого тонуса (посредством ингибирования рецепторов ангиотензина и вазопрессина) и процессов свертывания крови (посредством ингибирования белков-интегринов, участвующих в агрегации тромбоцитов), что важно для поддержания здоровья сердечно-сосудистой и цереброваскулярной систем.

Рецептор I ангиотензина (ген *AGTR1*; IC₅₀: ХА – 82 нМ, ЭМГПС – 146 нМ) относится к G-белок-сопряженным рецепторам, является компонентом ренин-ангиотензиновой системы, которая регулирует артериальное давление, водно-солевой баланс и сердечно-сосудистый гомеостаз. При связывании ангиотензина II рецептор вызывает вазоконстрикцию, стимулирует секрецию альдостерона и способствует задержке натрия и воды почками, что приводит к повышению артериального давления. Общеизвестно, что *AGTR1* – основной таргетный белок для блокаторов рецепторов ангиотензина II (лозартан, валсартан и др.), используемых в терапии гипертензии и сердечной недостаточности [49]. Таким образом, ХА может способствовать снижению повышенного артериального давления и через воздействие на ренин-ангиотензиновую систему.

Активность *рецептора вазопрессина V1a* (ген *V1AR*; IC₅₀: ХА – 162 нМ, ЭМГПС – 34 нМ) опосредуется G-белками, которые активируют систему вторичных мессенджеров фосфатидилинозитол – кальций. Рецептор участвует в регуляции артериального давления [50], равно как и *рецептор вазопрессина V2* (ген *V2R*; IC₅₀: ХА – 29 нМ, ЭМГПС – 38 нМ) [51].

Интегрин альфа-IIb/бета-3 (гликопротеин IIb/IIIa или GPIIb/IIIa; ген *INTA2B*; IC₅₀: ХА – 21 нМ, ЭМГПС – 16 нМ) – основной рецептор на поверхности тромбоцитов, играющий ключевую роль в процессах гемостаза и тромбоза. Механизм агрегации тромбоцитов при активации рецептора осуществляется посредством связывания интегрин с молекулами фибриногена, что приводит к формированию тромба [52].

Рецептор интегринов альфа-4-бета-7 (ген *ITA2/ITV1*; IC₅₀: ХА – 733 нМ, ЭМГПС – 993 нМ) играет роль в клеточной адгезии, миграции и взаимодействии с внеклеточным матриксом, что критически важно для процессов свертывания крови, заживления ран и ангиогенеза. Этот белок критичен для связывания тромбоцитов с коллагеном в поврежденных сосудах, что способствует начальному этапу коагуляции крови [53].

Интегрин бета-3 (ген *ITV3*; IC₅₀: ХА – 109 нМ, ЭМГПС – 72 нМ) связывает фибриноген и обеспечивает агрегацию тромбоцитов. Является рецептором витронектина; участвует в адгезии клеток, ангиогенезе и миграции опухолевых клеток. Нуклеотидный полиморфизм P1A1/A2 рецептора ассоциирован с повышенным риском сердечно-сосу-

дистых заболеваний (инфаркт, инсульт) и эффективностью антиагрегантной терапии [54].

Противоопухолевые эффекты ХА и ЭМГПС

Результаты хемореактивного анализа указали на ряд механизмов, посредством которых ХА и ЭМГПС могут тормозить рост и метастазирование опухолевых клеток.

PDGF-рецептор бета (ген *PDGFRB*; IC₅₀: ХА – 481 нМ, ЭМГПС – 906 нМ) важен для привлечения перicyтов и гладкомышечных клеток к сосудам в процессе ангиогенеза и ремонта поврежденных сосудов, что обеспечивает стабильность сосудистых стенок. Гиперэкспрессия *PDGFRβ* связана с развитием различных видов рака, включая глиомы, саркомы и миелолипролиферативные заболевания, а избыточная активация рецептора способствует развитию фиброза органов (печени, почек). *PDGFRB* является важной мишенью в современной онкогематологии, особенно в отношении миелоидных опухолей [55].

Рецептор лизофосфатидной кислоты 1 (*LPAR1*; ген *LPAR1*; IC₅₀: ХА – 24 нМ, ЭМГПС – 35 нМ) важен для формирования коры головного мозга, нейрогенеза, выживания нейронов и миграции глиальных клеток. Антагонисты *LPAR1* (например, адмилпарант) проходят клинические испытания как антифиброзные средства. *LPAR1* может способствовать прогрессированию рака, метастазированию и лекарственной устойчивости, так что его ингибирование молекулами ХА и ЭМГПС соответствует противоопухолевому действию [56].

Интегрин альфа-4 (ген *ITA4*; IC₅₀: ХА – 2049 нМ, ЭМГПС – 692 нМ) участвует в межклеточной адгезии, регулирует перемещение и «прилипание» лейкоцитов к стенкам сосудов (через взаимодействие с *VCAM-1*) для их проникновения в ткани при воспалении. Высокая экспрессия служит неблагоприятным прогностическим маркером при хроническом лимфолейкозе и играет роль в устойчивости опухолей к лекарствам [57].

Белок SMO каскада SHH (ген *SMO*; IC₅₀: ХА – 105 нМ, ЭМГПС – 41 нМ) – белок сигнального пути, «сверхзвуковой ежик» (англ. sonic hedgehog, Hh), критически важный не только для нормального эмбрионального развития, но и для поддержания гомеостаза тканей взрослого организма. При связывании белка Hedgehog с рецептором «Patched» ингибирование *SMO* устраняется, этот белок активируется и передает сигнал на транскрипционные факторы семейства Gli. Активация *SMO* зависит от липидов, холестерина, оксистероидов. Мутации в *SMO* приводят к развитию опухолей (например, базальноклеточной карциномы, медуллобластомы), поэтому *SMO* является активно исследуемым таргетным белком для противоопухолевых препаратов [58].

Обсуждение

Следует отметить, что приведенные выше результаты хемореактивного исследования основаны, по сути, на анализе химических структур молекул ХА и ЭМГПС. Соответственно, полученные результаты могут быть отнесены к любым препаратам, действующими началами которых являются ХА (например, Церетон, Глиатилин и др.) и ЭМГПС (Нейрокс, Мексимед и др.). При условии одинаковости состава по действующим и по вспомогательным веществам любые воспроизведенные препараты (дженери-

ки), действующими началами которых являются ХА и ЭМГПС, эквивалентны референтным (оригинальным) препаратам.

В работе [59] представлены результаты моделирования и экспериментального сравнения трех препаратов, содержащих в качестве действующего вещества ХА. Несмотря на адекватность заявленных целей – оценки фармакологической взаимозаменяемости и сравнительного анализа расчетных и экспериментальных показателей биоэквивалентности Глиатилина и Церетона, – выполненное исследование содержит ряд дискуссионных положений и ошибок, ставящих под сомнение достоверность сделанных авторами выводов.

В частности, авторы некорректно интерпретируют понятие «форма препарата». Все рассмотренные лекарственные средства (Церебро, Церетон, Глиатилин) представляют собой водные растворы одной и той же молекулы – ХА. Выделение некой «изолированной молекулы глицерилфосфорилохолина» и противопоставление ей «гидратной формы» не имеет химического обоснования, поскольку во всех случаях речь идет об одном и том же действующем веществе в идентичной концентрации. Вспомогательные компоненты всех трех препаратов также практически идентичны (вода; в случае Церебро дополнительно присутствует глицерин). Таким образом, исходная предпосылка о существовании различных форм молекулы является ошибочной, что ставит под сомнение корректность последующего моделирования и интерпретации его результатов.

Таким образом, действующим началом всех трех препаратов, рассмотренных в публикации [59], является одно и то же химическое соединение – ХА, структурная формула которого представлена на рис. 1. Однако для препарата Глиатилин авторы приводят брутто-формулу $C_8H_{20}NO_6P \cdot H_3PO_4$, из которой следует наличие двух атомов фосфора в составе молекулы, что не соответствует действительной структуре ХА (см. рис. 1). Вероятно, данная ошибка возникла вследствие смешения понятий: при метаболизме ХА действительно образуется глицерофосфат, однако включение в формулу отдельной молекулы фосфорной кислоты (H_3PO_4) не имеет химического обоснования и является ошибочным.

Из изложенного следует, что препараты Церетон, Глиатилин и Церебро не имеют существенных различий в качественном и количественном составе действующего вещества (за исключением наличия глицерина в составе Церебро, что, однако, не учитывается авторами). Следовательно, заявленные авторами разли-

чия, полученные в результате биофизического моделирования, обусловлены не реальными свойствами молекул, а использованием некорректной брутто-формулы на входе. Поскольку исходные данные для моделирования были ошибочны, результаты такого моделирования не могут рассматриваться как достоверные и требовать содержательной интерпретации.

В публикации [59] также представлены результаты экспериментального исследования указанных препаратов на мышах. Следует отметить, что в работе сравнивались три препарата, содержащих одно и то же действующее вещество в идентичных концентрациях и с практически одинаковым составом (ХА и вода; в случае Церебро дополнительно присутствуют следовые количества глицерина). В связи с этим закономерным результатом стало увеличение выживаемости животных во всех трех группах по сравнению с контролем при отсутствии статистически значимых различий между группами препаратов. Это свидетельствует о сопоставимой нейропротекторной активности всех трех средств в условиях ишемии головного мозга, вызванной гравитационной нагрузкой [59].

Сравнение микроэлементного состава трех различных форм Церетона и Глиатилина, мкг/кг
Comparison of the trace element composition of three different forms of Cereton and Gliatilin, µg/kg

МЭ	Субстанция сухая		Водный раствор		Раствор для приема внутрь	
	Глиатилин	Церетон	Глиатилин	Церетон	Глиатилин	Церетон
Be	0,04	0,04	0,04	0,04	0,04	0,04
Mg	303,99	207,84	164,42	147,13	277,20	185,38
Al	26,71	20,96	63,49	19,17	16,10	24,03
V	2,24	0,25	2,16	0,05	0,47	0,16
Cr	1,52	9,32	0,46	0,56	1,69	10,62
Mn	5,16	9,02	3,08	3,18	5,43	6,54
Fe	27,22	44,95	9,67	9,60	15,86	63,33
Co	0,09	0,55	0,04	0,04	0,05	0,45
Ni	0,65	7,58	0,50	1,22	0,60	5,03
Cu	4,93	2,50	6,40	2,49	11,70	5,55
Zn	96,73	126,45	83,86	98,36	93,66	83,45
Ga	0,21	0,25	0,21	0,07	0,07	0,05
Se	1,13	1,06	1,06	1,06	1,06	1,06
Sr	5,22	3,58	3,21	1,68	3,58	3,40
Ag	0,50	0,30	0,45	0,32	0,35	0,32
La	0,03	0,02	0,02	0,02	0,02	0,02
Hg	0,25	0,25	0,25	0,25	0,25	0,25
Tl	1,63	2,39	0,34	0,18	0,08	0,06
Pb	0,31	0,30	0,14	0,28	0,16	0,82

Несмотря на то что совокупность полученных авторами данных (включая результаты неврологического тестирования, измерения температуры тела и другие показатели) указывает на эквивалентность всех трех препаратов, в работе [59] приводятся утверждения о существенных (почти двукратных) различиях в частоте птоза между Глиатилином и другими препаратами, а также о значимых различиях в частоте дыхания. Учитывая идентичность состава и концентраций исследуемых препаратов, можно предположить, что наблюдаемые различия могут быть обусловлены иными факторами, например особенностями микроэлементного состава конкретных серий препаратов, использованных в эксперименте.

Общеизвестно, что микроэлементы (МЭ) оказывают существенное влияние на структуру и функционирование ЦНС [22]. Анализ профилей микроэлементного состава препаратов перспективно использовать для повышения эффективности и безопасности фармакотерапии. Например, анализ микроэлементных профилей ряда референтных (оригинальных) и воспроизведенных (дженериков) препаратов ЭМГПС методом атомно-эмиссионной спектроскопии с индуктивно-связанной плазмой позволил выявить препараты с разной степенью микроэлементной чистоты, в том числе содержащие токсичные и условно токсичные МЭ. Микроэлементные примеси в составе ЭМГПС могут поступать из воды, гидроксида натрия и соляной кислоты, используемых при производстве препаратов [11].

Однако проведенные нами исследования микроэлементного состава оригинального препарата и воспроизведенного Церетона не позволили выявить сколько-нибудь существенных различий между микроэлементными профилями. В таблице приведены показатели микроэлементного состава трех фармацевтических форм Глиатилина и Церетона – сухой субстанции, водного раствора и раствора для приема внутрь. Приводимые в таблице величины содержания МЭ составляют 0,03–300 мкг/кг. Для одной ампулы (например, Церетона – 4 мл) это соответствует поступлению в организм 0,00012–1,2 мкг любого из МЭ (т. е. 0,12–1200 нг). Поскольку потребность в МЭ (за исключением йода и селена) измеряется в миллиграммах (10^{-3} грамма), а не в нанограммах (10^{-9} грамма), то вполне очевидно, что такого рода различия в микроэлементном составе препаратов не могут приводить к каким-либо существенным различиям в фармакологическом действии указанных препаратов.

Заключение

Успешность применения препаратов ХА в комплексной терапии когнитивного расстройства у взрослых пациентов подтверждена результатами исследований. Доказана эффективность воздействия ЭМГПС на неврологический дефицит и функциональный исход у пациентов с ишемическим инсультом. Поэтому *клинические данные* указывают на целесообразность совместного применения препаратов на основе ХА и ЭМГПС. В то же время механизмы *молекулярного синергизма* ХА и ЭМГПС недостаточно изучены.

Представленные в настоящем исследовании результаты сравнительного хемореактивного анализа ХА и ЭМГПС позволили выявить механизмы синергизма этих молекул на молекулярном уровне. Получены оценки

общего воздействия ХА и ЭМГПС на каскады реактома человека и оценки воздействия на конкретные рецепторы протеома человека, обуславливающие общие реактомные эффекты молекул. Для установления общих профилей воздействия ХА и ЭМГПС на реактом человека было проведено анализ действия каждой из молекул на 255 каскадов реактома, включающих весьма различные сигнальные и метаболические каскады. Сопоставимые эффекты ХА и ЭМГПС были выявлены для общего воздействия на адренорецепторы, метаболизм липидов (метаболизм жирных кислот, биосинтез холестерина, метаболизм стероидов), сенсорное восприятие вкуса, биосинтез простагландинов/тромбоксанов и обмен O_2/CO_2 в эритроцитах. ЭМГПС может дополнять эффекты ХА с точки зрения воздействия на молекулы, синтезируемые в каскаде арахидоновой кислоты (рецепторы эйкозаноидов, рецепторы лейкотриенов), гомеостаз тромбоцитов, выведение серотонина из синаптической щели, метаболизм витаминов и кофакторов, биосинтез глицерофосфолипидов. В целом, степень воздействия на реактом человека была более выражена для ХА ($0,62 \pm 0,17$ у. е.), чем для ЭМГПС ($0,54 \pm 0,17$ у. е.).

Хемореактивное исследование взаимодействий изученных ХА и ЭМГПС с конкретными белками-рецепторами протеома человека включило 1052 таргетных белка (рецепторы различных лигандов: нейротрансмиттеров, гормонов, сигнальных метаболитов и др.). Проведенный анализ показал, что значимые значения констант активации (EC_{50}) и ингибирования (IC_{50}) были найдены для 67 белков-рецепторов, из которых активировалось 20 рецепторов и ингибировалось 47 рецепторов. Рецепторы, которые в сопоставимой степени активируются ХА и ЭМГПС, включают каннабиноидный, опиоидный, фарнезоидный рецепторы и др. В целом, эти рецепторы способствуют снижению воспаления, боли, улучшают секрецию инсулина и противодействуют инсулинорезистентности. Рецепторы, активируемые преимущественно ЭМГПС (адренорецепторы, ГАМК-рецептор, опиоидный и амин-связывающий рецепторы, рецепторы глюкагоноподобного пептида и тромбопоэтина), дополняют эффекты ХА, внося вазорегуляторное, антидепрессивное, анксиолитическое, антидиабетическое и антигипоксантное действие. Это подтверждается хорошо известным фактом, что препараты на основе ЭМГПС усиливают действие транквилизирующих, нейролептических, антидепрессивных, снотворных и противосудорожных средств. Ингибирование рецепторов протеома молекулами ХА и ЭМГПС ($n=47$) соответствует противовоспалительно-му, нейропротекторному, противобололевому, инсулин-регулирующему, вазодинамическому, антитромботическому и даже противоопухолевому эффекту комбинации «ХА + ЭМГПС».

Выявленные механизмы реактомого и протеомного действия ХА и ЭМГПС указывают на синергизм комбинации «ХА + ЭМГПС» в противодействии хроническому системному воспалению, инсулинорезистентности, а также в нейро- и кардиопротекторном действии. Полученные результаты могут быть отнесены к любым препаратам, действующими началами которых являются ХА и ЭМГПС (при условии одинаковости состава по действующим и вспомогательным веществам и по элементному составу; рис. 7).

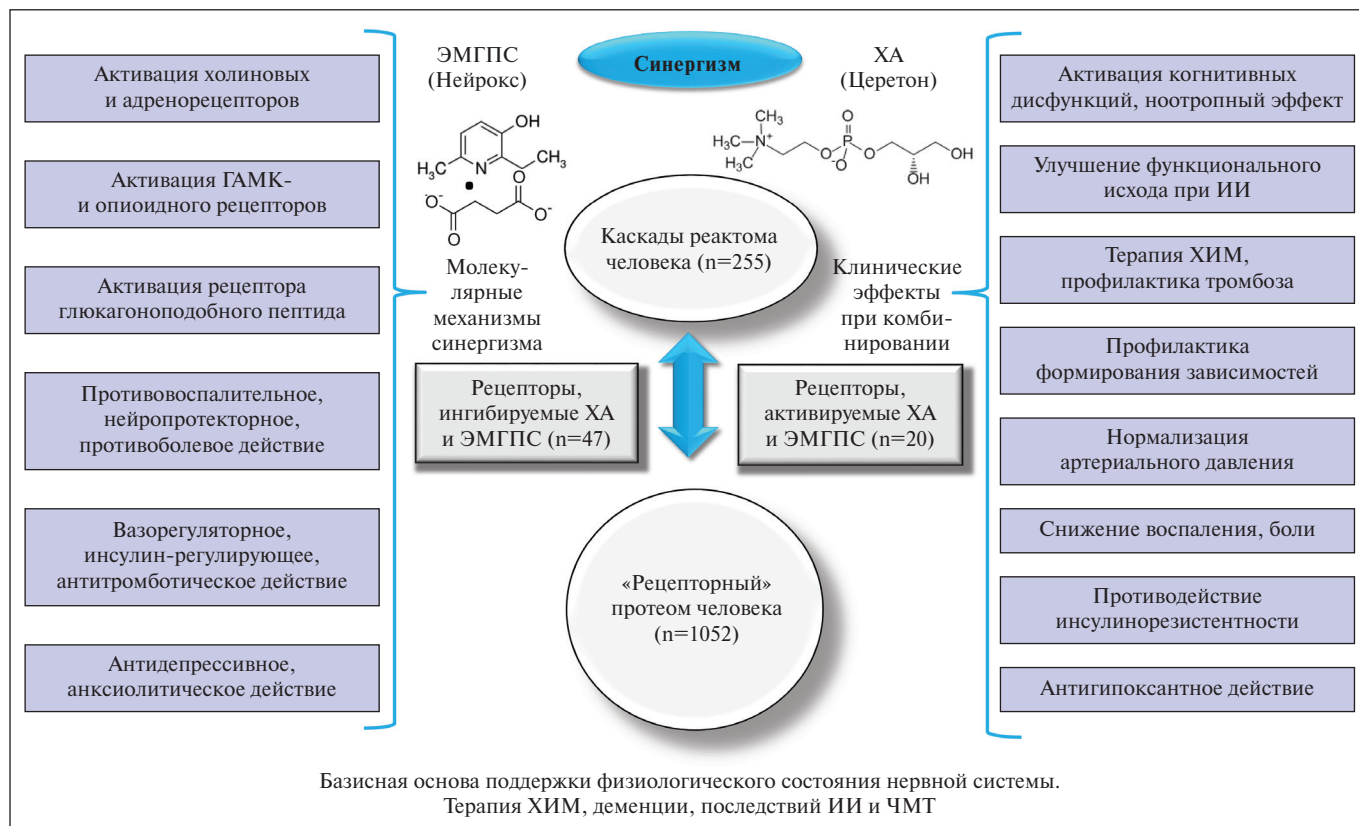


Рис. 7. Механизмы реактомого и протеомного синергизма ХА и ЭМГПС.

ХИМ – хроническая ишемия мозга; ИИ – ишемический инсульт; ЧМТ – черепно-мозговая травма

Fig. 7. Mechanisms of reactomic and proteomic synergism of CA and EMHPS

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Об утверждении перечней жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов для медицинского применения на 2016 год. Распоряжение от 26.12.2015 №2724-р. Доступно по ссылке: <http://government.ru/docs/21361/> On approval of lists of vital and essential drugs for medical use for 2016. Order No. 2724-r of December 26, 2015. Available at: <http://government.ru/docs/21361/> (In Russ.).
- Torshin IYu. Bioinformatics in the post-genomic era: physiology and medicine. NY, USA: NovaBiomedicalBooks; 2007. ISBN 1-60021-752-4
- Рудаков КВ, Торшин ИЮ. Анализ информативности мотивов на основе критерия разрешимости в задаче распознавания вторичной структуры белка. *Информатика и ее применения*. 2011;5(4):40-50. Rudakov KV, Torshin IYu. The motif information analysis based on the solvability criterion for the protein secondary structure recognition. *Informatics and its Applications*. 2011;5(4):40-50 (In Russ.).
- Журавлёв ЮИ, Рудаков КВ, Торшин ИЮ. Алгебраические критерии локальной разрешимости и регулярности как инструмент исследования морфологии аминокислотных последовательностей. *Труды МФТИ*. 2011;3(4):67-76. Zhuravlev YuI, Rudakov KV, Torshin IYu. Algebraic criteria of local solvability and regularity as a tool for studying the morphology of amino acid sequences. *Trudy MFTI*. 2011;3(4):67-76 (In Russ.).
- Рудаков КВ, Торшин ИЮ. Об отборе информативных значений признаков на базе критериев разрешимости в задаче распознавания вторичной структуры белка. *Доклады Академии наук*. 2011;441(1):1-5. Rudakov KV, Torshin IYu. Selection of informative feature values on the basis of solvability criteria in the problem of protein secondary structure recognition. *Reports of the Academy of Sciences*. 2011;441(1):1-5 (In Russ.).
- Torshin IYu. On solvability, regularity, and locality of the problem of genome annotation. *Pattern Recognit Image Anal*. 2010;20(3):386-95. doi: 10.1134/S1054661810030156
- Журавлев ЮИ. Теоретико-множественные методы в алгебре логики. *Проблемы кибернетики*. 1962;8(1):25-45. Zhuravlev YuI. Set-theoretical methods in the algebra of logic. *Problems of Cybernetics*. 1962;8(1):25-45 (In Russ.).
- Журавлев ЮИ. Об алгебраическом подходе к решению задач распознавания или классификации. *Проблемы кибернетики*. 1978;33:5-68. Zhuravlev Yu. I. On an algebraic approach to solving recognition or classification problems. *Problems of Cybernetics*. 1978;33:5-68 (In Russ.).
- Bolton E, Wang Y, Thiessen PA, Bryant SH. PubChem: Integrated Platform of Small Molecules and Biological Activities. Chapter 12 IN Annual Reports in Computational Chemistry, Volume 4, American Chemical Society. Washington, DC; 2008 Apr. Available at: pubchem.ncbi.nlm.nih.gov
- Тогузов РТ, Волков АЮ. Микроэлементный анализ волос. Методические рекомендации. Москва: РГМУ; 2009. 23 с. Toguzov RT, Volkov AYU. Microelement analysis of hair. Methodical recommendations. Moscow: Russian State Medical University; 2009. 23 p. (In Russ.).

11. Торшин ИЮ, Громова ОА, Рогозин МА. Микроэлементный состав препаратов этилметилгидроксипиридин сукцината как индикатор качества фармацевтической стандартизации средств для вспомогательной терапии эпилепсии. *Эпилепсия и пароксизмальные состояния*. 2025;17(4):392-401. doi: 10.17749/2077-8333/epi.par.con.2025.243
- Torshin IYu, Gromova OA, Rogozin MA. Microelement composition of ethylmethylhydroxypyridine succinate preparations as quality indicator to pharmaceutically standardize agents for epilepsy adjuvant therapy. *Epilepsy and Paroxysmal Conditions*. 2025;17(4):392-401 (In Russ.). doi: 10.17749/2077-8333/epi.par.con.2025.243
12. Giblin GM, O'Shaughnessy CT, Naylor A, et al. Discovery of 2-[(2,4-dichlorophenyl)amino]-N-[(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)methyl]-4-(trifluoromethyl)-5-pyrimidinecarboxamide, a selective CB2 receptor agonist for the treatment of inflammatory pain. *J Med Chem*. 2007;50(11):2597-600. doi: 10.1021/jm061195
13. Lunn G, Roberts LR, Content S, et al. SAR and biological evaluation of 3-azabicyclo[3.1.0]hexane derivatives as μ opioid ligands. *Bioorg Med Chem Lett*. 2012 Mar 15;22(6):2200-3. doi: 10.1016/j.bmcl.2012.01.099
14. Bass JY, Caldwell RD, Caravella JA, et al. Substituted isoxazole analogs of farnesoid X receptor (FXR) agonist GW4064. *Bioorg Med Chem Lett*. 2009;19(11):2969-73. doi: 10.1016/j.bmcl.2009.04.047
15. Budzik BW, Evans KA, Wisnoski DD, et al. Synthesis and structure-activity relationships of a series of 3-aryl-4-isoxazolecarboxamides as a new class of TGR5 agonists. *Bioorg Med Chem Lett*. 2010;20(4):1363-7. doi: 10.1016/j.bmcl.2010.01.003
16. Adams DR, Bentley JM, Benwell KR, et al. Pyrrolo(iso)quinoline derivatives as 5-HT(2C) receptor agonists. *Bioorg Med Chem Lett*. 2006;16(3):677-80. doi: 10.1016/j.bmcl.2005.10.029
17. Johnson DJ, Forbes IT, Watson SP, et al. The discovery of a series of N-substituted 3-(4-piperidinyl)-1,3-benzoxazolinones and oxindoles as highly brain penetrant, selective muscarinic M1 agonists. *Bioorg Med Chem Lett*. 2010;20(18):5434-8. doi: 10.1016/j.bmcl.2010.07.097
18. Lin H, Ma C, Cai K, et al. Metabolic signaling of ceramides through the FPR2 receptor inhibits adipocyte thermogenesis. *Science*. 2025 May;388(6746):ead04188. doi: 10.1126/science.ado4188
19. Gharbaoui T, Skinner PJ, Shin YJ, et al. Agonist lead identification for the high affinity niacin receptor GPR109a. *Bioorg Med Chem Lett*. 2007;17(17):4914-9. doi: 10.1016/j.bmcl.2007.06.028
20. Skinner PJ, Cherrier MC, Webb PJ, et al. 3-Nitro-4-amino benzoic acids and 6-amino nicotinic acids are highly selective agonists of GPR109b. *Bioorg Med Chem Lett*. 2007;17(23):6619-22. doi: 10.1016/j.bmcl.2007.09.058
21. Sparks SM, Aquino C, Banker P, et al. Exploration of phenylpropanoic acids as agonists of the free fatty acid receptor 4 (FFA4): Identification of an orally efficacious FFA4 agonist. *Bioorg Med Chem Lett*. 2017;27(5):1278-83. doi: 10.1016/j.bmcl.2017.01.034
22. Громова ОА, Торшин ИЮ. Микронутриенты в неврологии. Руководство. Под ред. акад. РАН Е.И. Гусева. Москва: ГЭОТАР-Медиа; 2026, 986 с. ISBN: 978-5-9704-9109-6
- Gromova OA, Torshin IYu. Micronutrients in Neurology. Manual. Ed. by E.I. Gusev. Moscow: GEOTAR-Media; 2026, 986 p. ISBN: 978-5-9704-9109-6 (In Russ.).
23. Chung FZ, Wang CD, Potter PC, et al. Site-directed mutagenesis and continuous expression of human beta-adrenergic receptors. Identification of a conserved aspartate residue involved in agonist binding and receptor activation. *J Biol Chem*. 1988 Mar 25;263(9):4052-5.
24. Petersen JG, Bergmann R, Meller HA, et al. Synthesis and biological evaluation of 4-(aminomethyl)-1-hydroxypyrazole analogues of muscimol as γ -aminobutyric acid(a) receptor agonists. *J Med Chem*. 2013;56(3):993-1006. doi: 10.1021/jm301473k
25. Lindemann L, Ebeling M, Kratochwil NA, et al. Trace amine-associated receptors form structurally and functionally distinct subfamilies of novel G protein-coupled receptors. *Genomics*. 2005 Mar;85(3):372-85. doi: 10.1016/j.ygeno.2004.11.010
26. Thorens B, Porret A, Buhler L, et al. Cloning and functional expression of the human islet GLP-1 receptor. Demonstration that extendin-4 is an agonist and extendin-(9-39) an antagonist of the receptor. *Diabetes*. 1993 Nov;42(11):1678-82. doi: 10.2337/diab.42.11.1678
27. Marsilje TH, Alper PB, Lu W, et al. Optimization of small molecule agonists of the thrombopoietin (Tpo) receptor derived from a benzo[a]carbazole hit scaffold. *Bioorg Med Chem Lett*. 2008;18(19):5259-62. doi: 10.1016/j.bmcl.2008.08.077
28. Denonne F, Binet S, Burton M, et al. Discovery of new C3aR ligands. Part 1: arginine derivatives. *Bioorg Med Chem Lett*. 2007;17(12):3258-61. doi: 10.1016/j.bmcl.2007.04.022
29. Yokoyama K, Ishikawa N, Igarashi S, et al. Discovery of potent CCR4 antagonists: Synthesis and structure-activity relationship study of 2,4-diaminoquinazolines. *Bioorg Med Chem*. 2008;16(14):7021-32. doi: 10.1016/j.bmc.2008.05.036
30. Zhang J, Romero J, Chan A, et al. Biarylsulfonamide CCR9 inhibitors for inflammatory bowel disease. *Bioorg Med Chem Lett*. 2015;25(17):3661-4. doi: 10.1016/j.bmcl.2015.06.046
31. Deshmane SL, Kremlev S, Amini S, Sawaya BE. Monocyte chemoattractant protein-1 (MCP-1): an overview. *J Interferon Cytokine Res*. 2009 Jun;29(6):313-26. doi: 10.1089/jir.2008.0027
32. Baran CP, Tridandapani S, Helgason CD, et al. The inositol 5'-phosphatase SHIP-1 and the Src kinase Lyn negatively regulate macrophage colony-stimulating factor-induced Akt activity. *J Biol Chem*. 2003 Oct 3;278(40):38628-36. doi: 10.1074/jbc.M305021200
33. Itadani S, Takahashi S, Ima M, et al. Discovery of Highly Potent Dual CysLT1 and CysLT2 Antagonist. *ACS Med Chem Lett*. 2014;5(11):1230-4. doi: 10.1021/ml500298y
34. Jetten AM. Retinoid-related orphan receptors (RORs): critical roles in development, immunity, circadian rhythm, and cellular metabolism. *Nucl Recept Signal*. 2009;7:e003. doi: 10.1621/nrs.07003
35. Tilley JW, Sidduri A, Lou J, et al. Identification of N-acyl 4-(3-pyridonyl)phenylalanine derivatives and their orally active prodrug esters as dual acting α 4 β 1 and α 4 β 7 receptor antagonists. *Bioorg Med Chem Lett*. 2013, 23(4):1036-40. doi: 10.1016/j.bmcl.2012.12.019
36. Parrill AL, Wang D, Bautista DL, et al. Identification of Edg1 receptor residues that recognize sphingosine 1-phosphate. *J Biol Chem*. 2000 Dec 15;275(50):39379-84. doi: 10.1074/jbc.M007680200
37. Yan L, Budhu R, Huo P, et al. 2-Aryl(pyrrolidin-4-yl)acetic acids are potent agonists of sphingosine-1-phosphate (S1P) receptors. *Bioorg Med Chem Lett*. 2006;16(13):3564-3568. doi: 10.1016/j.bmcl.2006.03.090
38. Wu H, Wang C, Gregory KJ, et al. Structure of a class C GPCR metabotropic glutamate receptor 1 bound to an allosteric modulator. *Science*. 2014 Apr 4;344(6179):58-64. doi: 10.1126/science.1249489
39. Jaeschke G, Porter R, Butteltmann B, et al. Synthesis and biological evaluation of fenobam analogs as mGlu5 receptor antagonists. *Bioorg Med Chem Lett*. 2007;17(5):1307-11. doi: 10.1016/j.bmcl.2006.12.033
40. Balasubramaniam A, Tao Z, Zhai W, et al. Structure-activity studies including a Psi(CH(2)-NH) scan of peptide YY (PYY) active site, PYY(22-36), for interaction with rat intestinal PYY receptors: development of analogues with potent *in vivo* activity in the intestine. *J Med Chem*. 2000;43(18):3420-7. doi: 10.1021/jm000052z
41. Gibson C, Schnatbaum K, Pfeifer JR, et al. Novel small molecule bradykinin B2 receptor antagonists. *J Med Chem*. 2009;52(14):4370-9. doi: 10.1021/jm9002445
42. Kordik CP, Luo C, Zanoni BC, et al. Aminopyrazoles with high affinity for the human neuropeptide Y5 receptor. *Bioorg Med Chem Lett*. 2001;11(17):2283-6. doi: 10.1016/s0960-894x(01)00448-6

43. Cantin LD, Bayraktarian M, Buon C, et al. Discovery of P2X3 selective antagonists for the treatment of chronic pain. *Bioorg Med Chem Lett*. 2012;22(7):2565-71. doi: 10.1016/j.bmcl.2012.01.124
44. Kotarsky K, Boketoft A, Bristulf J, et al. Lysophosphatidic acid binds to and activates GPR92, a G protein-coupled receptor highly expressed in gastrointestinal lymphocytes. *J Pharmacol Exp Ther*. 2006 Aug;318(2):619-28. doi: 10.1124/jpet.105.098848
45. Tao J, Hildebrand ME, Liao P, et al. Design and *in vitro* characterization of highly sst2-selective somatostatin antagonists suitable for radiotargeting. *J Med Chem*. 2008;51(13):4030-7. doi: 10.1021/jm701618q
46. Bhuniya D, Umrani D, Dave B, et al. Discovery of a potent and selective small molecule hGPR91 antagonist. *Bioorg Med Chem Lett*. 2011;21(12):3596-602. doi: 10.1016/j.bmcl.2011.04.091
47. Arienzo R, Cramp S, Dyke HJ, et al. Quinazoline and benzimidazole MCH-1R antagonists. *Bioorg Med Chem Lett*. 2007;17(5):1403-7. doi: 10.1016/j.bmcl.2006.11.092
48. Zhang J, Wang JL, Zhou ZM, et al. Design, synthesis and biological activity of 6-substituted carbamoyl benzimidazoles as new nonpeptidic angiotensin II AT₂ receptor antagonists. *Bioorg Med Chem*. 2012;20(14):4208-16. doi: 10.1016/j.bmc.2012.05.056
49. Kim SJ, Young LJ, Gonen D, et al. Transmission disequilibrium testing of arginine vasopressin receptor 1A (AVPR1A) polymorphisms in autism. *Mol Psychiatry*. 2002;7(5):503-7. doi: 10.1038/sj.mp.4001125
50. Boselt I, Rompler H, Hermsdorf T, et al. Involvement of the V2 vasopressin receptor in adaptation to limited water supply. *PLoS One*. 2009;4(5):e5573. doi: 10.1371/journal.pone.0005573
51. Larkin D, Murphy D, Reilly DF, et al. ICln, a novel integrin alphaIIb beta3-associated protein, functionally regulates platelet activation. *J Biol Chem*. 2004 Jun 25;279(26):27286-93. doi: 10.1074/jbc.M402159200
52. Halland N, Blum H, Buning C, et al. Small Macrocycles As Highly Active Integrin $\alpha 2\beta 1$ Antagonists. *ACS Med Chem Lett*. 2014;5(2):193-8. doi: 10.1021/ml4004556
53. Dal Pozzo A, Ni M, Muzi L, et al. Incorporation of the unusual C(alpha)-fluoroalkylamino acids into cyclopeptides: synthesis of arginine-glycine-aspartate (RGD) analogues and study of their conformational and biological behavior. *J Med Chem*. 2006;49(5):1808-17. doi: 10.1021/jm0511334
54. Gilbertson DG, Duff ME, West JW, et al. Platelet-derived growth factor C (PDGF-C), a novel growth factor that binds to PDGF alpha and beta receptor. *J Biol Chem*. 2001 Jul 20;276(29):27406-14. doi: 10.1074/jbc.M101056200
55. An S, Dickens MA, Bleu T, et al. Molecular cloning of the human Edg2 protein and its identification as a functional cellular receptor for lysophosphatidic acid. *Biochem Biophys Res Commun*. 1997 Feb 24;231(3):619-22. doi: 10.1006/bbrc.1997.6150
56. Gong Y, Barbay JK, Dyatkin AB, et al. Synthesis and biological evaluation of novel pyridazinone-based alpha4 integrin receptor antagonists. *J Med Chem*. 2006;49(11):3402-11. doi: 10.1021/jm060031q
57. Endoh-Yamagami S, Evangelista M, Wilson D, et al. The mammalian Cos2 homolog Kif7 plays an essential role in modulating Hh signal transduction during development. *Curr Biol*. 2009 Aug 11;19(15):1320-6. doi: 10.1016/j.cub.2009.06.046
58. Саватеева ТН, Якусени ПП, Лукьянова ИЮ, Афанасьев ВВ. «...Структура – функция – терапевтический эффект...» (к вопросу о лечебных свойствах генериков и инновационных препаратов на примере центральных холинергических веществ). *Атмосфера. Нервные болезни*. 2011;(2):27-36. Savateeva TN, Yakutseni PP, Lukyanova IYu, Afanasyev VV. "...Structure - function - therapeutic effect..." (on the issue of the therapeutic properties of generics and innovative drugs using the example of central cholinergic substances). *Atmosphere. Nervous Diseases*. 2011;(2):27-36 (In Russ.).

Поступила / отрецензирована / принята к печати
Received / Reviewed / Accepted
27.12.2025 / 18.03.2026 / 19.03.2026

Заявление о конфликте интересов / Conflict of Interest Statement

Статья опубликована при поддержке компании ЗАО «ФармФирма «Сотекс». В статье выражена позиция авторов, которая может отличаться от позиции компании ЗАО «ФармФирма «Сотекс». Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать. Все авторы принимали участие в разработке концепции статьи и написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами.

Publication of this article has been supported by Sotex PharmFirma. The article expresses the position of the authors, which may differ from that of Sotex PharmFirma. The authors are solely responsible for submitting the final version of the manuscript for publication. All the authors have participated in developing the concept of the article and in writing the manuscript. The final version of the manuscript has been approved by all the authors.

Громова О.А. <https://orcid.org/0000-0002-7663-710X>
Торшин И.Ю. <https://orcid.org/0000-0002-2659-7998>