

Громова О.А.¹, Торшин И.Ю.², Федотова Л.Э.¹, Громов А.Н.³¹ФГБОУ ВО «Ивановская государственная медицинская академия» Минздрава России, Иваново, Россия; ²ФГБОУ ВО «Московский физико-технический институт», Долгопрудный, Россия; ³ФГБУ «Федеральный исследовательский центр «Информатика и управление» РАН, Москва, Россия¹153000, Иваново, Шереметевский пр., 8; ²141700, Московская область, Долгопрудный, Институтский переулок, 9; ³119333, Москва, ул. Вавилова, 44

Хемореактомный анализ сукцината этилметилгидроксипиридина

Этилметилгидроксипиридина сукцинат (ЭМГПС) используется в терапии ишемического инсульта. Для лучшего понимания условий, которые могут влиять на клиническую эффективность ЭМГПС, необходима максимально полная информация о молекулярных механизмах его действия.

Целью исследования был сравнительный анализ свойств ЭМГПС с использованием новейшего направления постгеномной фармакологии — хемореактомного моделирования. В качестве молекул сравнения (контрольные молекулы) использовали янтарную кислоту и цитиколин.

Материал и методы. Биологическую активность исследуемой молекулы (моделирование профиля сродства исследуемой молекулярной структуры к различным белкам протеома) оценивали с помощью хемореактомного анализа. Для проведения хемоинформационного анализа был разработан новый математический метод, основанный на комбинаторной теории разрешимости.

Результаты и обсуждение. Хемореактомное моделирование показало, что ЭМГПС может являться агонистом ацетилхолиновых и ГАМК¹-рецепторов, а также каннабиоидного рецептора 2-го типа. Противовоспалительное действие молекулы ЭМГПС может осуществляться за счет ингибирования синтеза провоспалительных простагландинов. От молекул сравнения (цитиколин и янтарная кислота) ЭМГПС отличается более высокая безопасность (более слабое влияние на серотониновые и опиоидные рецепторы, меньшая степень взаимодействия с Erg-каналами, ферментами моноаминоксидазой и цитохромом CYP1A1). Прогнозируемые свойства молекулы ЭМГПС вносят существенный вклад в его нейропротективный эффект.

Заключение. Результаты хемореактомного анализа позволили раскрыть не только достаточно неожиданные механизмы действия ЭМГПС, но и механизмы его синергидного действия с пиридоксином и магнием. Благодаря сочетанию ЭМГПС с пиридоксином и магнием происходит усиление антиоксидантного, противосудорожного, стресс- и нейропротекторного, ноотропного и анксиолитического эффектов ЭМГПС посредством активации пиридоксин-зависимых и магниевых-зависимых белков.

Комбинация ЭМГПС с пиридоксином и магнием способствует также усилению гемодинамического, антитромботического, антиагрегантного, антикоагулянтного действия, активизирует процессы обезвреживания гомоцистеина, противовоспалительную защиту, снижает риск проаритмических эффектов.

Ключевые слова: этилметилгидроксипиридина сукцинат; хемореактомный анализ; биоинформатика; прогнозирование.

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

Для ссылки: Громова ОА, Торшин ИЮ, Федотова ЛЭ, Громов АН. Хемореактомный анализ сукцината этилметилгидроксипиридина. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2016;8(3):53–60.

Chemoreactome analysis of ethylmethylhydroxypyridine succinate

Gromova O.A.¹, Torshin I.Yu.², Fedotova L.E.¹, Gromov A.N.³¹Ivanovo State Medical Academy, Ministry of Health of Russia, Ivanovo, Russia; ²Moscow Institute of Physics and Technology, Dolgoprudnyi, Russia; ³Federal Research Center «Information Science and Management», Russian Academy of Sciences, Moscow, Russia¹8, Sheremetevsky Passage, Ivanovo 153000; ²9, Institutskiy Lane, Dolgoprudnyi, Moscow Region 141700; ³44, Vavilov St., Moscow 119333

Ethylmethylhydroxypyridine succinate (EMHPS) is used in the therapy of ischemic stroke. A more complete understanding of the conditions that can affect the clinical efficacy of EMHPS needs the most complete information about its molecular mechanisms of action.

Objective: to comparatively analyze the properties of EMHPS using the newest area of postgenomic pharmacology — chemoreactome simulation. Succinic acid and citicoline were used as the molecules of comparison (control molecules).

Material and methods. Chemoreactome analysis was employed to assess the biological activity of a test molecule (simulation of the affinity profile of the examined molecular structure for various proteome proteins). A new mathematical method based on the combinatorial theory of solvability was devised for chemoinformational analysis.

Results and discussion. Chemoreactome simulation has shown that EMHPS may be an agonist of acetylcholine and GABA receptors, as well as that of cannabinoid receptor type 2. The anti-inflammatory effect of an EMHPS molecule may be due to the inhibition of synthesis of proinflammatory prostaglandins. Its higher safety (a weaker effect on serotonin and opioid receptors and lower interaction with Erg channels and the enzymes monoamine oxidase and cytochrome CYP1A1) distinguish EMHPS from the molecules of comparison (citicoline and succinic acid). The predicted properties of the molecule of EMHPS make a substantial contribution to its neuroprotective effect.

¹ГАМК — гамма-аминомасляная кислота.

Conclusion. The results of chemoreactome analysis could reveal not only quite unexpected mechanisms of action of EMHPS, but also its mechanisms of synergic action with pyridoxine and magnesium. Owing to a combination of EMHPS with pyridoxine and magnesium, there is an increase in the antioxidant, anticonvulsant, stress- and neuroprotective, nootropic, and anxiolytic effects of EMHPS via activation of pyridoxine-dependent and magnesium-dependent proteins.

The combination of EMHPS with pyridoxine and magnesium also contributes to the potentiation of hemodynamic, antiplatelet, antiaggregant, and anticoagulant actions, activates homocysteine neutralization and anti-inflammatory protection, and decreases the risk of proarrhythmic effects.

Keywords: ethylmethylhydroxypyridine succinate; chemoreactome analysis; bioinformatics; prediction.

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

For reference: Gromova OA, Torshin IYu, Fedotova LE, Gromov AN. Chemoreactome analysis of ethylmethylhydroxypyridine succinate. *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika* = *Neurology, neuropsychiatry, psychosomatics*. 2016;8(3):53–60.

DOI: <http://dx.doi.org/10.14412/2074-2711-2016-3-53-60>

Этилметилгидроксипиридина сукцинат (ЭМГПС) является действующим началом ряда препаратов, в частности Мексигр[®]. ЭМГПС включен в Перечень жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов (ЖНВЛП) под кодом АТХ N07XX «Прочие препараты для лечения заболеваний нервной системы» [1]. Препараты на основе ЭМГПС выпускаются в разных лекарственных формах (капсулы, таблетки, растворы для внутривенного или внутримышечного введения). Предполагается, что ЭМГПС оказывает положительное влияние на состояние пациентов с ишемией головного мозга за счет повышения синтеза АТФ, антиоксидантного, антигипоксического, ноотропного, антиагрегационного, антиконвульсантного, анксиолитического действия и др. [2].

Выраженность клинических эффектов ЭМГПС у пациентов зависит от индивидуальных вмешивающихся факторов. Например, недостаточность магния (Е61.2 по МКБ-10) и тем более гипомagnesемия (уровень магния в плазме крови <0,8 ммоль/л) могут существенно снизить развитие антиконвуль-

септического — у 20% пациентов [3]. Соответственно, у пациентов, получающих ЭМГПС на фоне недостаточности пиридоксина и магния, не следует ожидать выраженного анксиолитического или антидепрессивного эффекта. Важно отметить, что реабилитация пациентов после инсульта существенно осложняется так называемой постинсультной депрессией [4]. Общеизвестно, что депрессивные состояния сопровождаются выраженной гипомagnesемией [5].

Для лучшего понимания условий, которые могут влиять на клиническую эффективность ЭМГПС, необходима максимально полная информация о молекулярных механизмах его действия. Считается, что основными механизмами действия ЭМГПС являются антиоксидантный эффект и активация синтеза АТФ. Однако этими механизмами нельзя в принципе объяснить наличие у ЭМГПС антигипоксического, ноотропного, антиконвульсантного и тем более анксиолитического эффекта. Кроме того, ЭМГПС модулирует активность сигнальных ферментов аденилатциклазы, ацетилхолинэстеразы, рецепторов бензодиазепинов, ГАМК,

ацетилхолина [6]. Хотя ЭМГПС не является «витамером» витамина В₆ (молекула ЭМГПС не синтезируется в организме), ЭМГПС, подобно витамину В₆, улучшает микроциркуляцию и реологические свойства крови, уменьшает агрегацию тромбоцитов и оказывает гиполипидемическое действие [7]. Очевидно, что перечисленные эффекты не могут быть обусловлены только «антиоксидантным эффектом», синтезом АТФ и др.

Целью настоящей работы явился сравнительный анализ свойств ЭМГПС с использованием новейше-

го направления постгеномной фармакологии — хемореактомного моделирования. В соответствии с постгеномной парадигмой молекула любого лекарственного средства «мимикрирует» под определенные метаболиты (вследствие наличия того или иного сходства химической структуры) и, связываясь с теми или иными белками протеома, оказывает соответствующие данному лекарству эффекты (как позитивные, так и негативные) [8]. Это и позволяет выявить хемореактомный анализ. В качестве молекул сравнения (контрольные молекулы) для анализа использовали янтарную кислоту и цитиколин. Анализ проведен с использованием новейших технологий машинного обучения [9–16], разрабатываемых в научной школе Журавлева—Рудакова [10–14]. Молекулы сравнения выбраны по прин-

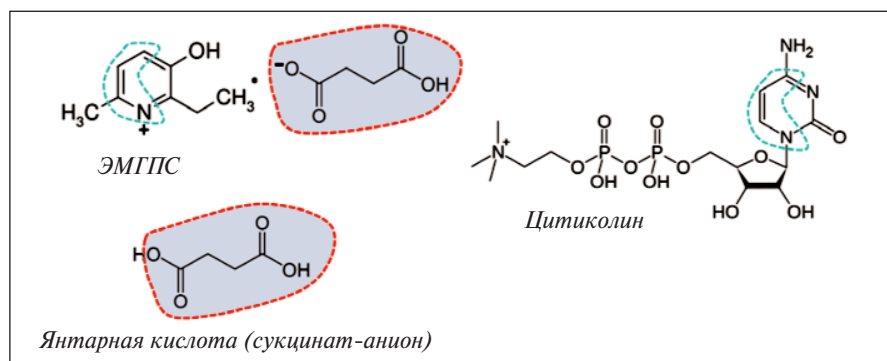


Рис. 1. Химические формулы исследованных молекул

сантного эффекта ЭМГПС, так как магний необходим для регуляции нервно-мышечной проводимости [3]. Гипомagnesемия встречается в среднем у 54% пациентов многопрофильных стационаров и у 80–100% пациентов с инсультом, сахарным диабетом или ишемической болезнью сердца [3]. Другой пример: клиническая картина недостаточности магния (в частности, на фоне недостаточности пиридоксина, Е53.1 по МКБ-10) характеризуется не только повышенным риском тромбообразования, но и тревожностью, эмоциональной неустойчивостью, склонностью к депрессиям. Недостаточность пиридоксина отмечается у 47% пациентов многопрофильных стационаров, а сочетание гипомagnesемии и недостаточности

³Паспорт субстанции ЭМГПС № 461, № серии: 4610915.

Таблица 1. *Результаты хемореактного моделирования ацетилхолинергических свойств молекулы ЭМГПС*

Биологическая активность	Константа	ЭМГПС	Цитиколин	Янтарная кислота	Ошибка*
Увеличение уровня миоинозитола при воздействии на М ₃ -мускариновые рецепторы ацетилхолина, %	—	28	15	13	10
Ингибирование М ₄ -мускаринового рецептора ацетилхолина, %	—	22	21	3	-3
Агонист $\alpha\beta_2$ -никотинового рецептора ацетилхолина человека (увеличение потока кальция), нМ	EC ₅₀	641	1693	1976	412

*Ошибка использованной модели (здесь и в табл. 2–6).

Таблица 2. *Результаты хемореактного моделирования свойств молекулы ЭМГПС как агониста ГАМК-рецепторов*

Биологическая активность	Константа	ЭМГПС	Цитиколин	Янтарная кислота	Ошибка
Модуляция субмаксимального (EC ₅₀) ответа на стимуляцию ГАМК-рецепторов ГАМК _A типа α_2 , β_3 , γ_2 , %	—	68	26	14	21
Величина пикового тока при воздействии 1 мкМ ГАМК + 1 мкМ вещества относительно контроля, % (модель 1)	—	305	126	100	33
Величина пикового тока при воздействии 1 мкМ ГАМК + 1 мкМ вещества относительно контроля, % (модель 2)	—	222	136	179	218

ципу схожести фармакологических эффектов и частичной схожести химической структуры.

Материал и методы. *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, схожие с исследуемой и, соответственно, предположить физиологические, фармакологические и другие свойства исследуемой молекулы на основе имеющейся информации о свойствах молекул, наиболее близких к ней по структуре.

Особый подраздел хемоинформатики — *хемореактный анализ* — направлен на оценку биологических активностей исследуемой молекулы (в частности, моделирование профиля сродства исследуемой молекулярной структуры к различным белкам протеома). В настоящей работе проведен сравнительный хемореактный анализ молекул ЭМГПС в сравнении с контрольными молекулами (янтарная кислота и цитиколин; рис. 1).

Для проведения хемоинформационного анализа был разработан новый математический метод, основанный на комбинаторной теории разрешимости [9–12]. Тестирование метода на случайных выборках попарно различных структур молекул из базы данных PubChem [17] показало целесообразность использования «химического расстояния» между двумя произвольными молекулами, что и было применено для решения задачи поиска молекул, структурно схожих с ЭМГПС. Хемореактное исследование проводили на основании анализа химических расстояний d_c между ЭМГПС или молекулами сравнения с молекулами в базе данных

PubChem, после чего рассчитывали оценки биологических активностей исследуемых молекул.

Результаты и обсуждение. С использованием метода хемоинформационного анализа были проведены сравнения химической структуры ЭМГПС с молекулами в базе данных метаболома человека и с молекулами в базе данных лекарственных средств. В качестве модели метаболома человека использовали более 40 000 соединений, приведенных в базе данных метаболома человека (Human Metabolome Database, HMDB) [18]. В эту базу включено большинство соединений, измеряемых в плазме крови человека, а также ряд лекарственных средств и их метаболитов.

Хемоинформационный поиск схожих с ЭМГПС молекул позволил сделать несколько важных выводов. Во-первых, практически все схожие с ЭМГПС молекулы были найдены в растительных экстрактах (алкалоиды шелковицы, иминосахара гречки, отличительной чертой последних молекул является включение в кольцо атома азота вместо атома кислорода, и др.). Во-вторых, многие из этих молекул характеризуются известными гипогликемическим и антидиабетическим эффектами (в частности, благодаря ингибированию альфа-глюкозидаз, что способствует снижению уровня глюкозы в крови). В-третьих, эти схожие с ЭМГПС молекулы природного происхождения характеризуются и другими свойствами: поддержка микробиоты, *антибактериальный эффект, взаимодействие с ацетилхолиновыми рецепторами, вазодилаторное действие и др.* Эти свойства молекул растительного происхождения были подтверждены для молекулы ЭМГПС в ходе хемореактного моделирования.

Хемореактное моделирование показало, что ЭМГПС может являться агонистом ацетилхолиновых ре-

Таблица 3. *Результаты хемореактомного моделирования противовоспалительных свойств молекулы ЭМГПС*

Биологическая активность	Константа	ЭМГПС	Цитиколин	Янтарная кислота	Ошибка
Ингибирование ЦОГ2 человека (снижения продукции ПГЕ ₂ , 10 мкМ), %	—	44	22	12	-5
Ингибирование 5-липоксигеназы человека (1 мМ), %	—	77	45	37	25
Ингибирование 5-липоксигеназы нейтрофилов человека (10 мкМ), %	—	65	8	8	-24
Ингибирование ИЛ1 β -индуцированной продукции ПГЕ ₂ , %	—	25	5	5	-53
Ингибирование ЦОГ2, нМ	IC ₅₀	75	320	265	109
Сродство к α -рецептору ретиноидов, нМ	Ki	2498	369	2539	77

Примечание. ИЛ — интерлейкин.

Таблица 4. *Результаты хемореактомного моделирования экспериментальных противовоспалительных эффектов молекулы ЭМГПС*

Биологическая активность, %	Константа	ЭМГПС	Цитиколин	Янтарная кислота	Ошибка
Ингибирование ФНО α -активированного NF- κ B (50 мкМ)	—	61	21	14	46
Противовоспалительная активность как ингибирование ЛПС-индуцированной продукции ФНО α (10 мкМ)	—	47	22	22	39
Противовоспалительная активность как ингибирование каррагинан-индуцированного отека лапы крыс (0,029 ммоль/кг, перорально) по сравнению с контролем	—	21	12	19	10
Противовоспалительная активность как ингибирование каррагинан-индуцированного отека лапы крыс (100 мг/кг, перорально)	—	33	21	15	-10
Ингибирование острого формалин-индуцированного воспаления (10 мг/кг, перорально)	—	65	42	44	76
Противовоспалительная активность на модели адьювантного артрита (25 мг/кг)	—	61	—	24	-4

Примечание. ФНО α — фактор некроза опухоли α ; ЛПС — липополисахариды (бактерий).

цепторов (улучшение памяти) и ГАМК-рецепторов (уменьшение боли, релаксация, снижение уровня тревоги, купирование лекарственной зависимости), а также каннабиоидного рецептора 2-го типа — CB₂ (регуляция избыточного аппетита, профилактика метаболического синдрома, сахарного диабета 2-го типа, уменьшение кожного зуда). ЭМГПС является более сильным агонистом М₃-мускариновых рецепторов ацетилхолина, чем молекулы сравнения (табл. 1). Активация М₃-мускариновых рецепторов приводит к стимуляции путей выживания нейронов ERK1/2. Активация каскада ERK1/2 тормозит апоптоз нейронов, что сопровождается нейропротекторным эффектом [19]. Активация α β -2-никотиновых ацетилхолиновых рецепторов, опосредующих процессы пре- и постсинаптического возбуждения холинергических синапсов,

характеризуется нейропротекторными эффектами (в частности, способствует улучшению внимания) [20]. Потенциальное ингибирование молекулой ЭМГПС М₄-мускариновых рецепторов ведет к стимулированию ГАМКергической трансмиссии [21].

По данным хемореактомного анализа, молекула ЭМГПС является лучшим агонистом ГАМК-рецепторов, чем молекулы сравнения (табл. 2). Например, ЭМГПС повышает субмаксимальный ответ на стимуляцию ГАМК_A-рецепторов типа α ₂, β ₃, γ ₂ на 68%, в то время как цитиколин — на 26%, а янтарная кислота — всего на 14%. Активация ГАМК-рецепторов специфическими агонистами вызывает нейропротекторный эффект в моделях поражения нейронов бета-амилоидом и способствует нейропротекции тканей мозга в моделях спонтанной гипертензии [22]. ГАМК —

Таблица 5. Результаты хемореактного моделирования гемодинамических свойств молекулы ЭМГПС

Биологическая активность	Константа	ЭМГПС	Цитиколин	Янтарная кислота	Ошибка
Ингибирование collagen-индуцированной агрегации тромбоцитов (50 мкг/мл), %	—	76	9	6	30
Ингибирование коагуляционного фактора 10a, мкММ	Ki	16	133	59	47
Антитромбиновая активность (1 мг/кг в/в), с	—	154	117	105	57
Увеличение всасывания глюкозы в инсулинорезистентных клетках HepG ₂ , нМ	EC ₅₀	262	956	472	-17
Экскреция глюкозы с мочой (при использовании дозы 100 мг/кг per os), мг/сут	—	535	656	823	-203
Агонист рецептора PPAR α при сравнении с гемфибрилом, %	—	152	89	192	40
Снижение уровня холестерина в сыворотке у крыс (100 мг), %	—	29	9	0	1

Примечание. PPAR — активированный рецептор пролифераторов пероксисом; в/в — внутривенное введение.

основной тормозной медиатор в нервной системе, способствует релаксации мышц. Активация ГАМК-рецепторов приводит к уменьшению боли, купированию лекарственной зависимости и снижению уровня тревоги. Выживание нейронов при активации ГАМК-рецепторов осуществляется, в частности, за счет усиленного фосфорилирования соответствующих сигнальных белков в каскадах выживания нейронов Akt (PKA) и ERK1/2 [23].

Хемореактный анализ показал, что молекула ЭМГПС практически не вмешивается в модуляцию серотонинергической активности, в то время как контрольные молекулы могут сильнее влиять на серотонинергическую активность. Так, константы ингибирования (Ki) серотониновых рецепторов различных типов были выше именно для ЭМГПС. Например, существенное ингибирование связывания 5-HT₃-серотонинового рецептора будет осуществляться при гораздо более высоких концентрациях ЭМГПС (Ki — 1142 нМ), чем в случае молекул сравнения (цитиколин: Ki — 281 нМ; янтарная кислота: Ki — 95 нМ). Большая нейтральность ЭМГПС по отношению к серотониновым рецепторам означает, что в случае воздействия ЭМГПС колебания настроения (в том числе депрессивные состояния, тревожность и др.) менее ожидаемы.

Хемореактное моделирование связывания молекулы ЭМГПС с другими рецепторами нейротрансмиттеров позволило установить, что ЭМГПС может более эффективно активировать СВ₂-рецептор, чем молекулы сравнения (показатель активации для ЭМГПС — 16%, для янтарной кислоты — 9%, для цитиколина — всего 6%). Селективные агонисты рецепторов СВ₂ перспективно использовать для терапии аллодинии и невралгической боли [24, 25]. Экспериментальные исследования показали, что активация рецепторов СВ₂ тормозит прогрессирование заболевания в моделях бокового амиотрофического склероза (БАС) [26] и повышает выживание животных с

БАС [27]. Нейропротекторные эффекты, ассоциированные с активацией рецепторов СВ₂, обусловлены как иммуномодуляцией и снижением воспаления [28, 29], так и нейротрофическим действием (усиление роста нейрональных клеток-предшественников) [30].

Хемореактное моделирование экспериментальных неврологических эффектов подтверждает противосудорожную активность молекулы ЭМГПС, установленную в экспериментальных и клинических исследованиях [31]. Результаты хемореактного моделирования неврологических эффектов ЭМГПС не противоречат возможным нейротрофическим эффектам молекулы, следующим из активации молекулой ЭМГПС ацетилхолиновых, ГАМК- и СВ₂-рецепторов (см. выше). Так, ЭМГПС может ингибировать образование и агрегацию бета-амилоида, а также избыточную активность сигнального фермента GSK3B. Ингибирование GSK3B, в частности, соответствует стимулированию роста аксонов и регенерации нервной ткани [32].

Хемореактное моделирование ЭМГПС показало более выраженное противовоспалительное действие молекулы благодаря ингибированию синтеза провоспалительных простагландинов — ПГ (в частности, ПГЕ₂) посредством частичного ингибирования ферментов циклооксигеназы 2 (ЦОГ2) и 5-липоксигеназы (табл. 3). При ишемических процессах в мозге происходит интенсивный распад фосфолипидов нейрональных мембран и вырабатываются провоспалительные эйкозаноиды (ПГЕ₂, тромбоксаны и др.). Эти эйкозаноиды не только стимулируют процессы воспаления, но и усиливают боль и тромбообразование. Частичное ингибирование ЦОГ2 посредством ЭМГПС в отличие от использования таких специфических и сильных ингибиторов ЦОГ2, как ацетилсалициловая кислота, существенно снижает риск формирования геморрагических осложнений.

Результаты изучения в эксперименте противовоспалительных эффектов подтверждают данные хемореактом-

Таблица 6. Результаты хемореактного моделирования некоторых фармакодинамических свойств молекулы ЭМГПС

Биологическая активность	Константа	ЭМГПС	Цитиколин	Янтарная кислота	Ошибка
Ингибирование $KCNH_2$ (Erg) человека, нМ	Ki	4443	580	166	644
Ингибирование связывания дофетилида с $KCNH_2$ (Erg) человека (10 мкМ), %	—	9	17	18	12
Ингибирование канала Kv1.5 человека, нМ	IC ₅₀	1492	984	905	-47
Ингибирование CYP_{1A1} человека, нМ	IC ₅₀	6194	76	388	-46
Ингибирование MAOB печени крыс, нМ	IC ₅₀	1816	1070	894	-635
Ингибирование MAOB человека, нМ	Ki	9354	2276	78	708

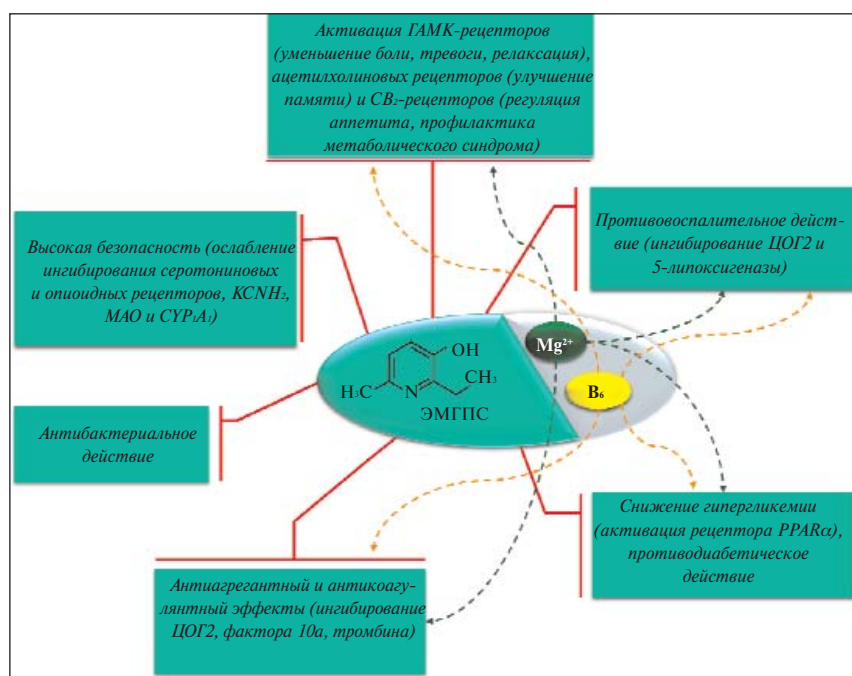


Рис. 2. Результаты хемореактного моделирования ЭМГПС и синергизм его действия с магнием и пиридоксинам

ного моделирования противовоспалительных свойств ЭМГПС. В частности, ЭМГПС будет более эффективен для ингибирования каррагинан-индуцированного отека, формалин-индуцированного воспаления, адьювантного артрита (в экспериментальной модели) по сравнению с контрольными молекулами (табл. 4). Сочетание противовоспалительного, нейропротекторного и нейротрофического действия молекулы ЭМГПС может вносить существенный вклад в лечение ишемии головного мозга.

Результаты хемореактного моделирования ЭМГПС свидетельствуют о более выраженном гемодинамическом потенциале молекулы ЭМГПС по сравнению с контрольными веществами (табл. 5). Так, ЭМГПС характеризуется более выраженным ингибированием (76%) коллаген-индуцированной агрегации тромбоцитов (контрольные молеку-

лы – не более 9%) и ингибированием коагуляционного фактора Ха (Ki – 16 мкМ, контроль – более 50 мкМ).

Кроме того, ЭМГПС воздействует на увеличение всасывания глюкозы в клетках при гораздо меньших концентрациях, чем контрольные молекулы (EC₅₀ – 262 нМ, для контрольных молекул – более 400 нМ). Улучшение всасывания и метаболизма глюкозы клетками способствует нормализации уровня глюкозы в крови и снижению уровня холестерина (см. табл. 5).

Данные хемореактного анализа позволяют предположить, что основой гипогликемического действия ЭМГПС является активация молекулой PPAR-рецепторов (см. табл. 5). Белки-рецепторы типа PPAR необходимы для переработки избыточного холестерина и снижения уровня глюкозы в крови. Белки PPAR активируют процессы бета-окисления жирных кислот, агонисты PPAR используются при гипергликемии и гиперлипидемии [33]. ЭМГПС может связываться с PPARα, являться его частичным агонистом и, таким образом, проявлять гипогликемическое и антидиабетическое действие.

Результаты моделирования фармакодинамических свойств молекулы ЭМГПС (прежде всего, по степени связывания с различными «нежелательными» таргетными белками) представлены в табл. 6. Моделирование показало, что ЭМГПС существенно слабее, чем контрольные молекулы, взаимодействует с белками, ассоциированными с развитием нежелательных эффектов лекарств. Например, калиевый канал $KCNH_2$ является важным антигетеротетным белком, взаимодействия с которым следует избегать при разработке лекарственных средств [34], так как нарушение его активности приводит к формированию смертельно опасного «синдрома длинного QT», повышающего риск внезапной остановки сердца вследствие спонтанно развивающейся арит-

мии. Общеизвестно, что многие препараты имеют нежелательную тенденцию к ингибированию KCNH_2 , что существенно сужает спектр их применения [16, 35]. В результате хемореактного моделирования было установлено, что по сравнению с контрольными молекулами молекула ЭМГПС характеризовалась более низким (почти в 10 раз) связыванием с KCNH_2 и более слабым (в 2 раза) ингибированием его активности (см. табл. 6).

Молекула ЭМГПС также в значительно меньшей степени может ингибировать цитохром CYP_{1A1} и моноаминоксидазу В (МАОВ; см. табл. 6). Как известно, ингибирование МАО является крайне нежелательным побочным эффектом лекарств. Витамин- B_2 -зависимые ферменты МАО инактивируют нейротрансмиттеры, и слишком низкая активность ферментов МАОА или МАОВ сопряжена с развитием многих неврологических и психиатрических расстройств: мигрени, дефицита внимания и гиперактивности, формированием химической зависимости, депрессии, шизофрении и др. [36, 37].

Как отмечено выше, хемоинформационное исследование продемонстрировало сходство ЭМГПС с молекулами природного происхождения, обладающими антибактериальными свойствами. Результаты хемореактного моделирования подтверждают возможность существования *антибактериальных эффектов* у молекулы ЭМГПС. Так, хемореактное моделирование прогнозирует антибактериальную активность ЭМГПС против *Clostridium paraputrificum*, микобактерий туберкулеза, токсин-продуцирующей кишечной палочки, а также антигрибковую, противогрибковую и антилейшманиозную активность.

Итак, хемореактное моделирование молекулы ЭМГПС существенно расширяет наши представления о возможных механизмах действия ЭМГПС на молекулярном уровне. В частности, становятся очевидными некоторые важные направления синергизма действия ЭМГПС и таких микронутриентов, как магний и витамин B_6 (пиридоксин; рис. 2).

Во-первых, молекула ЭМГПС в большей степени является агонистом ацетилхолиновых рецепторов, чем молекулы сравнения (цитиколин и янтарная кислота). Активация холинергической нейротрансмиссии вносит существенный вклад в нейропротекцию при ишемии и когнитивных расстройствах. В то же время ингибирование магнием NMDA -рецепторов является неотъемлемым механизмом регуляции секреции ацетилхолина в головном мозге, поэтому дефицит магния может снижать эффективность ЭМГПС.

Во-вторых, молекула ЭМГПС в большей степени является агонистом ГАМК-рецепторов (которые важны для нейропротекции и реализации противосудорожного действия). Биосинтез ГАМК является витамин- B_6 -зависимым процессом.

В-третьих, ЭМГПС в большей степени, чем молекулы сравнения, проявляет противовоспалительные свойства. И пиридоксин, и магний, также оказывают противовоспалительное действие: пиридоксин за счет повышения всасывания магния и обезвреживания гомоцистеина, а магний, в частности, за счет снижения оксидантного стресса.

В-четвертых, гемодинамические эффекты ЭМГПС могут быть существенно усилены за счет антиагрегантных и антикоагулянтных эффектов пиридоксина и магния.

И, наконец, ЭМГПС отличается от молекул сравнения более высокой безопасностью (более слабое влияние на серотониновые и опиоидные рецепторы, меньшая степень взаимодействия с «проаритмическими» каналами KCNH_2 , ферментами МАО и CYP_{1A1}). Также на основании данных моделирования можно прогнозировать слабую антибактериальную активность ЭМГПС (см. рис. 2). Пиридоксин и магний потенцируют антибактериальную иммунную защиту организма, повышая энергетический метаболизм фагоцитов [3].

Заключение. Таким образом, результаты хемореактного анализа позволили раскрыть не только достаточно неожиданные механизмы действия ЭМГПС, но и механизмы его синергидного действия с пиридоксином и магнием. В целом анализ синергизма биологических эффектов ЭМГПС, пиридоксина и магния является весьма сложной темой, заслуживающей отдельного исследования. Биологические эффекты пиридоксина в организме реализуются посредством более 120 белков протеома человека, рассмотрение которых также является предметом отдельной статьи. Синергидное действие ЭМГПС с пиридоксином и магнием реализовано в новом комбинированном препарате Мексид В 6. Сочетание ЭМГПС с пиридоксином и магнием посредством активации пиридоксин-зависимых и магний-зависимых белков способствует усилению биологических и терапевтических эффектов ЭМГПС: противовоспалительного, антиоксидантного, противосудорожного, стресс- и нейропротекторного, ноотропного, анксиолитического. Мексид В 6 может значительно повысить эффективность лечения пациентов с нарушениями мозгового кровообращения, симптомами тревоги и астении. Кроме того, более выраженная активация холинергической нейротрансмиссии может внести существенный вклад в нейропротекцию при хронической ишемии мозга и когнитивных расстройствах.

ЛИТЕРАТУРА

1. Об утверждении перечней жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов для медицинского применения на 2016 год. Распоряжение от 26 декабря 2015 года №2724-п. [On approval of the list of vital and essential medicinal products for medical use by 2016. The order from December 26, 2015 No. 2724-p]. <http://government.ru/docs/21361/>
2. Rumyantseva SA, Fedin AI, Sokhova ON. Antioxidant Treatment of Ischemic Brain Lesions. *Neuroscience and Behavioral Physiology*. 2012;42(8):842–5. doi:10.1007/s11055-012-9646-3.
3. Torshin I, Gromova O. Magnesium and pyridoxine: fundamental studies and clinical practice. *NovaScience*; 2009. 250 p.
4. Парфенов ВА. Постинсультная депрессия: распространенность, патогенез, диагностика и лечение. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2012;4(4):84–8. [Parfenov VA. Poststroke depression: prevalence, pathogenesis, diagnosis, and treatment. *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2012;4(4):84–8. (In Russ.)]. doi: 10.14412/2074-2711-2012-428
5. Edalati-Fard F, Mirghafourvand M, Mohammad-Alizadeh-Charandabi S, Farshbaf-Khalili A. Relationship of zinc and magnesium serum levels with postpartum depression in Tabriz-Iran. *Glob J Health Sci*. 2016 Mar 1; 8(11):55886. doi:10.5539/gjhs.v8n11p120.
6. Косенко ВГ, Карагезян ЕА, Лунева ЛВ, Смоленко ЛФ. Применение мексидола в психиатрической практике. *Журнал неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова*. 2006;(6):38–41. [Kosenko VG, Karagezyan EA, Luneva LV, Smolensko LF. The use of Mexidol

- in psychiatric practice. *Zhurnal nevrologii i psikiatrii im. S. S. Korsakova*. 2006;(6):38-41. (In Russ.).
7. Volchegorskii IA, Miroshnichenko IY, Rassokhina LM, et al. Comparative analysis of the anxiolytic effects of 3-hydroxypyridine and succinic acid derivatives. *Bull Exp Biol Med*. 2015 Apr;158(6):756-61. doi:10.1007/s10517-015-2855-3. Epub 2015 Apr 21.
8. Torshin IYu. Bioinformatics in the post-genomic era: physiology and medicine. New York: NovaBiomedicalBooks; 2007.
9. Рудаков КВ, Торшин ИЮ. Анализ информативности мотивов на основе критерия разрешимости в задаче распознавания вторичной структуры белка. Информатика и ее применение. 2011;5(4):40-50. [Rudakov KV, Torshin IYu. Analysis of information content of motifs based on the criterion of solvability in the problem of protein secondary structure recognition. *Informatika i ee primeneniye*. 2011;5(4):40-50. (In Russ.).]
10. Журавлев 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 for local solvability and regularity as a tool to investigate the morphology of amino acid sequences. *Trudy MFTI*. 2011;3(4):67-76. (In Russ.).]
11. Torshin IYu, Rudakov KV. On the application of the combinatorial theory of solvability to the analysis of chemographs. Part 1: Fundamentals of modern chemical bonding theory and the concept of the chemograph. *Pattern Recognition and Image Analysis*. 2014;24(1):11-23.
12. Torshin IYu, Rudakov KV. On the application of the combinatorial theory of solvability to the analysis of chemographs: Part 2. Local completeness of invariants of chemographs in view of the combinatorial theory of solvability. *Pattern Recognition and Image Analysis*. 2014;24(2):196-208.
13. Журавлев ЮИ. Теоретико-множественные методы в алгебре логики. Проблемы кибернетики. 1962;8(1):25-45. [Zhuravlev YuI. Set-theoretic methods in the algebra of logic. *Problemy kibernetiki*. 1962;8(1):25-45. (In Russ.).]
14. Журавлев ЮИ. Об алгебраическом подходе к решению задач распознавания или классификации. Проблемы кибернетики. Москва: Наука; 1978. С. 5-68. [Zhuravlev YuI. Ob algebricheskom podkhode k resheniyu zadach raspoznavaniya ili klassifikatsii [About algebraic approach to solving the problems of recognition or classification]. *Problemy kibernetiki*. Moscow: Nauka; 1978. P. 5-68.]
15. Torshin IYu. Bioinformatics in the post-genomic era: sensing the change from molecular genetics to personalized medicine. New York: NovaBiomedicalBooks; 2009
16. Торшин ИЮ, Громова ОА. Экспертный анализ данных в молекулярной фармакологии. Москва: Издательство МЦНМО; 2012. 768 с. [Torshin IYu, Gromova OA. *Ekspertnyi analiz dannykh v molekulyarnoi farmakologii* [Expert data analysis in molecular pharmacology]. Moscow: Izdatel'stvo MTsNMO; 2012. 768 p.]
17. 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. Washington, DC: American Chemical Society; 2008.
18. Wishart DS, Tzur D, Knox C, et al. HMDB: the Human Metabolome Database. *Nucleic Acids Res*. 2007 Jan;35(Database issue):D521-6.
19. Olanas MC, Dedoni S, Onali P. Protection from interferon-beta-induced neuronal apoptosis through stimulation of muscarinic acetylcholine receptors coupled to ERK1/2 activation. *Br J Pharmacol*. 2016 Oct;173(19):2910-28. doi:10.1111/bph.13570. Epub 2016 Aug 26.
20. Lin NH, Gunn DE, Ryther KB, et al. Structure-activity studies on 2-methyl-3-(2(S)-pyrrolidinylmethoxy) pyridine (ABT-089): an orally bioavailable 3-pyridyl ether nicotinic acetylcholine receptor ligand with cognition-enhancing properties. *J Med Chem*. 1997 Jan 31;40(3):385-90.
21. Nakamura M, Jang IS. Muscarinic M4 receptors regulate GABAergic transmission in rat tuberomammillary nucleus neurons. *Neuropharmacology*. 2012 Nov;63(6):936-44. doi:10.1016/j.neuropharm.2012.07.007. Epub 2012 Jul 22.
22. Vandevredde L, Tavassoli E, Luo J, et al. Novel analogues of chlormethiazole are neuroprotective in four cellular models of neurodegeneration by a mechanism with variable dependence on GABA(A) receptor potentiation. *Br J Pharmacol*. 2014 Jan;171(2):389-402. doi:10.1111/bph.12454.
23. Avolio E, Mahata SK, Mantuano E, et al. Antihypertensive and neuroprotective effects of catestatin in spontaneously hypertensive rats: interaction with GABAergic transmission in amygdala and brainstem. *Neuroscience*. 2014 Jun 13;270:48-57. doi:10.1016/j.neuroscience.2014.04.001. Epub 2014 Apr 13.
24. Beltramo M, Bernardini N, Bertorelli R, et al. CB2 receptor-mediated antihyperalgesia: possible direct involvement of neural mechanisms. *Eur J Neurosci*. 2006 Mar;23(6):1530-8.
25. Leichsenring A, Andriske M, Backer I, et al. Analgesic and antiinflammatory effects of cannabinoid receptor agonists in a rat model of neuropathic pain. *Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol*. 2009 Jun;379(6):627-36. doi:10.1007/s00210-008-0386-4. Epub 2009 Jan 18.
26. Kim K, Moore DH, Makriyannis A, Abood ME. AM1241, a cannabinoid CB2 receptor selective compound, delays disease progression in a mouse model of amyotrophic lateral sclerosis. *Eur J Pharmacol*. 2006;542(1-3):100-5 Epub 2006 May.
27. Shoemaker JL, Seely KA, Reed RL, et al. The CB2 cannabinoid agonist AM-1241 prolongs survival in a transgenic mouse model of amyotrophic lateral sclerosis when initiated at symptom onset. *J Neurochem*. 2007;101(1):87-98 Epub 2007 Jan.
28. Montecucco F, Burger F, Mach F, Steffens S. CB2 cannabinoid receptor agonist JWH-015 modulates human monocyte migration through defined intracellular signaling pathways. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2008;294(3):H1145-55
29. Ghosh S, Preet A, Groopman JE, Ganju RK. Cannabinoid receptor CB2 modulates the CXCL12/CXCR4-mediated chemotaxis of T lymphocytes. *Mol Immunol*. 2006;43(14):2169-79
30. Palazuelos J, Aguado T, Egia A, et al. Non-psychoactive CB2 cannabinoid agonists stimulate neural progenitor proliferation. *FASEB J*. 2006;20(13):2405-7
31. Voronina TA. Mexidol: the spectrum of pharmacological effects. *Zh nevroi psikiatr im SS Korsakova*. 2012;112(12):86-90.
32. Young W. Spinal cord regeneration. *Cell Transplant*. 2014;23(4-5):573-611
33. Gaikwad AB, Viswanad B, Ramarao P. PPAR gamma agonists partially restores hyperglycemia induced aggravation of vascular dysfunction to angiotensin II in thoracic aorta isolated from rats with insulin resistance. *Pharmacol Res*. 2007;55(5):400-7
34. Braga RC, Alves VM, Silva MF, et al. Tuning HERG out: antitarget QSAR models for drug development. *Curr Top Med Chem*. 2014;14(11):1399-1415.
35. Sanguinetti MC, Tristani-Firouzi M. hERG potassium channels and cardiac arrhythmia. *Nature*. 2006;440(7083):463-9.
36. Schildkraut JJ, Herzog JM, Orsulak PJ, et al. Reduced platelet monoamine oxidase activity in a subgroup of schizophrenic patients. *Am J Psychiatry*. 1976;133(4):438-40.
37. Meyer JH, Ginovart N, Boovariwala A, et al. Elevated monoamine oxidase levels in the brain: an explanation for the monoamine imbalance of major depression. *Arch Gen Psychiatry*. 2006;63(11):1209-16.

Поступила 17.07.2016

Исследование проведено при информационной поддержке ЗАО «Канонфарма продакшн». 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.