

Громова О.А.^{1,2}, Торшин И.Ю.^{2,3}, Стаховская Л.В.⁴, Федотова Л.Э.^{1,2}

¹ФГБОУ ВО «Ивановская государственная медицинская академия» Минздрава России, Иваново, Россия; ²Российский сотрудничающий центр Института микроэлементов ЮНЕСКО при ФГБОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва, Россия; ³ФГАОУ ВО «Московский физико-технический институт (государственный университет)», Долгопрудный, Россия; ⁴ФГБОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва, Россия
¹153000, Иваново, Шереметевский пр., 8; ^{2,4}117997, Москва, ул. Островитянова, 1; ³141700, Московская область, Долгопрудный, Институтский пер., 9

Хемореактомный анализ молекул тиамин дисульфида, тиамин гидрохлорида и бенфотиамин

Цель исследования — анализ взаимодействий, которые могли бы указать на потенциальные фармакологические свойства молекул тиамин дисульфида, тиамин дисульфида и др.

Материал и методы. Проведено моделирование свойств тиамин дисульфида (бистиамина) в сравнении с контрольными молекулами — тиамин гидрохлоридом и бенфотиамином. Исследование выполнено с использованием хемореактомного моделирования — новейшего направления постгеномной фармакологии.

Результаты и обсуждение. Хемореактомный анализ показал, что тиамин дисульфид может ингибировать молекулярные рецепторы, вовлеченные в регуляцию артериального давления: адренорецепторы, рецепторы вазопрессина, ангиотензина. Тиамин дисульфид в большей степени, чем бенфотиамин, может ингибировать обратный захват серотонина, повышать уровень серотонина, ингибировать рецептор бензодиазепа и обратный захват дофамина, усиливать высвобождение ацетилхолина в нейронах. Эти молекулярные эффекты соответствуют седативному и противосудорожному профилю действия тиамин дисульфида. Моделирование указало на существование у тиамин дисульфида нейропротекторного, противовоспалительного, нормолипидемического и противоопухолевого действия.

Заключение. Результаты моделирования подтверждаются имеющимися данными клинических и экспериментальных исследований и указывают на практически не исследованные молекулярные механизмы действия тиамин дисульфида, бенфотиамин и тиамин гидрохлорида.

Ключевые слова: тиамин дисульфид; тиамин гидрохлорид; бенфотиамин; хемоинформатика; биоинформатика; системная фармакология.

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

Для ссылки: Громова ОА, Торшин ИЮ, Стаховская ЛВ, Федотова ЛЭ. Хемореактомный анализ молекул тиамин дисульфида, тиамин гидрохлорида и бенфотиамин. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2017;9(2):50–57.

Chemoreactomic analysis of thiamine disulfide, thiamine hydrochloride, and benfotiamine molecules

Gromova O.A.^{1,2}, Torshin I.Yu.^{1,3}, Stakhovskaya L.V.⁴, Fedotova L.E.^{1,2}

¹Ivanovo State Medical Academy, Ministry of Health of Russia, Ivanovo, Russia; ²Russian Satellite Center of Trace Element Institute for UNESCO, N.I. Pirogov Russian National Medical Research University, Ministry of Health of Russia, Moscow, Russia; ³Moscow Institute of Physics and Technology (State University), Dolgoprudnyi, Moscow Region, Russia; ⁴N.I. Pirogov Russian National Medical Research University, Ministry of Health of Russia, Moscow, Russia

¹8, Sheremetevsky Passage., Ivanovo 153000; ^{2,4}1, Ostrovityanov St., Moscow 117997; ³9, Institutskiy Lane, Dolgoprudnyi, Moscow Region 141700

Objective: to analyze the interactions that could indicate the potential pharmacological properties of the molecules of thiamin, thiamine disulfide, and others.

Material and methods. The investigators simulated the properties of thiamine disulfide (bistiamin) versus those of the reference molecules of thiamin hydrochloride and benfotiamine. The study was performed using chemoreactomic simulation that is the newest area in post-genome pharmacology.

Results and discussion. Chemoreactomic analysis has shown that thiamine disulfide can inhibit the molecular receptors involved in blood pressure regulation: adrenoceptors, vasopressin receptor, and angiotensin receptor. Thiamine disulfide can inhibit the reuptake of serotonin, increase its levels, inhibit benzodiazepine receptor and dopamine reuptake, and enhance neuronal acetylcholine release to a large extent than benfotiamine. These molecular effects are consistent with the sedative and anticonvulsant action profile of thiamine disulfide. Simulation has indicated that thiamine disulfide has neuroprotective, anti-inflammatory, normolipidemic, and antitumor activities.

Conclusion. The simulation results are confirmed by the available clinical and experimental findings and indicate the virtually unstudied molecular mechanisms of action of thiamine disulfide, benfotiamine, and thiamin hydrochloride.

Keywords: thiamine disulfide; thiamine hydrochloride; benfotiamine; chemoinformatics, bioinformatics, systems pharmacology.

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

For reference: Gromova OA, Torshin IYu, Stakhovskaya LV, Fedotova LE. Chemoreactomic analysis of thiamine disulfide, thiamine hydrochloride, and benfotiamine molecules. *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika* = *Neurology, neuropsychiatry, psychosomatics*. 2017;9(2):50–57.

DOI: <http://dx.doi.org/10.14412/2074-2711-2017-2-50-57>

Витамин В₁ (тиамин и его производные) широко используется в неврологии. Первый опыт клинического применения витамина В₁ — терапия тяжелых авитаминозов В₁ (синдром Корсакова, болезнь бери-бери и др.), сопровождающихся потерей памяти и периферической полиневропатией. Было установлено, что длительная недостаточная обеспеченность витамином В₁ приводит не только к снижению памяти на ближайшие события, но и к бессоннице, офтальмоплегии, беспокойству, судорогам, головной боли. Стало известно, что специфическая неврологическая симптоматика у пациентов с алкоголизмом во многом обусловлена именно дефицитом витамина В₁ [1].

В пище витамин В₁ представлен преимущественно в виде тиамин и его фосфорилированных форм — тиамин трифосфата и тиамин пирофосфата. Последний является важным кофактором многих белков. Основным механизмом биологического действия витамина В₁ является участие тиамин пирофосфата как кофактора в ферментах, ответственных за метаболизм аминокислот и синтез АТФ.

Проведенный нами ранее анализ показал, что взаимодействие тиамин (в виде кофактора тиамин пирофосфата) со специфическими белками человека характеризуется четырьмя основными направлениями: *энергетический метаболизм клетки и синтез АТФ* (митохондрия, митохондриальная α -кетоглутарат дегидрогеназа, цикл Кребса, пировуатдегидрогеназа, оксоголутарат дегидрогеназа, связывание иона магния); *метаболизм углеводов* (глюкозы, транскетолазы, гликолиз), *жиров* (α -окисление жирных кислот), *аминокислот* (катаболизм аминокислот с разветвленной цепью); *крововетворение* (транспорт фолатов, дифференцировка клеток при гемопоэзе); *нейробиологические роли* (активация синтеза миелиновой оболочки, активация сигнального пути рецептора аденозина, метаболизм аденозина, развитие пирамидальных нейронов, таламуса, гиппокампа, стриатума, коры мозжечка) [2].

Для восполнения потребности в витамине В₁ используются собственно тиамин и такие его синтезированные производные, как тиамин гидрохлорид, пиритиамин, ацетилтиамин, ацефуртиамин, беклотиамин, фурсултиамин, сульбутиамин, бенфотиамин, винтиамол, тиамин дисульфид и др. Данные формы витамина В₁ отличаются как по биодоступности и устойчивости, так и по накоплению в различных тканях, жидкостях организма, проникновению через гематоэнцефалический барьер, скорости преобразования в коферментную форму. Такие формы тиамин, как тиамин гидрохлорид, тиамин дисульфид, пиритиамин, при пероральном применении интенсивнее накапливаются в тканях мозга в отличие от бенфотиамин [3]. Бенфотиамин, наоборот, более интенсивно накапливается в крови и печени [4].

В какой бы форме витамин В₁ не поступал в организм, биологическое действие осуществляется, в конечном счете, именно молекулой тиамин и его фосфат-производных (прежде всего тиамин пирофосфата). Однако следует отметить, что взаимодействие тиамин пирофосфата в качестве

кофактора с белками является далеко не единственным способом реализации нейробиологических эффектов тиамин и его производных. Молекулы тиамин дисульфида, тиамин гидрохлорид и бенфотиамин также могут взаимодействовать с другими белками человека, которые не нуждаются в тиамин-пирофосфатном кофакторе.

Цель исследования — анализ взаимодействий, которые могли бы указать на потенциальные фармакологические свойства молекул тиамин, тиамин дисульфида и др.

Материал и методы. Представлены результаты моделирования свойств тиамин дисульфида (бистиамин) в сравнении с контрольными молекулами — тиамин гидрохлоридом и бенфотиамином. Исследование проводилось с использованием новейшего направления постгеномной фармакологии — хемореактомного моделирования. В рамках постгеномной парадигмы 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 соответствующее данному препарату действие (как позитивное, так и негативное) [5]. Совокупность имеющихся данных о взаимодействии с белками протеома позволяет сделать обоснованные выводы о потенциальных эффектах молекул тиамин дисульфида, тиамин гидрохлорид и бенфотиамин.

Анализ фармакологических «возможностей» тиамин дисульфида и молекул сравнения проведен на основе хеоминформационного подхода [6–9], т. е. сравнения химической структуры молекул со структурами миллионов других молекул, свойства которых известны [10].

Результаты и обсуждение. С помощью хеоминформационного анализа были проведены сравнения химической структуры тиамин дисульфида с молекулами в базе данных метаболома человека (Human Metabolome Database, HMDB) и с молекулами в базах данных лекарственных средств. В качестве модели метаболома человека использовались более 40 000 соединений, приведенных в HMDB [11].

Анализ схожих с тиамин дисульфидом молекул показал, что за исключением тиамин и простых производных тиамин (тиамин фосфат, тиамин пирофосфат, тиамин нитрат и др.) все остальные известные молекулы метаболома человека находились на весьма значительном «химическом расстоянии» ($d_{\text{Х}}$) от молекулы тиамин дисульфида ($\geq 0,5$) и от молекулы бенфотиамин ($\geq 0,6$). Таким образом, с точки зрения структуры молекул в метаболоме человека тиамин дисульфид, тиамин гидрохлорид и бенфотиамин являются «уникальными» молекулами.

Результаты хемореактомного моделирования свойств молекулы тиамин дисульфида и бенфотиамин

Хемореактомное моделирование показало, что тиамин дисульфид может взаимодействовать с рядом молекулярных рецепторов, вовлеченных в регуляцию артериального давления (АД): адренорецепторами, рецепторами вазопрес-

Таблица 1. *Эффекты тиамина дисульфида в отношении различных типов рецепторов нейротрансмиттеров (по данным хемореактного моделирования)*

Активность	Константа	Единица измерения константы	Тиамина дисульфид	Бенфотиамин	Ошибка
Сродство к рецептору серотонина 5HT1 человека	Ki	нМ	206	606	55,49
Ингибирование обратного захвата серотонина транспортером SERT человека	IC ₅₀	нМ	780	1474	387
Изменение уровня серотонина (5HT) в головном мозге крыс после введения 1 мг/кг	—	%	3,25	-13,02	-4,0
Ингибирование связывания диазепама бензодиазепиновым рецептором крыс	IC ₅₀	нМ	683	1960	781
Сродство к рецептору бензодиазепамина человека с использованием [3H] диазепама в качестве радиолиганда	Ki	нМ	311	1824	972
Вытеснение спиперона из D3-дофаминавого рецептора человека	Ki	нМ	306	678	347
Ингибирование транспортера обратного захвата дофамина в клетках человека	IC ₅₀	нМ	137,9	236	17
Сродство к мускариновому рецептору M2 человека	Ki	нМ	319,6	756,8	270
Сродство к мускариновому рецептору M1 человека	Ki	нМ	169,4	1057	168
Усиление высвобождения ацетилхолина в мозге крыс	—	%	87,59	46,09	83
Антагонизм к рецептору брадикинина B ₁ человека при обработке клеток ИЛ1β как ингибирование DAKD-индуцированной мобилизации кальция	IC ₅₀	нМ	797	10 285	742
Антагонизм к глутаматному рецептору mGluR5 человека при концентрации 30 мкМ	—	%	40,56	17,73	37
Мышечная релаксация, оцененная на вращающейся платформе у мышей при пероральном введении	ED ₅₀	мг/кг	20,53	37,95	51
Противосудорожная активность в тесте максимального электрошока у мышей	ED ₅₀	мг/кг	27,19	46,89	32
Ингибирование отложений β-амилоида в клетках Н ₄ в культуре	IC ₅₀	нМ	873,8	5323	2104

Примечание. ИЛ — интерлейкин; IC₅₀ — концентрация полумаксимального ингибирования (показатель эффективности лиганда при ингибирующем биохимическом или биологическом взаимодействии); ED₅₀ — концентрация, вызывающая полумаксимальный эффект.

сина, ангиотензина (табл. 1). Константа ингибирования (Ki), например, рецепторов вазопрессина V_{1a} человека составила 96 нМ для тиамина дисульфида и 885 нМ для бенфотиамина, что соответствует более высокому (в 9 раз, или 885:96) сродству тиамина дисульфида к данной разновидности рецепторов по сравнению с бенфотиамином. Результаты моделирования связывания тиамина дисульфида указанными рецепторами подтверждаются результатами моделирования его экспериментальных эффектов: ингибирование накопления норадреналина в срезах мозга мышей, снижение АД у крыс (на 1,9 мм рт. ст.) и кошек (на 13 мм рт. ст.).

Данные клинических и экспериментальных исследований показывают, что дефицит тиамина стимулирует развитие гипертензии легочной артерии [12]. В частности, исследова-

ние 12 пациентов с глюкозотолерантностью показало, что прием гипердоз тиамина (300 мг/сут, 6 нед) сопровождался достоверным снижением диастолического АД (с 71,4±7,4 до 67,9±5,8 мм рт. ст.; p=0,005) и тенденцией к снижению систолического АД (с 120,7±15,3 до 116,5±11,0; p=0,06) [13].

Хемореактное моделирование эффектов взаимодействия тиамина дисульфида с различными рецепторами нейротрансмиттеров показало, что по сравнению с бенфотиамином он в 2 раза активнее может ингибировать обратный захват серотонина, на 3,25% интенсивнее повышать уровень серотонина, в 6 раз более выраженно подавлять выработку рецептора бензодиазепамина (Ki — 311 нМ для тиамина и 1824 нМ для бенфотиамина), ингибировать обратный захват дофамина, синтез рецепторов брадикинина и глутамата, усиливать

Таблица 2. Эффекты тиамина дисульфида в отношении показателей липидного профиля крови (по данным хемореактомного моделирования)

Активность	Константа	Единица измерения константы	Тиамина дисульфид	Бенфотиамин	Ошибка
Ингибирование ацил-КоА: холестерин ацилтрансферазы ACAT в культуре макрофагов	IC ₅₀	нМ	399	989	2079
Ингибирование ацил-КоА-синтетазы FATP1 человека	IC ₅₀	нМ	542,7	4093	467
Усиление активности рецептора PPAR γ человека	EC ₅₀	нМ	514	4793	2532
Усиление активности рецептора PPAR γ человека	—	%	84,09	48,7	204
Усиление активности рецептора PPAR γ человека с использованием люциферазы	EC ₅₀	нМ	920	1674	1466
Изменение уровня общего холестерина при кормлении крыс смесью холестерина (1,5%) и арахисового масла (5,5%)	—	%	-59,2	-25,39	46
Изменение уровня ЛПНП у самок крыс линии Zucker с ожирением при использовании дозы 100 мг/кг/сут	—	%	-44,89	-19,62	1,3
Антиоксидантная активность как концентрация АФК при 100 мкМ	—	%	45,17	14,56	47

Примечание. АФК — активные формы кислорода.

высвобождение ацетилхолина (см. табл. 1). Все эти эффекты соответствуют седативному и противосудорожному профилю действия тиамина дисульфида и подтверждены в экспериментах (тест на вращающейся платформе, противосудорожная активность в тесте с электрошоком).

По данным экспериментальных исследований, дефицит тиамина в организме ассоциирован с повышением судорожной готовности ЦНС [14]. Данный эффект связан, в частности, с поражением тканей мозга, возникающим при экспериментальном воспроизведении дефицита тиамина [15], что приводит не только к повышению судорожной готовности ЦНС, но и к тяжелым нарушениям обучения [16], в частности у детей [17].

Представленные в табл. 1 результаты хемореактомного моделирования позволяют предположить, что противосудорожный эффект тиамина дисульфида связан, в частности, с его нейропротекторным действием (ингибированием отложения β -амилоида в клетках; IC₅₀ — 874 нМ для тиамина дисульфида и 5323 нМ для бенфотиамина, т. е. тиамина дисульфид в 6,1 раза активнее, или в соотношении 5323/874, ингибирует отложение амилоида). Нейропротекторное действие тиамина дисульфида обусловлено, во-первых, усилением высвобождения ацетилхолина в мозге (на 87,6%) и, во-вторых, антагонизмом к глутаматному рецептору mGluR5 (подавление на 40,6%).

Известно, что избыточная экспрессия и, следовательно, активность глутаматного рецептора mGluR5 ассоциирована с усилением отложения β -амилоида в экспериментальной модели болезни Альцгеймера (БА) [18]. При дефиците тиамина происходит повышение уровня внеклеточного глутамата [19, 20], что усиливает повреждение нервной ткани у пациентов. При дефиците тиамина также снижается выработка ацетилхолина в мозге [21], что ускоряет нейродегене-

ративные изменения при деменциях.

Результаты хемореактомного моделирования указали на возможный противовоспалительный эффект и тиамина дисульфида, и бенфотиамина. Противовоспалительная активность тиамина дисульфида связана, по-видимому, со снижением синтеза/секреции белка острой фазы фактора некроза опухоли α (ФНО α) и, соответственно, со снижением экспрессии провоспалительного фактора транскрипции NF- κ B, опосредующего эффекты ФНО α . При моделировании экспериментальных эффектов тиамина дисульфид ингибировал стимулированную липополисахаридом экспрессию ФНО α на 10,9%, в то время как бенфотиамин — не более чем на 1,3%. IC₅₀ для ингибирования продукции ФНО α в Th1-лимфоцитах человека была почти в 3 раза меньше для тиамина дисульфида (1305 нМ), чем для бенфотиамина (3676 нМ), что определяет более выраженный (в 2,8 раза) провоспалительный эффект тиамина дисульфида по сравнению с бенфотиамином.

Данные экспериментальных исследований подтверждают провоспалительное влияние дефицита витамина B₁ и, наоборот, существование противовоспалительных эффектов тиамина. В модели сепсиса, воспроизведенного посредством повреждения слепой кишки, уровни ФНО α и белка-аттрактанта моноцитов (MCP-1) в перитонеальной жидкости были достоверно выше при дефиците тиамина [22]. Исследования на моделях отека и гранулемы позволили установить дозозависимый противовоспалительный и обезболивающий эффект тиамина в дозах 50, 100 и 125 мг/кг [23].

Результаты хемореактомного моделирования указывают на положительное влияние тиамина дисульфида на показатели липидного профиля крови (табл. 2), что связано, во-первых, с ингибированием тиамина дисульфидом ферментов липидного метаболизма (ацил-КоА: холестерин

Таблица 3. Противопухолевые эффекты тиамин дисульфида (по данным хемореактомного моделирования)

Активность	Константа	Единица измерения константы	Тиамин дисульфид	Бенфотиамин	Ошибка
Ингибирование роста клеток PC3 рака простаты человека, 10 мкМ	GI	%	13,92	5,397	10
Подавление роста клеток KG1 острого миелолейкоза человека	GI	%	21,37	7,559	21
Противопухолевая активность у мышей с имплантированными клетками аденокарциномы поджелудочной железы 03T/C	T/C	%	21,75	9,33	9,9
Подавление роста клеток Hep2 эпителиальной карциномы человека, 50 мкМ	GI	%	25,3	9,74	26
Ингибирование роста клеток SW620 рака толстой кишки человека, 50 мкМ	GI	%	31,16	13,53	4,3
Ингибирование роста клеток Colo205 аденокарциномы толстой кишки человека	GI ₅₀	нМ	535,7	291,6	206
Ингибирование роста клеток SK-MEL-5 меланомы человека	TGI ₅₀	нМ	6475	359,6	6542
Индукция апоптоза клеток DLD1 колоректальной аденокарциномы человека	EC ₅₀	нМ	290,6	492	295
Антипролиферативная активность в отношении клеток HCT116 колоректальной карциномы человека	EC ₅₀	нМ	428,5	1167	44
Подавление роста клеток C8166 острой Т-лимфобластной лейкемии человека	IC ₅₀	нМ	68,09	2239	537

Примечание. GI — ингибирование роста опухолевых клеток (в %); GI₅₀ — концентрация 50% ингибирования роста опухолевых клеток.

ацилтрансфераза ACAT, ацил-КоА-синтетаза FATP1) и, во-вторых, с активацией тиамин дисульфидом рецептора PPAR γ , играющего важную роль в метаболизме глюкозы и липидов. Показано также, что тиамин дисульфид может снижать уровень общего холестерина и липопротеинов низкой плотности (ЛПНП).

Экспериментальные данные показывают, что высокие дозы тиамин противодействуют дислипидемии, возникающей в стрептозотоциновой модели сахарного диабета (СД) [24]. Дотация тиамин в экспериментах на модели СД способствует достоверному снижению уровня триглицеридов, холестерина и холестерина липопротеинов высокой плотности [25]. Клиническое исследование с участием пациентов с СД 2-го типа (n=60) показало, что прием тиамин в дозе 100 мг/сут в течение 6 мес приводил к достоверному снижению уровня общего холестерина (p=0,03) [26].

Результаты хемореактомного моделирования выявили противопухолевые эффекты тиамин дисульфида (табл. 3). Установлено, что тиамин дисульфид может намного эффективнее, чем бенфотиамин, ингибировать рост клеток PC3 рака простаты (на 13,92% против 5,39%), клеток KG1 острого миелолейкоза человека (на 21,37% против 7,56%), аденокарциномы поджелудочной железы 03T/C (на 21,75% против 9,33%).

Результаты экспериментальных исследований позволяют предположить, что тиамин дисульфид, тиамин гид-

рохлорид и бенфотиамин могут характеризоваться противопухолевыми эффектами. Пероральный прием тиамин в эксперименте тормозил развитие гепатоцеллюлярной карциномы [27]. Показана противопухолевая активность бенфотиамин на клетках лейкемии [28]. Однако имеющиеся экспериментальные данные весьма фрагментарны и разрозненны, что не позволяет сделать обоснованные выводы о сравнительной противопухолевой эффективности тиамин гидрохлорида, тиамин дисульфида и бенфотиамин. Тиамин может активировать цитохром P450 3A7 и 7A1, что важно для метаболизма холестерина, стероидов и лекарств. Активация тиамин дисульфидом глутамиламинопептидазы способствует ускоренной деградации вазоконстрикторного ангиотензина II. Активация мускаринового рецептора ацетилхолина M₁ соответствует ноотропному эффекту тиамин дисульфида. Ингибирование тиамин дисульфидом белка SOCS3 будет улучшать внутриклеточную передачу сигнала от рецепторов эритропоэтина, инсулина, лептина. Ингибирование бенфотиамином лейкотриенового рецептора LT_{B4}R может проявляться противовоспалительным эффектом.

Было проведено сравнение эффектов тиамин дисульфида и тиамин гидрохлорида. Вследствие большей структурной схожести этих двух молекул отличий в прогнозируемых свойствах оказалось гораздо меньше, чем при сравнении тиамин дисульфида и бенфотиамин. Тем не менее установлен ряд отличий в нейробиологических эффектах,

Таблица 4. Сравнение эффектов тиамина дисульфида и тиамина гидрохлорида (по результатам хемореактного моделирования)

Активность	Константа	Единица измерения константы	Тиамина дисульфид	Тиамина гидрохлорид
Нейробиологические эффекты				
Ингибирование бензодиазепинового рецептора крыс	IC ₅₀	нМ	509	683
Ингибирование нейропептида Y рецептора 5 (анксиолитическое действие)	Ki	нМ	42	224,4
Ингибирование GSK3B, 1 мкМ	—	%	8,849	4,067
Ингибирование кортизон-редуктазы (поддержка когнитивной функции и памяти)	IC ₅₀	нМ	624,8	1167
Противовоспалительное действие				
Антагонист рецептора B4 лейкотриена, 10E-6 М	—	%	29,35	20,32
Противовоспалительная активность в модели аллергического контактного дерматита, 1 мг/кг	—	%	30,3	19,01
Ингибирование кортизон-редуктазы (поддержка когнитивной функции и памяти)	IC ₅₀	нМ	624,8	1167
Ингибирование каррагинан-индуцированного отека у крыс, 0,029 ммоль/кг	—	%	11,68	6,959
Ингибирование 5-липоксигеназы, 1 мМ	—	%	34,6	26,44
Ингибирование ЦОГ2	IC ₅₀	нМ	886	1488
Вазодилаторная активность как процентное изменение почечного кровотока у собак	—	%	26,1	16,39
Антиагрегантное действие				
Ингибирование агрегации тромбоцитов	IC ₅₀	нМ	251,3	513
Ингибирование аденилатциклазы тромбоцитов	Ki	нМ	476,8	1187
Антагонизм аденозин-A1-рецептора крыс, 10 мкМ	—	%	25,53	8,49
Ингибирование агрегации тромбоцитов, индуцированной коллагеном	IC ₅₀	нМ	315	400
Селективное ингибирование тромбина по сравнению с плазмином	—	усл. е.	495	307,3
Фармакокинетические параметры				
Биодоступность при приеме внутрь у крыс	—	%	39,95	17,98
Количество неизменного соединения в моче через 18 ч	—	%	20,8	15,94
Проницаемость через клеточную мембрану Сасо-2, 10 мкМ, 2 ч	Papp	нМ/с	730	569,8
Период полураспада в микросомах печени человека	T _{1/2}	ч	2,104	1,036
Период полураспада в микросомах печени крыс	T _{1/2}	ч	0,301	0,1335

Примечание. ЦОГ2 — циклооксигеназа 2.

противовоспалительном, антиагрегантном действии и фармакокинетических параметрах тиамина дисульфида и тиамина гидрохлорида (табл. 4).

Моделирование нейробиологических эффектов показало, что по сравнению с тиамина гидрохлоридом тиамина дисульфид может более выраженно ингибировать бензодиазепиновые рецепторы (IC₅₀ — 509 нМ против 683 нМ) и ре-

цептор-5 нейропептида Y (Ki — 42 нМ против 224,4 нМ), что будет проявляться как более выраженное анксиолитическое действие тиамина дисульфида.

Противовоспалительное действие было спрогнозировано и для тиамина дисульфида, и для тиамина гидрохлорида. Обе молекулы могут ингибировать ЦОГ2 (IC₅₀ для тиамина дисульфида — 886 нМ, для тиамина гидрохлорида —

1488 нМ) и 5-липоксигеназу, а также являться антагонистами рецептора В4 лейкотриена.

Антиагрегантное действие было несколько более выраженным (в 1,9 раза) у тиамин дисульфида (IC_{50} — 251 нМ) по сравнению с тиамин гидрохлоридом (513 нМ) за счет более активного подавления аденилатциклазы тромбоцитов и антагонизма к аденозиновому рецептору (25,5% против 8,49%).

Сравнительное моделирование фармакокинетических параметров указало на несколько более высокую биодоступность тиамин дисульфида по сравнению с тиамин гидрохлоридом у крыс (39,95% против 17,98%), более высокую проницаемость через мембраны (730 нМ/с против 569,8 нМ/с) и более медленный распад в микросомах печени ($T_{1/2}$ — 2,1 ч против 1,04 ч).

Заключение. Для фармакотерапии неврологических заболеваний используются разные химические производные тиамин. Например, бенфотиамин («жирорастворимая» форма витамина В₁) не поступает в ЦНС и действует преимущественно на периферическом уровне. Поэтому препараты на основе бенфотиамин используются для лечения полиневропатии (преимущественно диабетического генеза). Тиамин дисульфид и тиамин гидрохлорид, напротив, проходят через гематоэнцефалический барьер, концентрируются в ЦНС и вследствие

этого эффективны не только при полиневропатии, но и при восстановлении функции памяти, в том числе при синдроме Корсакова.

Результаты хемореактомного анализа тиамин дисульфида, тиамин гидрохлорида и бенфотиамин во многом дополнили представления об этих действующих веществах. Тиамин дисульфид (входит в состав препарата Нейробион®) может ингибировать молекулярные рецепторы, вовлеченные в регуляцию АД: адренорецепторы, рецепторы вазопрессина, ангиотензина. На уровне ЦНС тиамин дисульфид может ингибировать обратный захват серотонина, повышать уровень серотонина и ингибировать рецептор бензодиазепа (антидепрессивный эффект), а также обратный захват дофамина (что важно для терапии алкогольной зависимости) и усиливать высвобождение ацетилхолина (поддержка памяти и нейропротекция). В сравнении с тиамин гидрохлоридом у тиамин дисульфида ярче проявляются антиагрегантное действие, что важно для пациентов с тромбофилией.

Установленные в результате хемореактомного анализа различия между бенфотиамином, тиамин гидрохлоридом и тиамин дисульфидом позволяют определить перспективные направления клинического использования этих соединений в неврологии.

ЛИТЕРАТУРА

1. Ребров ВГ, Громова ОА. Витамины, макро- и микроэлементы. Москва: Геотар-Медиа; 2008. 986 с. [Rebroy VG, Gromova OA. *Vitaminy, makro- i mikroelementy* [Vitamins, macro- and micronutrients]. Moscow: Geotar-Media; 2008. 986 p.]
2. Громова ОА, Торшин ИЮ, Гусев ЕИ. Синергидные нейропротекторные эффекты тиамин, пиридоксин и цианкобаламина в рамках протеома человека. Фармакокинетика и фармакодинамика. 2016;(4):37-49. [Gromova OA, Torshin IYu, Gusev EI. Synergistic neuroprotective effects of thiamine, pyridoxine and cyanocobalamin in the framework of the human proteome. *Farmakokinetika i farmakodinamika*. 2016;(4):37-49. (In Russ.).]
3. Greenwood J, Pratt OE. Comparison of the effects of some thiamine analogues upon thiamine transport across the blood-brain barrier of the rat. *J Physiol*. 1985 Dec;369:79-91.
4. Volvert ML, Seyen S, Piette M, et al. Benfotiamine, a synthetic S-acyl thiamine derivative, has different mechanisms of action and a different pharmacological profile than lipid-soluble thiamine disulfide derivatives. *BMC Pharmacol*. 2008 Jun 12;8:10. doi: 10.1186/1471-2210-8-10.
5. Torshin IYu. Bioinformatics in the post-genomic era: physiology and medicine. NovaBiomedicalBooks: New-York; 2007.
6. 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.).]
7. Рудаков КВ, Торшин ИЮ. Об отборе информативных значений признаков на базе критериев разрешимости в задаче распознавания вторичной структуры белка. ДАН. 2011;441(1):1-5. [Rudakov KV, Torshin IYu. About the selection of informative characteristic values on the basis of criteria of solvability in the problem of protein secondary structure recognition. *DAN*. 2011;441(1):1-5. (In Russ.).]
8. Журавлев ЮИ. Об алгебраическом подходе к решению задач распознавания или классификации. Проблемы кибернетики. 1978;(33):5-68. [Zhuravlev YuI. About algebraic approach to solving the problems of recognition or classification. *Problemy kibernetiki*. 1978;(33):5-68. (In Russ.).]
9. 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.]
10. Bolton E, Wang Y, Thiessen PA, Bryant SH. PubChem: Integrated Platform of Small Molecules and Biological Activities. In: Annual Reports in Computational Chemistry, Volume 4. Washington: American Chemical Society; 2008.
11. Wishart DS, Tzur D, Knox C, et al. HMDB: the Human Metabolome Database. *Nucleic Acids Res*. 2007 Jan;35(Database issue):D521-6.
12. Park JH, Lee JH, Jeong JO, et al. Thiamine deficiency as a rare cause of reversible severe pulmonary hypertension. *Int J Cardiol*. 2007; 121(1):e1-3 Epub 2007 Mar.
13. Alaei-Shahmiri F, Soares MJ, Zhao Y, Sherriff J. The impact of thiamine supplementation on blood pressure, serum lipids and C-reactive protein in individuals with hyperglycemia: a randomised, double-blind crossover trial. *Diabetes Metab Syndr*. 2015 Oct-Dec; 9(4):213-7. doi: 10.1016/j.dsx.2015.04.014. Epub 2015 Apr 29.
14. Cheong JH, Seo DO, Ryu JR, et al. Lead induced thiamine deficiency in the brain decreased the threshold of electroshock seizure in rat. *Toxicology*. 1999 Apr 15;133(2-3):105-13.
15. Vortmeyer AO, Colmant HJ. Differentiation between brain lesions in experimental thiamine deficiency. *Virchows Arch A Pathol Anat Histopathol*. 1988;414(1):61-7.
16. Irle E, Markowitsch HJ. Thiamine deficiency in the cat leads to severe learning deficits and to widespread neuroanatomical damage. *Exp Brain Res*. 1982;48(2):199-208.
17. Fattal-Valevski A, Bloch-Mimouni A, Kivity S, et al. Epilepsy in children with infantile thiamine deficiency. *Neurology*. 2009 Sep 15;73(11): 828-33. doi: 10.1212/WNL.0b013e3181b121f5. Epub 2009 Jul 1.
18. Shrivastava AN, Kowalewski JM, Renner M, et al. Beta-amyloid and ATP-induced diffusional trapping of astrocyte and neuronal metabotropic glutamate type-5 receptors. *Glia*. 2013 Oct;61(10):1673-86. doi: 10.1002/glia. 22548. Epub 2013 Aug 6.
19. Langlais PJ, Zhang SX. Extracellular glutamate is increased in thalamus during thiamine

deficiency-induced lesions and is blocked by MK-801. *J Neurochem*. 1993 Dec;61(6):2175-82.

20. Hamilton A, Zamponi GW, Ferguson SS. Glutamate receptors function as scaffolds for the regulation of beta-amyloid and cellular prion protein signaling complexes. *Mol Brain*. 2015 Mar 24;8:18. doi: 10.1186/s13041-015-0107-0.

21. Cheney DL, Gubler CJ, Jaussi AW. Production of acetylcholine in rat brain following thiamine deprivation and treatment with thiamine antagonists. *J Neurochem*. 1969 Sep; 16(9):1283-91.

22. de Andrade JA, Gayer CR, Nogueira NP, et al. The effect of thiamine deficiency on inflammation, oxidative stress and cellular

migration in an experimental model of sepsis. *J Inflamm (Lond)*. 2014 Apr 24;11:11. doi:

10.1186/1476-9255-11-11. eCollection 2014.

23. Moallem SA, Hosseinzadeh H, Farahi S. A study of acute and chronic anti-nociceptive and anti-inflammatory effects of thiamine in mice. *Iran Biomed J*. 2008 Jul;12(3):173-8.

24. Babaei-Jadidi R, Karachalias N, Kupich C, et al. High-dose thiamine therapy counters dyslipidaemia in streptozotocin-induced diabetic rats. *Diabetologia*. 2004 Dec;47(12):2235-46. Epub 2004 Dec 11.

25. Naveed AK, Qamar T, Ahmad I, et al. Effect of thiamine on lipid profile in diabetic rats. *J Coll Physicians Surg Pak*. 2009 Mar;19(3): 165-8. doi: 03.2009/JCPSP.165168.

26. Al-Attas O, Al-Daghri N, Alokail M, et al. Metabolic Benefits of Six-month Thiamine Supplementation in Patients With and Without Diabetes Mellitus Type 2. *Clin Med Insights Endocrinol Diabetes*. 2014 Jan 23;7:1-6. doi:

10.4137/CMED.S13573. eCollection 2014.

27. Sheline CT. Thiamine supplementation attenuated hepatocellular carcinoma in the Atp7b mouse model of Wilson's disease. *Anticancer Res*. 2011 Oct;31(10):3395-9.

28. Sugimori N, Espinoza JL, Trung LQ, et al. Paraptosis cell death induction by the thiamine analog benfotiamine in leukemia cells. *PLoS One*. 2015 Apr 7;10(4):e0120709. doi: 10.1371/journal.pone.0120709. eCollection 2015.

Поступила 20.03.2017

Декларация о финансовых и других взаимоотношениях

Исследование не имело спонсорской поддержки. 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.