

Торшин И.Ю.<sup>1</sup>, Громова О.А.<sup>1</sup>, Федотова Л.Э.<sup>2</sup>, Громов А.Н.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Лаборатория фармакоинформатики Федерального исследовательского центра «Информатика и управление» РАН, Москва, Россия; <sup>2</sup>ФГБОУ ВО «Ивановская государственная медицинская академия» Минздрава России, Иваново, Россия  
<sup>1</sup>119333, Москва, ул. Вавилова, 40; <sup>2</sup>153000, Иваново, Шереметевский пр., 8

## Сравнительный хемореактомный анализ декскетопрофена, кетопрофена и диклофенака

Основным таргетным белком нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП) является циклооксигеназа 2 (ЦОГ2), тем не менее НПВП существенно различаются по фармакологическим свойствам.

**Цель исследования** – с помощью хемореактомного анализа установить спектр фармакологического действия декскетопрофена, кетопрофена и диклофенака.

**Материал и методы.** В процессе хемоинформационного анализа определяли список наиболее близких к декскетопрофену химических структур. Для каждой молекулы из баз данных извлекали результаты экспериментального измерения биологических свойств этой молекулы и проводили хемореактомный анализ. Сравнительный хемореактомный анализ молекулы декскетопрофена и контрольных молекул (кетопрофен, диклофенак) позволил оценить биологические активности исследуемой молекулы.

**Результаты и обсуждение.** Установлено, что декскетопрофен в отличие от молекул сравнения может накапливаться преимущественно в мышцах, жировой ткани и надпочечниках. Противовоспалительное и анальгетическое действие декскетопрофена может осуществляться посредством модулирования не только метаболизма простагландинов, но и лейкотриенов и энкефалинов, а также ингибирования металлопротеиназ и глутаматных рецепторов. Кроме того, анализ показал существенное различие профилей взаимодействия декскетопрофена, кетопрофена и диклофенака с ферментами цитохрома P450. Декскетопрофен может повышать эффективность антиаритмических и антиадренергических средств, тогда как кетопрофен и диклофенак способны негативно влиять на метаболизм омега-3 полиненасыщенных жирных кислот и витамина D.

**Заключение.** Хемореактомный анализ позволил выявить, помимо основного действия, перспективные вазодилаторные, антиагрегантные, противодиабетические и противоопухолевые эффекты декскетопрофена.

**Ключевые слова:** нестероидные противовоспалительные препараты; декскетопрофен; кетопрофен; диклофенак; системы искусственного интеллекта.

**Контакты:** Ольга Алексеевна Громова; [unesco.gromova@gmail.com](mailto:unesco.gromova@gmail.com)

**Для ссылки:** Торшин ИЮ, Громова ОА, Федотова ЛЭ, Громов АН. Сравнительный хемореактомный анализ декскетопрофена, кетопрофена и диклофенака. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика.* 2018;10(1):47–54.

### Comparative chemoreactome analysis of dexketoprofen, ketoprofen, and diclofenac

Torshin I. Yu.<sup>1</sup>, Gromova O. A.<sup>1</sup>, Fedotova L. E.<sup>2</sup>, Gromov A. N.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Laboratory of Pharmacoinformatics, Federal Research Center «Informatics and Control», Russian Academy of Sciences, Moscow, Russia;

<sup>2</sup>Ivanovo State Medical Academy, Ministry of Health of Russia, Ivanovo, Russia

<sup>1</sup>40, Vavilov St., Moscow 119333; <sup>2</sup>8, Sheremetevsky Pr., Ivanovo 153000

Cyclooxygenase-2 (COX-2) is the main targeted protein of non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAID); nevertheless, the latter substantially differ in pharmacological properties.

**Objective:** to establish the spectrum of pharmacological actions of dexketoprofen, ketoprofen, and diclofenac, by using a chemoreactome analysis.

**Material and methods.** A chemoinformation analysis was used to determine a list of the chemical structures closest to dexketoprofen. For each molecule, the investigators extracted the results of experimental measurements of the rheological properties of this molecule from databases and a chemoreactome analysis was carried out. The comparative chemoreactome analysis of the molecule of dexketoprofen and control molecules (ketoprofen, diclofenac) could assess the biological activity of the studied molecule.

**Results and discussion.** Unlike the molecules of comparison, dexketoprofen was found to be able to accumulate mainly in muscles, adipose tissue, and adrenal glands. The anti-inflammatory and analgesic effect of dexketoprofen can be carried out via modulation not only of the metabolism of prostaglandins, but also that of leukotrienes and encephalins, as well as via inhibition of metalloproteinases and glutamate receptors. In addition, the analysis showed a considerable difference in the interaction profiles of dexketoprofen, ketoprofen, and diclofenac with cytochrome P450 enzymes. Dexketoprofen can enhance the efficacy of anti-arrhythmic and antiadrenergic agents, whereas ketoprofen and diclofenac are able to negatively affect the metabolism of omega-3 polyunsaturated fatty acids and vitamin D.

**Conclusion.** The chemoreactome analysis could identify the promising vasodilatory, antiplatelet, antidiabetic, and antitumor effects of dexketoprofen in addition to its main action.

**Keywords:** nonsteroidal anti-inflammatory drugs; dexketoprofen; ketoprofen; diclofenac; artificial intelligence systems.

**Contact:** Olga Alekseevna Gromova; [unesco.gromova@gmail.com](mailto:unesco.gromova@gmail.com)

**For reference:** Torshin IYu, Gromova OA, Fedotova LE, Gromov AN. Comparative chemoreactome analysis of dexketoprofen, ketoprofen, and diclofenac. *Neurologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, neuropsychiatry, psychosomatics.* 2018;10(1):47–54.

**DOI:** <http://dx.doi.org/10.14412/2074-2711-2018-1-47-54>

Механизм действия нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП) связан с ингибированием фермента циклооксигеназа (ЦОГ) 2 и в меньшей степени ЦОГ1. Ингибируя ЦОГ, НПВП тормозят синтез провоспалительных простагландинов (ПГ) и, следовательно, способствуют уменьшению воспаления и боли. ЦОГ2 — основной, но не единственный таргетный белок НПВП. Поэтому препараты данной группы имеют существенные различия как в фармакологическом действии, так и в побочных реакциях.

Считается, что основными для декскетопрофена (АТХ M01AE17 «Декскетопрофен») являются анальгетический и жаропонижающий эффекты [1]. Кетопрофен весьма близок по структуре к декскетопрофену и, как и декскетопрофен, оказывает анальгетическое, жаропонижающее и противовоспалительное действие. Однако в отличие от декскетопрофена кетопрофен характеризуется выраженной селективностью в отношении ЦОГ1, что считается одной из причин его ulcerогенных свойств [2]. Диклофенак характеризуется мощным противовоспалительным и анальгетическим эффектом, кроме того, у этого препарата предполагается наличие противоопухолевого действия (обусловленного, в частности, повышением экспрессии гена *15-PGDH* [3]). В то же время прием диклофенака ассоциирован с повышением риска головной боли, головокружения, высыпаний на коже (до 10% пациентов). Долговременный прием диклофенака парадоксальным образом увеличивает вероятность возникновения инфаркта миокарда [4]. Как видим, эти три НПВП существенно различаются по спектру фармакологических эффектов.

В современной фармакологии нет общепринятого и унифицированного способа установления упомянутого выше «спектра» фармакологического действия препаратов, который позволял бы объективно сравнивать разные лекарственные средства по комплексному влиянию на организм. Информация о фармакологических эффектах того или иного препарата собирается в отдельных сериях экспериментов, зачастую без адекватного сравнения с другими действующими началами и т. п.

**Цель** настоящей работы — сравнительный хемореактомный анализ свойств декскетопрофена и контрольных молекул (кетопрофен, диклофенак). Исследование проводилось с использованием новейшего направления постгеномной фармакологии — хемореактомного моделирования. В соответствии с постгеномной парадигмой молекула любого лекарственного средства «мимикрирует» под определенные метаболиты (вследствие наличия того или иного сходства в химической структуре) и, связываясь с теми или иными белками протеома, осуществляет соответствующие эффекты (как желательные, так и нежелательные) [5].

Анализ фармакологических «возможностей» декскетопрофена, кетопрофена и диклофенака был проведен на основе хемоинформационного подхода, т. е. сравнения химической структуры этих молекул со структурами миллионов других молекул, молекулярно-фармакологические свойства которых известны. Такой анализ основан на новейших технологиях машинного обучения, разрабатываемых в рамках теории комбинаторного анализа разрешимости и теории метрического анализа признаков описаний [6–9].

**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 — *хемореактомный анализ*, с помощью которого проводится оценка биологических активностей исследуемой молекулы (в частности, моделирование профиля сродства этой молекулярной структуры к различным белкам протеома). В настоящей работе был проведен сравнительный хемореактомный анализ молекулы декскетопрофена и контрольных молекул (рис. 1).

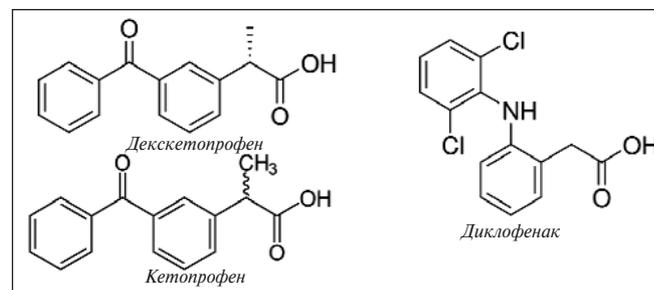


Рис. 1. Химические формулы исследованных молекул

Для хемоинформационного анализа был разработан новый математический метод, основанный на комбинаторной теории разрешимости [9–12]. Комбинаторная теория разрешимости, представляющая собой развитие алгебраического подхода к задачам распознавания, — современный инструмент исследования признаков описаний объектов. Если стоит задача установления молекул, химическая структура которых схожа с заданной, объектами исследования являются хемографы ( $\chi$ -графы). В рамках комбинаторной теории разрешимости  $\chi$ -графы рассматриваются как объекты, а их инварианты (или кортежи инвариантов) — как признаки описания объектов [7–9].

Тестирование проводилось на случайных выборках по 50 000 парно различных структур молекул из базы данных PubChem [10]. В результате вычислений аккуратность отличия одной молекулы от другой составила до 99,4%. С использованием полученного множества  $\chi$  и метрики Хэмминга функция расстояния между хемографами ( $d_\chi$ ) отражала «химическое расстояние» между двумя произвольными молекулами и была использована для поиска молекул, структурно схожих с декскетопрофеном.

Таким образом, на первом этапе хемоинформационного анализа с учетом расстояния  $d_\chi$  устанавливается список наиболее близких к декскетопрофену химических структур. На втором этапе для каждой молекулы из баз данных извлекаются результаты экспериментального измерения биологических свойств этой молекулы и проводится хемореактомный анализ.

В процессе хемореактомного анализа из баз данных выбираются все схожие молекулы, для которых это свойство было измерено, и строится эмпирическая функция распределения значений биологической константы ( $IC_{50}$ ,  $EC_{50}$  и др.). Представленные в табл. 1–3 оценки значений

Таблица 1. Соединения, полученные в результате хемоинформационного поиска, структурно схожие с декскетопрофеном

D <sub>x</sub>	Соединение	Комментарий
0.00	Кумариновая кислота	Содержится в гранате, относится к гидроксикоричным кислотам
0.00	4-гидроксифенил-2-пропеналь	Компонент альпийской галанги ( <i>Cucurbita maxima</i> )
0.00	Авеналумовая кислота	Компонент овса ( <i>Avena sativa</i> )
0.00	Кортикродин	Компонент паприки ( <i>Capsicum annum</i> )
0.00	4-гидроксиалкон	Компонент корней лакрицы ( <i>Glycyrrhiza glabra</i> )
0.00	4-ОН-2-дифенилкарбоновая кислота	Компонент белого клевера ( <i>Trifolium repens</i> )
0.00	2-гидроксифенил-2-пропеналь	Компонент коры китайской корицы ( <i>Cinnamomum cassia</i> )
0.00	Цис-р-кумариновая кислота	Компонент кориандра ( <i>Coriandrum sativum</i> )
0.00	2-гидроксикоричная кислота	Компонент помидоров, моркови, чеснока; антиоксидант с противоопухолевыми свойствами
0.00	Бензойная кислота	Компонент большинства съедобных ягод (в количестве ~0,05%), в том числе клюквы (300–1300 мг/кг); противогрибковые свойства
0.14	4-гидроксibenзоат-4-О-сульфат	Противоопухолевая активность посредством ингибирования гистондеацетилазы, активации PPAR
0.14	Иренолон	Компонент банана райского ( <i>Musa paradisiaca</i> )
0.14	2,4-дигидроксиалкон	Компонент плода личи ( <i>Litchi chinensis</i> )
0.14	2',4'(ОН) <sub>2</sub> -2-бифенилкарбоновая кислота	Компонент белого клевера ( <i>Trifolium repens</i> )
0.14	Гидроксианигоруфон	Компонент банана ( <i>Musa acuminata</i> )
0.14	2-гидроксibenзальдегид	Компонент гречневой крупы, корицы ( <i>Cinnamomum versum</i> )
0.14	3,3'- бис-юглон	Компонент грецкого ореха ( <i>Juglans regia</i> )
0.14	Кассиастеароптен	Компонент китайской корицы ( <i>Cinnamomum cassia</i> )
0.14	3', 4'-дигидроксиалкон	Антиоксидант
0.14	4-гидроксианигоруфон	Компонент банана ( <i>Musa acuminata</i> )
0.14	Кофейная кислота	Полифенол кофе
0.14	Протокатехиновая кислота	Кардиопротектор, противоопухолевый агент
0.14	Р-анисовая кислота	Ингибитор окисления дофамина
0.25	Салициловая кислота	Противовоспалительное, противоопухолевое, антисептическое, фунгицидное действие
0.25	Гентисовая кислота	Противовоспалительные, противоревматические, антиоксидантные свойства
0.33	1-нафтальдегид	Фунгицидные свойства
0.33	Атропальдегид	Противоэпилептические свойства
0.33	Мусанолон Е	Компонент банана ( <i>Musa acuminata</i> )
0.33	Ванилин	Ароматизатор
0.33	Кверцетин	Противовоспалительное, антигистаминное, антиоксидантное действие
0.40	Ликохалкон В	Компонент корней лакрицы ( <i>Glycyrrhiza glabra</i> )
0.40	Генистеин	Изофлавоноид сои, слабый эстрогенный эффект, активатор PPAR
0.40	Апигенин	Флавоноид, противовоспалительное, противоопухолевое действие

$d_x$	Соединение	Комментарий
0.43	Ресвератрол	Противоопухолевое, противовирусное, фитоэстрогенное, нейропротекторное, противовоспалительное действие

**Примечание.** Соединения упорядочены в соответствии со значением  $d_x$  («химическое расстояние» от молекулы декскетопрофена). Более низкие значения  $d_x$  соответствуют большей структурной близости молекулы вещества к декскетопрофену. PPAR – peroxisome proliferator-activated receptors.

различных констант были получены как математическое ожидание и дисперсия соответствующей эмпирической функции распределения, которая использовалась после соответствующей фильтрации посредством  $i$ -спектров с образованием непрерывной дифференцируемой функции и анализа модальности (числа пиков).

**Результаты.** С помощью хемоинформационного анализа было проведено сравнение химической структуры декскетопрофена с молекулами в базе данных метаболома человека и с молекулами в базах данных лекарственных средств. В качестве модели метаболома человека использовано 114 000 соединений, зарегистрированных в базах данных метаболома человека HMDB (Human Metabolome Database) [11]. Большинство соединений в этой модели метаболома были действительно найдены в плазме крови человека и включают не только эндогенные метаболиты, но и компоненты пищи, лекарственные средства и продукты их биотрансформаций. В табл. 1 представлены наиболее интересные результаты анализа сходства декскетопрофена с известными молекулами, найденными в составе метаболома.

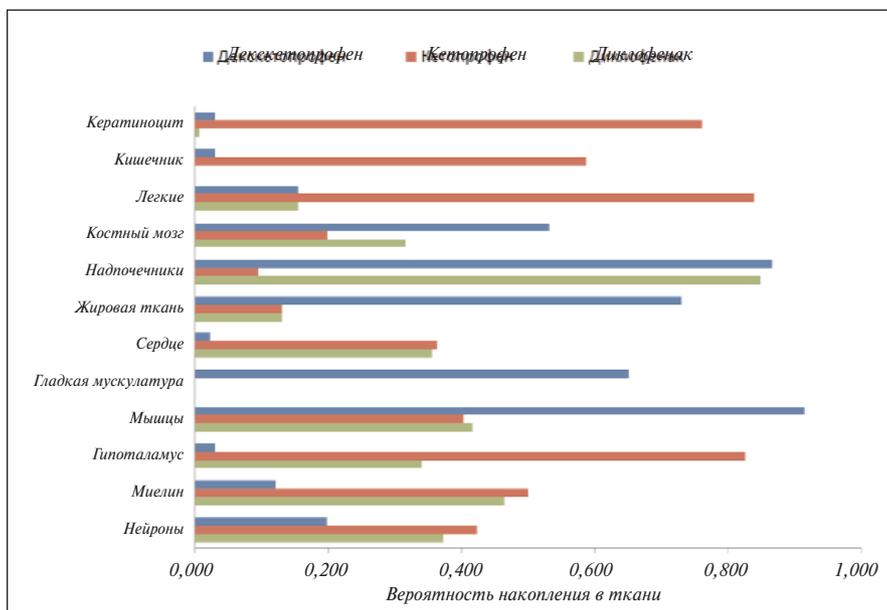
Основная часть перечисленных в табл. 1 соединений представляет собой компоненты растительных экстрактов, в том числе полифенольные антиоксиданты (такие как гидроксикоричные кислоты), входящие в состав граната, галанги, овса, паприки, лакрицы, клевера, корицы, кориандра, банана, кофе и др. У каждой из молекул, наиболее близких по химической структуре к декскетопрофену, проанализированы биологические функции. Для этого из баз данных HMDB и PubChem были извлечены ссылки на оригинальные исследования, в которых описаны свойства молекул. Затем был проведен частотный анализ ключевых слов в этих текстовых описаниях молекул и установлены «расстояния» от декскетопрофена до молекул, соответствующих ключевым словам (рис. 2). Частотный анализ показал, что наиболее близкими к декскетопрофену терминологическими описаниями являлись «кумаровая кислота», «гидроксикоричные кислоты», «корица» и «лакрица».

### Распределение исследуемых НПВП в тканях организма

Хемореактомный анализ позволил оценить вероятности накопления анализируемых молекул в различных тканях, т. е. их биораспределение. Полученные оценки вероят-



**Рис. 2.** Ключевые слова в текстовых описаниях молекул, структурно схожих с декскетопрофеном. Расстояние точек от центра диаграммы 0,00 отражает среднее «химическое расстояние» ( $d_x$ ) между молекулами, описываемыми соответствующей группой терминов, и декскетопрофеном



**Рис. 3.** Оценки вероятностей накопления декскетопрофена и молекул сравнения в различных тканях

ностей накопления сравниваемых молекул в различных тканях (рис. 3) показывают, что декскетопрофен может накапливаться в большей степени в мышечной ткани (в том числе в гладкой мускулатуре), жировой ткани и надпочечниках. Кетопрофен может определяться преимущественно в нервной ткани, гипоталамусе, легких и клетках кожи (кератиноциты). Не выявлено преимущественного накопления дик-

лофенака в какой-либо ткани (за исключением надпочечников, вероятность накопления – 0,85).

### Специфические виды активности

С помощью хемореактивного анализа определены молекулярные механизмы, которые указывают не только на противовоспалительные, но и на перспективные вазодилаторные, антиагрегантные, противодиабетические (гипогликемические) и противоопухолевые эффекты декскетопрофена (табл. 2, 3). В частности, по данным хемореактивного анализа, противовоспалительное действие декскетопрофена может осуществляться как посредством модуляции метаболизма ПГ, так и с помощью других молекулярных механизмов (модуляция метаболизма лейкотриенов, ингибирование матриксных металлопротеиназ, ММП; см. табл. 2).

Действительно, все три молекулы НПВП ингибируют ЦОГ1 и ЦОГ2, снижая тем самым уровни провоспалительных ПГ (см. табл. 2). Однако только для декскетопрофена показана возможность конкурентного ингибирования D<sub>2</sub>-рецептора ПГ (IC<sub>50</sub>=1235±913 нМ), который непосредственно опосредует эффекты провоспалительного ПГD<sub>2</sub>.

И лишь для декскетопрофена было характерно ингибирование метаболизма провоспалительных лейкотриенов посредством угнетения активности 5-липоксигеназы (IC<sub>50</sub>=1324±633 нМ), лейкотриенового рецептора В4 (IC<sub>50</sub>=454±368 нМ, снижение активности на 98% при концентрации 10 мкМ) и лейкотриен-D<sub>4</sub>-вызыванной бронхоконстрикции у анестезированных морских свинок после введения 10 мг/кг (на 87%).

Среди исследованных НПВП ингибирование ММП прогнозировалось только для декскетопрофена, который потенциально сдерживает выработку ММП3 (IC<sub>50</sub>=513±418 нМ), ММП8 (IC<sub>50</sub>=294±283 нМ) и ММП13 (IC<sub>50</sub>=165±145 нМ). Избыточная активность ММП соответствует ускоренной деградации соединительной ткани при воспалении.

Изучение моделирования экспериментальных эффектов исследуемых молекул показало, что в концентрации 10 мкМ декскетопрофен может ингибировать избыточный уровень паратгормона (стимулированную резорбцию кости) на 100±32%, а диклофенак – не более чем на 35±32% (см. табл. 2).

*Анальгетический эффект* НПВП обусловлен прежде всего влиянием на метаболизм ПГ и лейкотриенов (в том числе участвующих в процессах ноцицепции). Хемореактивный анализ указал на альтернативные механизмы анальгетического действия молекулы декскетопрофена, в частности на возможное участие в ингибировании метаболического рецептора глутамата 5-го типа (IC<sub>50</sub>=2357±1741 нМ).

Дополнительно, декскетопрофен способен активировать рецепторы ГАМК<sup>A</sup> (α<sub>3</sub>, β<sub>3</sub>, γ<sub>2</sub>). По данным анализа, потенциальный ГАМКергический эффект у декскетопрофена был существенно выше (81±34%), чем у молекул сравнения (кетопрофен – 38±34%, диклофенак – 60±34%).

Декскетопрофен может ингибировать дипептидиламинопептидазу мозга (IC<sub>50</sub>=25±23 нМ) и нейтральную эндонептидазу (IC<sub>50</sub>=217±139 нМ) – ферменты, которые деградируют *Leu-энкефалин*, проявляющий обезболивающие свойства. Соответственно, при ингибировании этих ферментов

*уровень эндогенного Leu-энкефалина будет повышаться*. У молекул сравнения такой активности не выявлено.

Хемореактивное моделирование экспериментальных свойств исследуемых молекул подтвердило выраженный *анальгетический эффект декскетопрофена*. В модели фенилхинон-вызванной боли этот эффект декскетопрофена может наблюдаться при его концентрации 83±46 мг/кг (для молекул сравнения дозы были гораздо выше – 250 мг/кг и более). В тесте на отдергивание хвоста в ответ на болевое воздействие декскетопрофен уменьшал боль на 68% (молекулы сравнения – на 20% и менее).

Модуляция метаболизма ПГ не только снижает воспаление и влияет на процессы восприятия боли, но и способствует *расширению сосудов и снижению агрегации тромбоцитов*. Сосудорасширяющая активность декскетопрофена потенциально ассоциирована с ингибированием рецептора ангиотензина II (IC<sub>50</sub>=213±147 нМ), ангиотензинпревращающего фермента (IC<sub>50</sub>=334±149 нМ) и ренина (IC<sub>50</sub>=293±259 нМ). Потенциальные антиагрегантные эффекты декскетопрофена обусловлены угнетением синтеза тромбоксан-A<sub>2</sub>-синтазы (IC<sub>50</sub>=453±257 нМ, на 72±49%) и тромбина (константа ингибирования, Ki=1157±735 нМ).

При хемореактивном анализе установлена возможность существования *антидиабетических (гипогликемических) эффектов* декскетопрофена, обусловленных увеличением активности секреции инсулина (на 63±51%) и активацией рецептора инсулина (на 24±24%). Антигипергликемическая активность подтверждается моделированием эффекта молекулы декскетопрофена в стрептозотоциновой модели (снижение уровня глюкозы в крови на 17±10% при приеме препарата в дозе 100 мг/кг) и потенциальным снижением содержания триглицеридов в сыворотке крови.

В табл. 3 представлены хемореактивные оценки *противоопухолевых эффектов* декскетопрофена и молекул сравнения. Потенциальная противоопухолевая активность молекулы *in vitro* включает торможение роста эстроген-зависимых клеток рака толстой кишки (GI<sub>50</sub>=408±187 нМ), ингибирование эстроген-зависимой пролиферации культуры клеток рака молочной железы (на 27±23,7%). Данные эффекты могут быть обусловлены слабым антиэстрогенным действием декскетопрофена: вытеснением эстрадиола из β-рецептора эстрогенов (Ki=1096±782 нМ).

### Воздействие на протеом (хемопротеомный анализ)

Хемореактивное моделирование позволило оценить вероятность активации и ингибирования более чем 220 белков протеома человека. Результаты хемопротеомного анализа совпадают с приведенными выше данными хемореактивного анализа и дают дополнительную информацию о различиях между декскетопрофеном и молекулами сравнения.

Хемопротеомный анализ подтвердил следующие эффекты декскетопрофена:

- связывание с рецептором глюкагона (IC<sub>50</sub>=735±553 нМ) и высокую вероятность (0,87) активации глюкагонового рецептора GCGR;

- ингибирование ММП3 (вероятность – 0,57), 5-липоксигеназы (0,96) и цистеинового лейкотриенового рецептора 1 (0,60), а также такой специфический механизм про-

<sup>1</sup>Гамма-аминомасляная кислота.

Таблица 2. Противовоспалительные эффекты декскетопрофена и молекул сравнения (по результатам хемотректомоного анализа)

Константа	Ошибка	Единицы	Активность	ДКТП	КТП	ДКФ
<b>Модуляция метаболизма ПГ</b>						
IC <sub>50</sub>	245	нМ	Ингибирование синтеза ПГЕ2 при стимуляции клеток арахидоновой кислотой	121	56	53
IC <sub>50</sub>	42,5	%	Ингибирование отека, индуцированного арахидоновой кислотой	22	НЭ	НЭ
IC <sub>50</sub>	165	нМ	Ингибирование ЦОГ2	218	101	97
IC <sub>50</sub>	47,5	%	Ингибирование ЦОГ2 (10 мкМ)	59	24	56
IC <sub>50</sub>	372	нМ	Ингибирование ЦОГ1 в клетках U-937	143	118	138
IC <sub>50</sub>	28	%	Ингибирование ЦОГ1 (10 мкМ)	36	11	17
IC <sub>50</sub>	913	нМ	Конкурентное ингибирование D2-рецептора ПГ	1235	НЭ	НЭ
<b>Модуляция метаболизма лейкотриенов</b>						
IC <sub>50</sub>	633	нМ	Ингибирование 5-липосигеназы в клетках линии (гранулоциты крыс) RBL-1	1324	НЭ	НЭ
IC <sub>50</sub>	368	нМ	Ингибирование рецептора лейкотриена D4	454	НЭ	НЭ
IC <sub>50</sub>	59	%	Ингибирование рецептора лейкотриена D4 (10 мкМ)	98	НЭ	НЭ
—	63,4	%	Ингибирование лейкотриен-D4-вызванной бронхоконстрикции у анестезированных морских свинок после в/в введения 10 мг/кг	87	НЭ	НЭ
<b>Ингибирование ММП</b>						
IC <sub>50</sub>	418	нМ	Ингибирование ММП3	513	НЭ	НЭ
IC <sub>50</sub>	283	нМ	Ингибирование ММП8	294	НЭ	НЭ
IC <sub>50</sub>	145	нМ	Ингибирование ММП13	165	НЭ	НЭ
<b>Моделирование экспериментальных эффектов</b>						
—	25	%	Подавление синтеза ФНОα в цельной крови человека (10 мкМ)	41	21	15
IC <sub>50</sub>	801	нМ	Ингибирование синтеза ФНОα при воздействии бактериальных липополисахаридов	819	2953	1280
IC <sub>50</sub>	46,2	%	Противовоспалительная активность у крыс линии «Вистар» как ингибирование вызванного каррагенаном отека лапы при использовании за 1 ч до введения каррагинана	58	25,8	38,17
—	22	%	Антиоксидантная активность эритроцитов крыс Sprague-Dawley, оцененная как гемолиз, индуцированный пероксильным радикалом	21	8	9,3
IC <sub>50</sub>	37	мкг/мл	Ингибирование секреции ИЛ6 в клетках линии MC3T3 (предшественники остеобластов)	39	НЭ	НЭ
—	32	%	Ингибирование паратгормон-стимулированной резорбции кости в концентрации 10 мкМ	100	НЭ	35

**Примечание.** Здесь и в табл. 3: константа — параметр биологической активности, обозначенный в соответствии с международной номенклатурой; ошибка — погрешность значения параметра; НЭ — нет эффекта. ДКТП — декскетопрофен; КТП — кетопрофен; ДКФ — диклофенак; ФНОα — фактор некроза опухоли α; ИЛ — интерлейкин; в/в введение — внутривенное введение.

тивовоспалительного действия, как ингибирование противовоспалительного хемокина «С-х-с мотив 13» (CXCL13).

— ингибирование рецептора эстрогена ESR1 (вероятность — 0,92), возможность ингибирования фермента эстрадиол-17β-дегидрогеназы 1 (ген *HSD17B1*), осуществляющего биосинтез эстрадиола;

— отсутствие (в отличие от молекул сравнения) ингибирования рецептора нейротрофических факторов BDNF/NT-3 (ген *NTRK2*) и аденилатциклазы (ADCY6 и ADCY7). Соответственно, при использовании декскетопро-

фена можно ожидать меньше побочных эффектов со стороны нервной системы, в частности снижения когнитивных способностей и памяти;

— существенно разные профили взаимодействия декскетопрофена, кетопрофена, диклофенака с различными ферментами цитохрома P450, которые метаболизируют поступающие в организм вещества (рис. 4).

Декскетопрофен может снижать активность только четырех ферментов цитохрома: CYP17A1, CYP3A5, CYP4B1 (метаболизм глюкокортикоидов, ГК) и CYP2D6 (метаболизм

Таблица 3. Противопухолые эффекты декскетопрофена и молекул сравнения (по результатам хемореактомного анализа)

Константа	Ошибка	Единицы	Активность	ДКТП	КТП	ДКФ
GI <sub>50</sub>	187	нМ	Противопухолые активность <i>in vitro</i> , линия клеток рака толстой кишки НСТ116	408	3757	НЭ
–	23,7	%	Ингибирование пролиферации культуры клеток MCF-7 (рак молочной железы), вызванной 0,1 нМ эстрадиола	27	13,6	12,9
–	56,9	%	Торможение эстрадиол-индуцированной пролиферации клеток	90	НЭ	НЭ
Ki	782	нМ	Вытеснение эстрадиола из β-рецептора эстрогенов	1096	НЭ	НЭ
–	51	%	Связывание с β-рецептором эстрогенов человека	54	12,83	11,07

антиаритмиков, антагонистов адренорецепторов, антидепрессантов) и тем самым замедлять метаболизм соответствующих лекарств, усиливая их действие.

В то же время кетопрофен и диклофенак воздействуют на гораздо более широкий диапазон цитохрома P450, в том числе на CYP19A1 (синтез эстрогенов), CYP2A13 (метаболизм кумарина), CYP2B6 (метаболизм глюкокортикоидов и жирных кислот), CYP2C8 и CYP2J2 (синтез эйкозаноидов и докозаноидов из омега-3 полиненасыщенных жирных кислот, ПНЖК или арахидоновой кислоты, метаболизм таксола), CYP2R1, CYP39A1 (метаболизм витамина D), CYP3A43 (тестостерон, гидроксилаза). Соответственно, эти молекулы будут негативно влиять на метаболизм омега-3 ПНЖК и витамина D.

**Обсуждение.** Результаты анализа сходства декскетопрофена с известными молекулами, найденными в составе метаболома (см. табл. 1), показывают, что схожие с декскетопрофеном молекулы характеризуются антиоксидантными, противовоспалительными, антибактериальными, фунгицидными, противопухолыми, фитострогенными и другими свойствами. Интересно отметить близость между молекулой декскетопрофена и изофлавоном сои генистеином ( $d_x=0,40$ ), который проявляет слабый эстрогенный эффект, а также является кардиопротектором [12]. Также отмечено сходство структуры и свойств декскетопрофена и ресвератрола ( $d_x=0,43$ ), оказывающего противоопухоле-

вое, противовирусное, нейропротективное, противовоспалительное действие.

Показана возможность конкурентного ингибирования декскетопрофеном D<sub>2</sub>-рецептора ПГ (IC<sub>50</sub>=1235±913 нМ), который непосредственно опосредует эффекты провоспалительного ПГD<sub>2</sub>. Как известно, ПГD<sub>2</sub> обнаруживается преимущественно в тучных клетках и мозге [13], являясь основным медиатором вазомоторной гиперемической реакции верхней части тела в ответ на прием никотиновой кислоты (ниацин). Избыточная активация D<sub>2</sub>-рецепторов характерна для бронхиальной астмы и стимулирует развитие алопеции [14]. Отметим, что D<sub>2</sub>-рецептор ПГ является важным таргетным белком при разработке лекарств для лечения алопеции. Известно также, что некоторые НПВП, наоборот, могут стимулировать развитие алопеции [15].

Хемореактомное моделирование экспериментальных эффектов декскетопрофена (см. табл. 2) показало, что он может одновременно способствовать снижению и острого, и хронического воспаления. СРБ как один из белков острой фазы секретируется под воздействием продуцируемого макрофагами ИЛ6, который затем стимулирует синтез СРБ и фибриногена печени [16]. По данным хемореактомного анализа, декскетопрофен (но не молекулы сравнения) может ингибировать секрецию ИЛ6 в остеобластах линии МС3Т3 (IC<sub>50</sub>=39±37 мкг/мл), что вызывает снижение уровня СРБ в плазме крови. Кроме того, анализ показал воз-

можность подавления декскетопрофеном синтеза ФНОα в цельной крови человека (на 41±25% при концентрации 10 мкМ). Как известно, ФНОα является маркером хронического воспаления и наряду с ММП, ИЛ6 и СРБ – маркером разрушения хряща.

Хемореактомный анализ подтвердил также альтернативные механизмы анальгетического действия молекулы декскетопрофена (ингибирование метаболитного рецептора глутамата 5-го типа, IC<sub>50</sub>=2357±1741 нМ, ГАМКергический эффект – 81±34%). Снижение глутаматной нейротрансмиссии и активация ГАМКергической нейротрансмиссии способствуют уменьшению болевых ощущений [17].

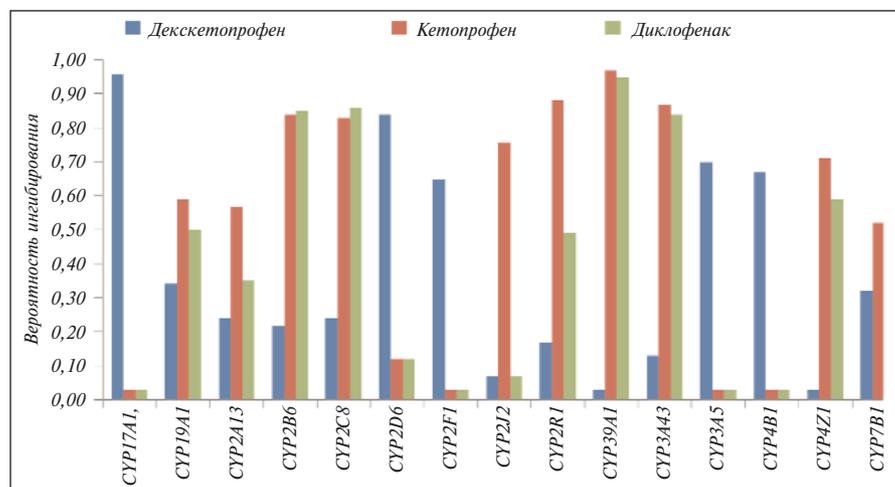


Рис. 4. Влияние декскетопрофена и молекул сравнения на активность цитохрома P450 (по данным хемореактомного анализа)

**Заключение.** Хотя основным таргетным белком НПВП является ЦОГ2, препараты этой группы существенно различаются по спектру действия на другие таргетные белки. Хемореактомный анализ декскетопрофена (Фламадекс®, раствор для внутривенного и внутримышечного введения)<sup>1</sup>, кетопрофена, диклофенака показал существенные различия в компарментализации и метаболизме рассматриваемых молекул. Декскетопрофен может накапливаться преимущественно в мышечной, жировой ткани и надпочечниках.

Противовоспалительное действие декскетопрофена может осуществляться посредством модулирования метаболизма ПГ и лейкотриенов, а также ингибирования ММП.

Хемореактомный анализ выявил перспективные противоболевые, сосудорасширяющие, антиагрегантные, противодиабетические и противоопухолевые эффекты декскетопрофена, его положительное воздействие на активность волосяных фолликулов.

Модуляция метаболизма ПГ не только снижает воспаление, но и способствует расширению сосудов за счет ингибирования ангиотензинпревращающего фермента ( $IC_{50}=334\pm 149$  нМ), рецептора 1 ангиотензина II ( $IC_{50}=213\pm 147$  нМ) и ренина ( $IC_{50}=293\pm 259$  нМ). Антиагрегантные эффекты декскетопрофена могут быть обусловлены ингиби-

рованием тромбосан-А2-синтазы ( $IC_{50}=453\pm 257$  нМ, на  $72\pm 49\%$ ).

С помощью хемореактомного анализа установлена возможность существования у декскетопрофена гипогликемических (обусловленных активацией рецептора инсулина) и противоопухолевых (торможение роста эстроген-зависимых клеток посредством ингибирования рецепторов эстрогенов) эффектов.

Показано также, что декскетопрофен в отличие от молекул сравнения не ингибирует рецептор нейротрофических факторов BDNF/NT-3 (ген *NTFR2*) и аденилатциклазы (ADCY6 и ADCY7), а, следовательно, не оказывает негативного влияния на когнитивную сферу и память. Повышенное накопление в нейронах кетопрофена и диклофенака будет усугублять блокаду нейротрофических факторов, стимулируя нейротоксичность. Кроме того, выявлены существенные различия в профилях взаимодействия декскетопрофена и молекул сравнения с различными видами ферментов цитохрома P450, которые метаболизируют поступающие в организм вещества. И если декскетопрофен может снижать активность всего четырех ферментов цитохрома (CYP17A1, CYP3A5, CYP4B1, CYP2D6), то молекулы сравнения — восемь ферментов цитохрома, что может негативно влиять на метаболизм омега-3 ПНЖК и витамина D.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Халикова ЕЮ. Декскетопрофена трометамол в амбулаторном обезболивании. *Consilium Medicum. Хирургия.* 2011;(1):5-10. [Khalikova EYu. Dextketoprofen trometamol in outpatient anesthesia. *Consilium Medicum. Khirurgiya.* 2011;(1):5-10. (In Russ.)].
2. Moore RA, Barden J. Systematic review of dextketoprofen in acute and chronic pain. *BMC Clin Pharmacol.* 2008 Oct 31;8:11. doi: 10.1186/1472-6904-8-11.
3. Wakimoto N, Wolf I, Yin D, et al. Nonsteroidal Anti-inflammatory Drugs Suppress Glioma via 15-Hydroxyprostaglandin Dehydrogenase. *Cancer Res.* 2008 Sep 1;68(17):6978-86. doi: 10.1158/0008-5472.CAN-07-5675.
4. Graham DJ. COX-2 inhibitors, other NSAIDs, and cardiovascular risk: the seduction of common sense. *JAMA.* 2006 Oct 4;296(13):1653-6. Epub 2006 Sep 12.
5. Torshin IYu. Bioinformatics in the post-genomic era: physiology and medicine. New York: NovaBiomedicalBooks; 2007.
6. 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.)].
7. Рудаков КВ, Торшин ИЮ. Об отборе информативных значений признаков на базе критериев разрешимости в задаче распознавания вторичной структуры белка. ДАН. 2011;(1):1-5. [Rudakov KV, Torshin IYu. About selection of informative values of signs on the basis of solvability criteria in the problem of recognition of secondary structure of protein. *DAN.* 2011;(1):1-5. (In Russ.)].
8. Журавлев ЮИ. Об алгебраическом подходе к решению задач распознавания или классификации. Проблемы кибернетики. 1978;(3):5-68. [Zhuravlev YuI. On an algebraic approach to solving recognition or classification problems. *Problemy kibernetiki.* 1978;(3):5-68. (In Russ.)].
9. Торшин ИЮ, Громова ОА. Экспертный анализ данных в молекулярной фармакологии. Москва: МЦНМО; 2012. 768 с. [Torshin IYu, Gromova OA. *Ekspertyni analiz dannykh v molekulyarnoi farmakologii* [Expert data analysis in molecular pharmacology]. Moscow: MTsNMO; 2012. 768 p.]
10. Cheng T, Pan Y, Hao M, Wang Y, Bryant SH. PubChem applications in drug discovery: a bibliometric analysis. *Drug Discov Today.* 2014 Nov;19(11):1751-1756.
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. Si H, Liu D. Phytochemical genistein in the regulation of vascular function: new insights. *Curr Med Chem.* 2007;14(24):2581-9.
13. Onaka Y, Shintani N, Nakazawa T, et al. Prostaglandin D2 signaling mediated by the CRTH2 receptor is involved in MK-801-induced cognitive dysfunction. *Behav Brain Res.* 2016 Nov 1;314:77-86. doi: 10.1016/j.bbr.2016.07.050. Epub 2016 Jul 29.
14. Joo HW, Kang YR, Kwack MH, Sung YK. 15-deoxy prostaglandin J2, the nonenzymatic metabolite of prostaglandin D2, induces apoptosis in keratinocytes of human hair follicles: a possible explanation for prostaglandin D2-mediated inhibition of hair growth. *Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol.* 2016 Jul;389(7):809-13. doi: 10.1007/s00210-016-1257-z. Epub 2016 May 17.
15. Meyer HC. Alopecia associated with ibuprofen. *JAMA.* 1979 Jul 13;242(2):142.
16. Tang Y, Fung E, Xu A, Lan HY. C-reactive protein and ageing. *Clin Exp Pharmacol Physiol.* 2017 Dec;44 Suppl 1:9-14. doi: 10.1111/1440-1681.12758. Epub 2017 Aug 24.
17. Benson C, Mifflin K, Kerr B, et al. Biogenic Amines and the Amino Acids GABA and Glutamate: Relationships with Pain and Depression. *Mod Trends Pharmacopsychiatry.* 2015;30:67-79. doi: 10.1159/000435933. Epub 2015 Sep 18.

<sup>1</sup> ЗАО «ФармФирма «Сотекс».

Поступила 10.01.2018

### Декларация о финансовых и других взаимоотношениях

Исследование поддержано 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.