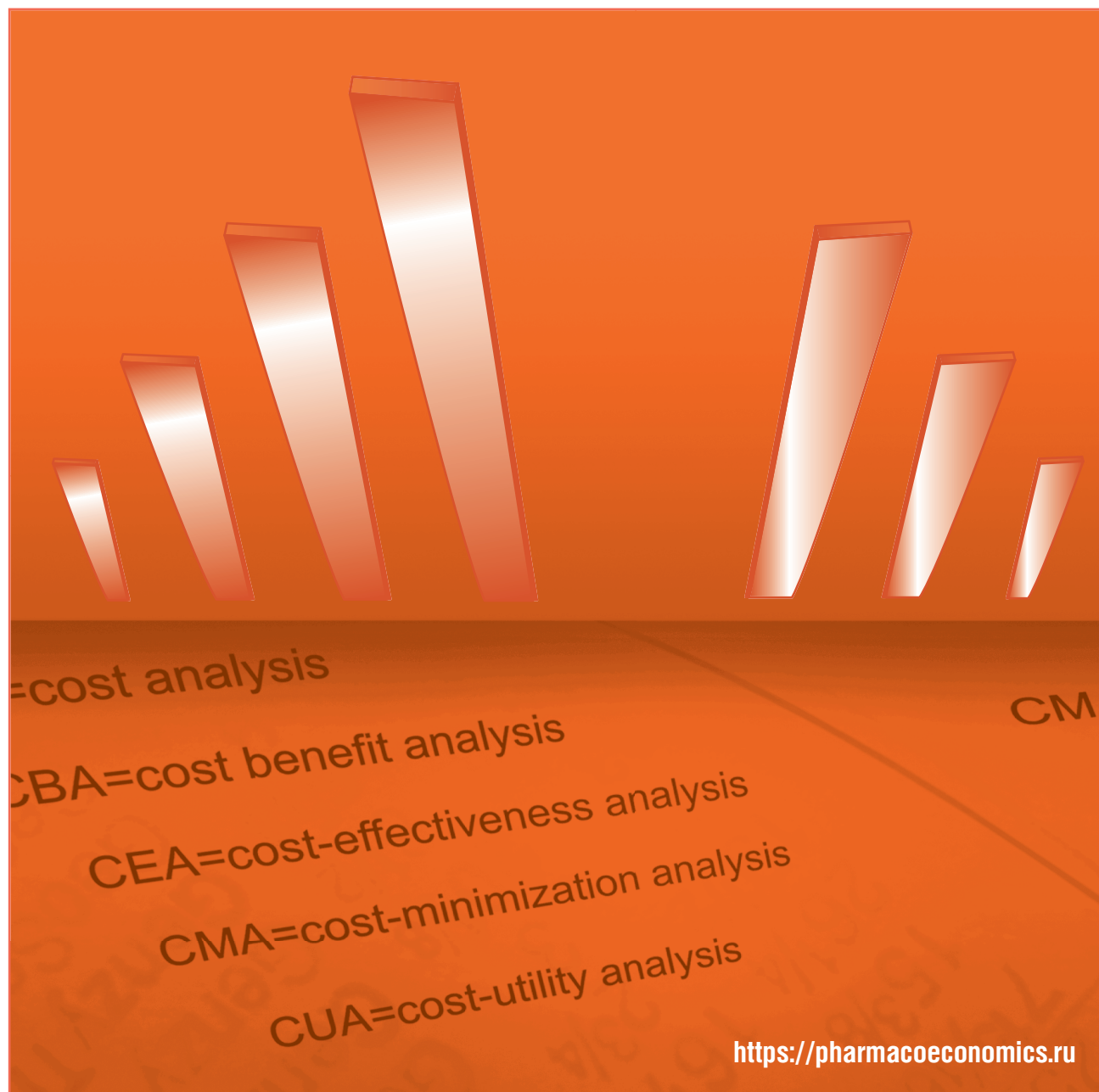


Фармакоэкономика

Современная фармакоэкономика и фармакоэпидемиология

ISSN 2070-4909 (print)
ISSN 2070-4933 (online)



FARMAKOEKONOMIKA
Modern Pharmacoeconomics and Pharmacoepidemiology

2024 Vol. 17 No. 3

№3

Том 17

2024

Данная интернет-версия статьи была скачана с сайта <https://www.pharmacoeconomics.ru>. Не предназначено для использования в коммерческих целях.
Информацию о репринтах можно получить в редакции. Тел.: +7 (495) 649-54-95; эл. почта: info@irbis-1.ru.



<https://doi.org/10.17749/2070-4909/farmakoeconomika.2024.265>

ISSN 2070-4909 (print)

ISSN 2070-4933 (online)

Дифференциальный хемопротеомный анализ молекулы-кандидата RRS-1 и молекул нескольких нестероидных противовоспалительных препаратов

П.А. Галенко-Ярошевский¹, И.Ю. Торшин²,
А.Н. Громов², О.А. Громова², К.Ф. Суздальев³, Р.А. Мурашко¹,
А.В. Зеленская¹, А.В. Задорожний⁴, Т.Р. Глечян¹,
Г.В. Симавонян¹, Э.М.И. Мухаммад¹

¹ Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ул. Митрофана Седина, д. 4, Краснодар 350063, Россия)

² Федеральный исследовательский центр «Информатика и управление» Российской академии наук (ул. Вавилова, д. 44, корп. 2, Москва 119333, Россия)

³ Федеральное государственное образовательное учреждение высшего профессионального образования «Южный федеральный университет» (ул. Зорге, д. 7, Ростов-на-Дону 344090, Россия)

⁴ Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Ростовский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (пер. Нахичеванский, д. 29, Ростов-на-Дону 344022, Россия)

Для контактов: Ольга Алексеевна Громова, e-mail: unesco.gromova@gmail.com

РЕЗЮМЕ

Актуальность. Для планирования эффективной и безопасной фармакотерапии воспаления и боли важно оценивать механизмы и спектр действия нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП), включая воздействие на протеом человека.

Цель: выявить и оценить наиболее существенные отличия молекулы-кандидата RRS-1 (N-[(Z)-2-(1-метил-1H-индол-3-ил)-1-[(пропиламино)карбонил]винил]бензамида) от других НПВП посредством дифференциального хемореактомного анализа.

Материал и методы. Хемопротеомное моделирование фармакологических эффектов молекулы RRS-1 и ряда известных НПВП (диклофенак, нимесулид, кеторолак) на протеом человека проводилось на основе алгоритмов числового прогнозирования над пространством разнородных признаков описаний, развиваемых в топологическом подходе к распознаванию научной школы Ю.И. Журавлёва и К.В. Рудакова.

Результаты. Достоверные отличия в эффектах исследованных молекул были найдены для 1232 белков протеома человека. Выявлены особенности оценок взаимодействий исследованных молекул с 47 таргетными белками, которые наибольшим образом отличают эффекты молекулы RRS-1 от всех остальных. Соединение RRS-1 может активировать аденозиновые и дофаминовые рецепторы, каннабиноидный рецептор 2 и ГАМК_A-рецептор в большей степени, чем другие молекулы (активация этих рецепторов соответствует противовоспалительному, антиноцицептивному и нейропротекторному эффектам). RRS-1 может предпочтительно ингибировать ряд провоспалительных белков, рецептор брадикинина 1, метаболитный глутаматный рецептор 5, матриксные металлопротеиназы 8, 9, 12 и фактор свертывания крови X. Дополнительно показано преимущественное ингибирование молекулой RRS-1 ряда киназ, таргетируемых в противоопухолевой и противовоспалительной терапии. RRS-1 меньше, чем другие исследованные молекулы, взаимодействовал с рецепторами витамина D3, гормона щитовидной железы, ацетилхолина, каннабиноидов и опиоидов, орексина, различных метаболических ферментов, что важно с точки зрения безопасности применения препаратов на основе данной молекулы. Вещество RRS-1 отличалось умеренным профилем авитаминозного действия: суммарный балл потери витаминов и минералов (7,4±3,7) был существенно меньше, чем в случае диклофенака (11,7±4,5), и фактически был на одном уровне с нимесулидом (6,9±3,7) и кеторолаком (6,7±3,6).

Заключение. Хемореактомное и хемопротеомное профилирование молекулы-кандидата RRS-1 позволило получить доэкспериментальные оценки эффективности и безопасности через моделирование взаимодействий с протеомом человека.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА

Воспаление, рациональный дизайн лекарств, нестероидные противовоспалительные препараты, НПВП, RRS-1, машинное обучение.

Для цитирования

Галенко-Ярошевский П.А., Торшин И.Ю., Громов А.Н., Громова О.А., Суздаев К.Ф., Мурашко Р.А., Зеленская А.В., Задорожний А.В., Глечян Т.Р., Симавонян Г.В., Мухаммад Э.М.И. Дифференциальный хемопротеомный анализ молекулы-кандидата RRS-1 и молекул нескольких нестероидных противовоспалительных препаратов. *ФАРМАКОЭКОНОМИКА. Современная фармакоэкономика и фармакоэпидемиология*. 2024; 17 (3): 324–336. <https://doi.org/10.17749/2070-4909/farmakoeconomika.2024.265>.

Differential chemoproteomic analysis of RRS-1 candidate molecule and molecules of several nonsteroidal anti-inflammatory drugs

P.A. Galenko-Yaroshevsky¹, I.Yu. Torshin², A.N. Gromov², O.A. Gromova², K.F. Suzdalev³, R.A. Murashko¹, A.V. Zelenskaya¹, A.V. Zadorozhnyi⁴, T.R. Glechyan¹, G.V. Simavonyan¹, E.M.I. Muhammad¹

¹ Kuban State Medical University (4 Mitrofan Sedin Str., Krasnodar 350063, Russia)

² Federal Research Center "Computer Science and Control", Russian Academy of Sciences (44 corp. 2 Vavilov Str., Moscow 119333, Russia)

³ Southern Federal University (7 Zorge Str., Rostov-on-Don 344090, Russia)

⁴ Rostov State Medical University (29 Nakhichevsky Passage, Rostov-on-Don 344022, Russia)

Corresponding author: Olga A. Gromova, e-mail: unesco.gromova@gmail.com

SUMMARY

Background. To plan effective and safe pharmacotherapy for inflammation and pain, it is important to evaluate the mechanisms and spectrum of action of nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs), including their effects on human proteome.

Objective: to identify and evaluate the most significant specific differences of candidate molecule RRS-1 (N-[(Z)-2-(1-methyl-1H-indol-3-yl)-1-[(propylamino)carbonyl]vinyl]benzamide) from other NSAIDs through differential chemoreactome analysis.

Material and methods. Chemoproteomic modeling of pharmacological effects of RRS-1 molecule and a number of well-known NSAIDs (diclofenac, nimesulide, ketorolac) on human proteome was carried out on the basis of numerical prediction algorithms over the space of heterogeneous feature descriptions, developed in the topological approach to recognition by Yu.I. Zhuravlev and K.V. Rudakov scientific school.

Results. Significant differences in the effects of the studied molecules were found for 1232 proteins of human proteome. The features of assessing interactions of the studied molecules with 47 target proteins, which most distinguished the effects of RRS-1 molecule from all others were identified. RRS-1 could activate adenosine and dopamine receptors, cannabinoid receptor 2 and GABA_A receptor to a greater extent than other molecules. Activation of these receptors corresponded to anti-inflammatory, anti-nociceptive and neuroprotective effects. RRS-1 could preferably inhibit a number of pro-inflammatory proteins, receptor bradykinin 1, metabotropic glutamate receptor 5, matrix metalloproteinases 8, 9, 12, and blood coagulation factor X. Additionally, RRS-1 molecule showed preferable inhibition of a number of kinases targeted in antitumor and anti-inflammatory therapy. RRS-1, less than other studied molecules, interacted with the receptors of vitamin D3, thyroid hormone, acetylcholine, cannabinoids and opioids, orexin, and various metabolic enzymes, which is important in assessment of the safety of using drugs based on this molecule. RRS-1 characteristically exhibited a moderate profile of antivitamin action: the total score of vitamin and mineral loss (7.4±3.7) was significantly less in comparison to diclofenac (11.7±4.5) and was actually on the same level as nimesulide (6.9±3.7) and ketorolac (6.7±3.6).

Conclusion. Chemoreactomic and chemoproteomic profiling of RRS-1 candidate molecule provided pre-experimental assessments of its efficacy and safety through modeling interactions with the human proteome.

KEYWORDS

Inflammation, rational drug design, nonsteroidal anti-inflammatory drugs, NSAIDs, RRS-1, machine learning.

For citation

Galenko-Yaroshevsky P.A., Torshin I.Yu., Gromov A.N., Gromova O.A., Suzdalev K.F., Murashko R.A., Zelenskaya A.V., Zadorozhnyi A.V., Glechyan T.R., Simavonyan G.V., Muhammad E.M.I. Differential chemoproteomic analysis of RRS-1 candidate molecule and molecules of several nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *FARMAKOEKONOMIKA. Sovremennaya farmakoeconomika i farmakoepidemiologiya / FARMAKOEKONOMIKA. Modern Pharmacoeconomics and Pharmacoepidemiology*. 2024; 17 (3): 324–336 (in Russ.). <https://doi.org/10.17749/2070-4909/farmakoeconomika.2024.265>.

ВВЕДЕНИЕ / INTRODUCTION

Нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП), модулируя ноцицепцию и подавляя избыточные болевые реакции посредством регуляции активности каскада арахидоновой кислоты, используются для преодоления болевых синдромов различного генеза [1].

Для поиска и анализа молекул с требуемым мультитаргетным действием *in silico* необходимы методы прогнозирования свойств

молекул исходя из их химической структуры. Фармакологические/биологические свойства молекул могут быть оценены посредством конгломерата методов хеоминформационного анализа, развиваемых в научной школе академиков РАН Ю.И. Журавлёва и К.В. Рудакова под общей рубрикой «хеомеактомный анализ» [2]. Результатом его применения является комплексная, разносторонняя оценка фармакологических эффектов действующих начал лекарств (фармакоинформационные спектры, или профили молекул-кандидатов или препаратов) [3–5].

Основные моменты

Что уже известно об этой теме?

- ▶ Для эффективной фармакотерапии воспаления и боли используются нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП)
- ▶ Длительная терапия и/или неадекватное применение НПВП могут привести к повреждениям желудочно-кишечного тракта
- ▶ Осуществляется поиск новых НПВП с уникальными профилями взаимодействия с белками протеома, в т.ч. с улучшенной безопасностью

Что нового дает статья?

- ▶ Посредством конгломерата методов хемоинформационного анализа молекул смоделированы оценки фармакологических эффектов перспективного НПВП RRS-1
- ▶ Показано, что RRS-1 может активировать аденозиновые и дофаминовые рецепторы, каннабиноидный рецептор 2 и ГАМК_A-рецептор в большей степени, чем другие молекулы, что соответствует противовоспалительному, антиноцицептивному и нейропротекторному эффектам
- ▶ Вещество RRS-1 отличалось умеренным профилем антивитаминного и антимиерального действия, что соответствует умеренному риску побочных эффектов вследствие ятрогенных нарушений микронутриентного баланса

Как это может повлиять на клиническую практику в обозримом будущем?

- ▶ Дополнение RRS-1 рядом микронутриентов в физиологических дозах позволит снизить риск потерь этих микронутриентов до нуля
- ▶ Хемопротеомное профилирование молекулы-кандидата RRS-1 указало на комплекс потенциальных фармакологических свойств, которые могут способствовать усилению противобольных эффектов соединения у определенных групп пациентов

Highlights

What is already known about the subject?

- ▶ Non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) are used for effective pharmacotherapy of inflammation and pain
- ▶ Long-term therapy and/or inappropriate using NSAIDs can lead to damage to the gastrointestinal tract
- ▶ New NSAIDs with distinctive profiles of their interaction with proteome proteins are being sought with regard to enhanced safety

What are the new findings?

- ▶ Using a conglomerate of methods for chemoinformatic analysis of molecules, assessments of the pharmacological effects of a perspective NSAID RRS-1 were modeled
- ▶ It was shown that RRS-1 could activate adenosine and dopamine receptors, cannabinoid receptor 2 and GABA_A receptor to a greater extent than other molecules that corresponded to anti-inflammatory, antinociceptive and neuroprotective effects
- ▶ The RRS-1 substance had a moderate profile of antivitamin and antiminer actions attesting a moderate risk of side effects due to iatrogenic micronutrient imbalances

How might it impact the clinical practice in the foreseeable future?

- ▶ Supplementing RRS-1 with a number of micronutrients at physiological doses will reduce the risk of loss of these micronutrients to zero
- ▶ Chemoproteomic profiling of the candidate molecule RRS-1 revealed a constellation of potential pharmacological properties that may enhance the analgesic effects of the compound in certain patient populations

Цель – выявить и оценить наиболее существенные отличия молекулы-кандидата RRS-1 (N-((Z)-2-(1-метил-1H-индол-3-ил)-1-[(пропиламино)карбонил]винил)бензамида) от других НПВП посредством дифференциального хемореактомного анализа.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ / MATERIAL AND METHODS

Исследованные молекулы / The studied molecules

Мимикрия молекул тех или иных действующих начал в контексте метаболитом обуславливает желательные и побочные эффекты лекарственных препаратов [6]. Информационная технология хемоинформационного анализа, включающая сопоставление структуры молекулы-запроса с другими известными молекулами посредством топологической теории распознавания [7–9], позволяет оценить количественно и качественно схожесть молекулы

с метаболитами и взаимодействия с протеомом. Молекулы, структуры которых были исследованы в настоящей работе, показаны на **рисунке 1**.

Этапы хемореактомного анализа / Stages of chemoreactomic analysis

Как и в других наших работах по хемореактомике [1, 3, 4, 8], анализ включал три стадии:

- формирование базы данных для обучения алгоритмов на основе ключевых слов (“nociception”, “dopamine”, “histamine”) и поисков в базе данных PubChem;
- нахождение в базе данных, сформированной на первой стадии, молекул, наиболее близких по структуре к молекулам-запросам (см. рис. 1) посредством расчета химического расстояния (d_x) по теории хемографов [7, 8];

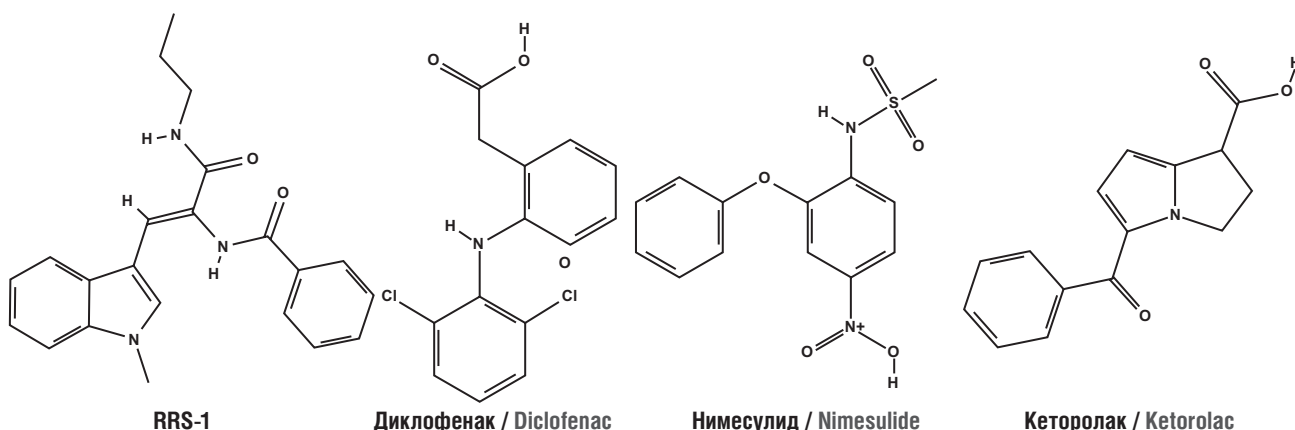


Рисунок 1. Химические формулы исследованных молекул

Figure 1. Chemical formulas of the studied molecules

– вычисление констант полумаксимального ингибирования (англ. half-maximal inhibitory concentration, IC50) и полумаксимальной эффективной концентрации (англ. half-maximal effective concentration, EC50) белков протеома методами числового прогнозирования [10].

В рамках настоящей серии вычислительных экспериментов на один таргетный белок протеома приходилось в среднем 14 экспериментов.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ / RESULTS AND DISCUSSION

Результаты хемопротеомного профилирования четырех молекул со свойствами НПВП (RRS-1, диклофенак, нимесулид, кеторолак) на протеоме человека позволили оценить эффекты НПВП на дофаминовые, опиоидные, каннабиноидные, ацетилхолиновые, брадикининовые рецепторы и др.

Общий анализ профилей взаимодействия соединений с протеомом человека / General analysis of interaction profiles of compounds with human proteome

В рамках хемопротеомного профилирования изучаемых молекул проведен анализ взаимодействий молекул с белками протеома человека. Достоверные отличия в эффектах исследованных молекул были найдены для 1232 белков. Проценты белков протеома со схожим воздействием существенно отличались между молекулами (табл. 1).

На метрической диаграмме (рис. 2) каждому соединению соответствует одна точка, которая, в свою очередь, отражает расстояния 1232-мерного вектора, содержащего взаимодействия соединения с выборкой белков протеома, от всех остальных векторов (точек). Видно, что взаимодействия соединения RRS-1 с выборкой белков протеома существенно отличаются от взаимодействий всех остальных молекул НПВП. При этом RRS-1 расположен правее вдоль обобщенной координаты свойств диклофенака, что соответствует более выраженному противовоспалительному действию молекулы RRS-1.

Дифференциальный хемопротеомный анализ / Differential chemoreactomic analysis

Из данных таблицы 1 следует, что профиль взаимодействия соединения RRS-1 с протеомом человека более схож с профилями диклофенака (59%) и нимесулида (51%), чем с профилем кеторолака (39%). Дифференциальный анализ результатов хемопротеомного моделирования направлен на выявление биологических активностей (таргетных белков протеома человека), которые наиболее выраженно отличают молекулы друг от друга. В соответствии с целями настоящего исследования наиболее важным является нахождение отличий именно молекулы-кандидата RRS-1.

Результаты хемопротеомного моделирования позволили выявить такие различия в оценках взаимодействия исследованных молекул с рецепторами (рис. 3). Полученные оценки целесообразно

на разделить на три группы: оценки активации белков протеома, оценки ингибирования белков протеома и оценки минимальности вмешательства в активность белков протеома (прежде всего со стороны соединения RRS-1). Если первые две группы относятся к оценке эффективности исследованных молекул как потенциальных терапевтических средств, то третья имеет прямое отношение к безопасности (иными словами, лекарства не должны изменять активность белков, не имеющих отношения к патофизиологии соответствующего заболевания).

Активация белков протеома

Хемопротеомный анализ молекул-запросов (см. рис. 1) указал на участие активации аденозиновых, каннабиноидных, дофаминовых рецепторов протеома в противодействии молекулы RRS-1 патофизиологии боли и воспаления. Аденозин характеризуется противовоспалительным и нейропротекторным эффектами. Реализация биологических эффектов аденозина осуществляется посредством аденозиновых рецепторов A1, A2a, A2b и A3, контролирующих состояние сосудов в сердечно-сосудистой и цереброваскулярной системах. Активация A1-рецепторов снижает частоту сердечных сокращений, а активация A2-рецепторов улучшает кровоток и снижает артериальное давление. Сокращение активности

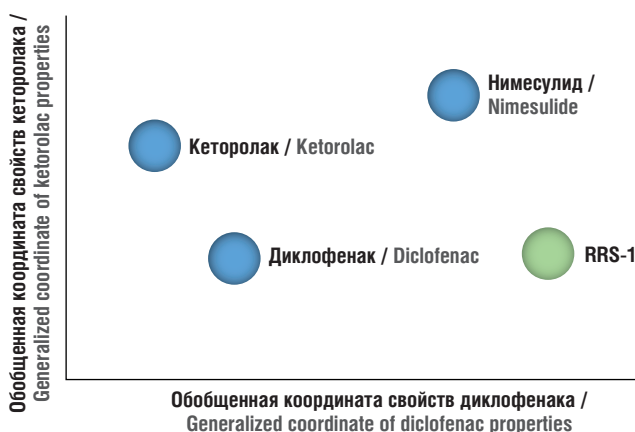


Рисунок 2. Метрическая диаграмма схожести профилей воздействия исследованных соединений на протеом человека. Диаграмма получена посредством проецирования 1232-мерных векторов для каждого соединения на плоскость. Чем больше расстояние между точками, тем больше различия в протеомных профилях соответствующих соединений. Значения координат не имеют физического числового выражения, диаграмма предназначена только для визуальной иллюстрации расстояния между соответствующими значениями

Figure 2. Metric diagram of similarity in the profiles of studied compound effects on human proteome. The diagram was obtained by projecting 1232-dimensional vectors onto a plane for each compound. The greater the distance between the points, the greater the differences in proteomic profiles of the corresponding compounds. The coordinate values do not have a physical numerical expression, the diagram is intended only to visually illustrate the distance between the corresponding values

Таблица 1. Белки протеома человека (на выборке из 1232 белков) со схожим воздействием каждой пары молекул, %

Table 1. Human proteome proteins (based on a sample of 1232 proteins) with similar effects of each pair of molecules, %

Молекула / Molecule	RRS-1	Диклофенак / Diclofenac	Нимесулид / Nimesulide	Кеторолак / Ketorolac
RRS-1	100	59	51	39
Диклофенак / Diclofenac	59	100	43	64
Нимесулид / Nimesulide	51	43	100	58
Кеторолак / Ketorolac	39	64	58	100

аденозина приводит к увеличенной глутаматной нейротрансмиссии. Вещества с анальгетическим действием на мышинной модели хронической нейропатической боли индуцируют антиноцицепцию посредством активации аденозиновых рецепторов типа A2A [11].

Интересно отметить, что у крыс с артритом, вызванным адъювантом Фрейнда, мануальная акупунктура облегчает воспалительную боль именно посредством активации аденозиновых рецепторов [12]. Для аденозинового рецептора типа A2 значе-

ние константы активации EC50 составило 178 нМ для RRS-1, а для остальных молекул показатели были существенно выше (325–1697 нМ). Для аденозинового рецептора A1 значение EC50 составило 183 нМ, для остальных молекул – на порядок выше (3953–9820 нМ).

Каннабиноидный рецептор-2 активируется эндоканнабиноидом 2-арахидоноилглицерином, модулирующим ноцицепцию [13] и тормозящим нейродегенерацию [14]. Молекулы RRS-1 (EC50

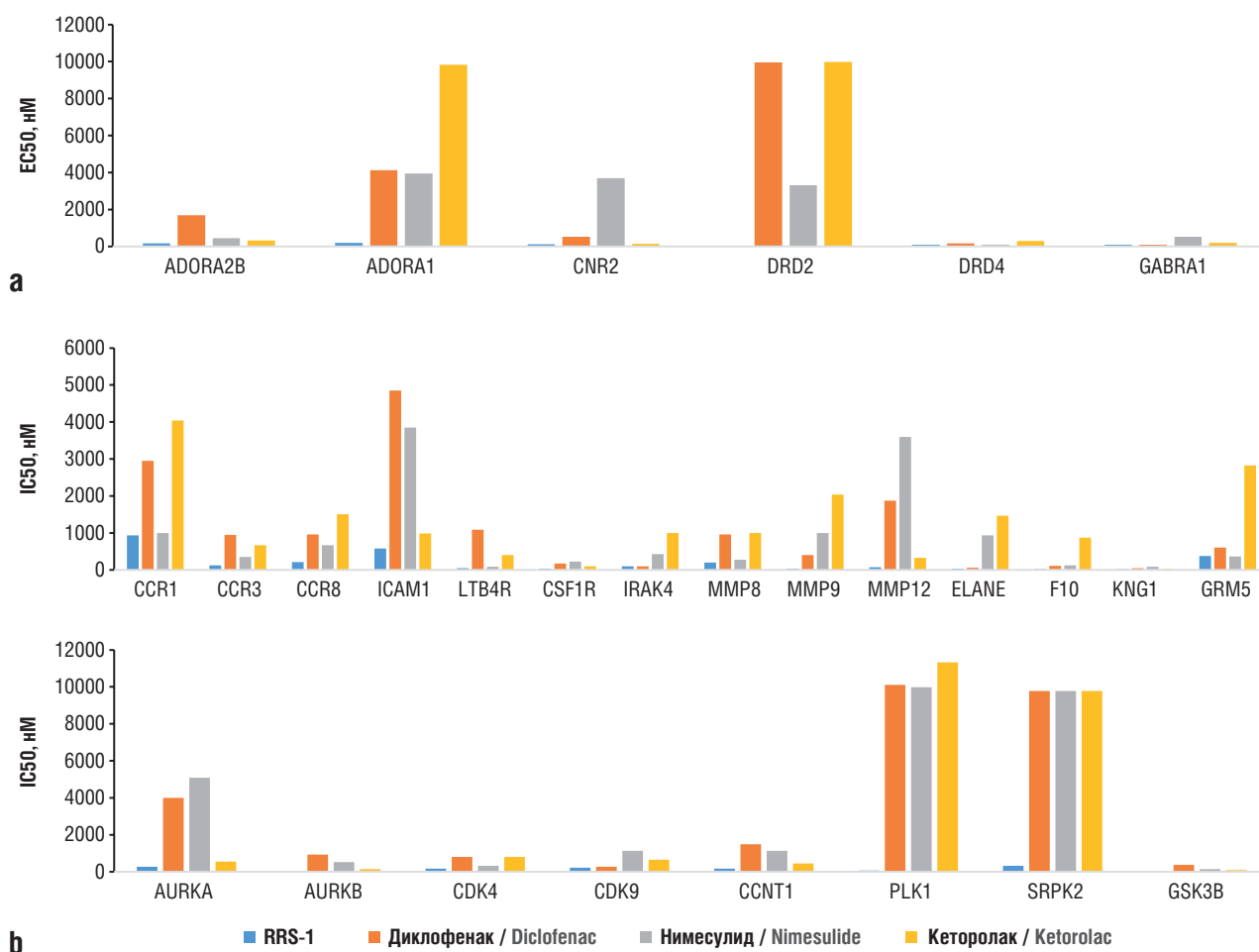


Рисунок 3 (начало). Хемопроотеомные оценки различий (дифференциальный анализ) в протеомных профилях исследованных соединений:

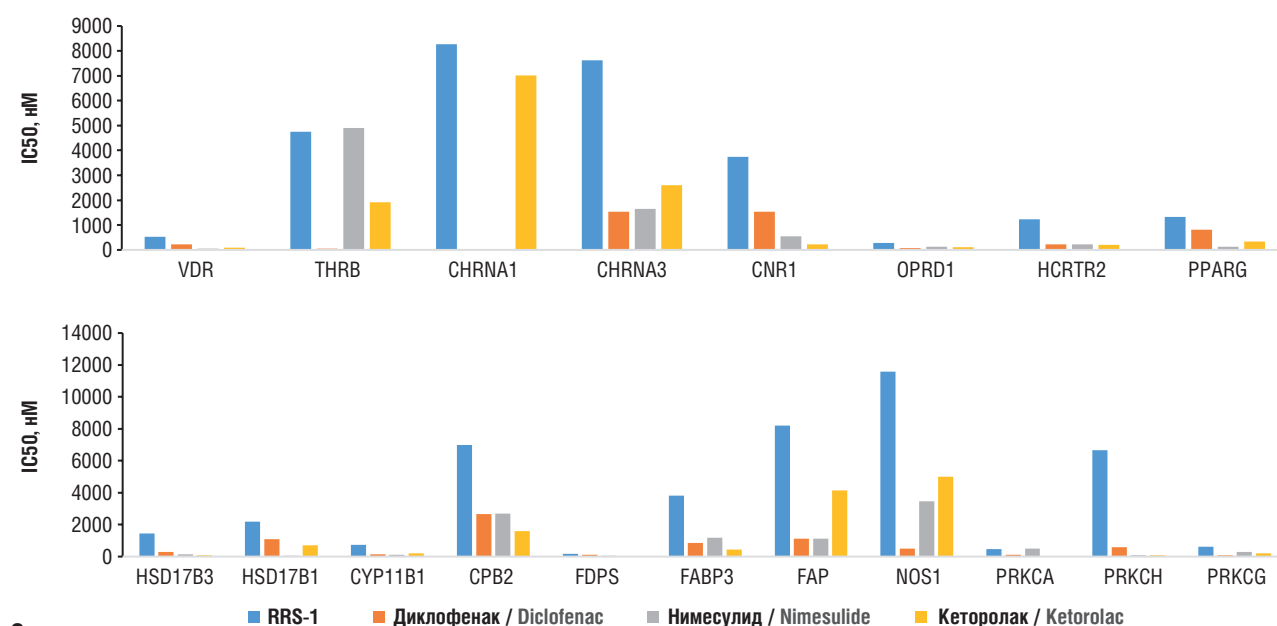
a – активация белков протеома человека; **b** – ингибирование белков протеома.

ADORA2B (англ. adenosine 2B receptor) – рецептор аденозина 2B; ADORA1 (англ. adenosine A1 receptor) – рецептор аденозина A1; CNR2 (англ. cannabinoid receptor 2) – каннабиноидный рецептор 2; DRD2 (англ. dopamine receptor D2) – рецептор дофамина D2; DRD4 (англ. dopamine receptor D4) – рецептор дофамина D4; GABRA1 (англ. GABA type A1 receptor subunit) – субъединица альфа-1 рецептора ГАМК; CCR1 (англ. C-C chemokine receptor type 1) – C-C-рецептор хемокина 1; CCR2 (англ. C-C chemokine receptor type 2) – C-C-рецептор хемокина 2; CCR8 (англ. C-C chemokine receptor type 8) – C-C-рецептор хемокина 8; ICAM1 (англ. intercellular adhesion molecule 1) – молекула межклеточной адгезии 1; LTB4R (англ. leukotriene B4 receptor) – рецептор лейкотриена B4; CSF1R (англ. colony stimulating factor 1 receptor) – рецептор колониестимулирующего фактора 1; IRAK4 (англ. interleukin-1 receptor-associated kinase 4) – киназа 4, ассоциированная с рецептором интерлейкина-1; MMP8 (англ. matrix metalloproteinase-8) – матриксная металлопротеиназа-8; MMP9 (англ. matrix metalloproteinase-9) – матриксная металлопротеиназа-9; MMP12 (англ. matrix metalloproteinase-12) – матриксная металлопротеиназа-12; ELANE (англ. neutrophil elastase) – эластаза нейтрофилов; F10 (англ. recombinant coagulation factor X) – рекомбинантный фактор свертывания крови X; KNG1 (англ. kininogen 1) – кининоген 1; GRM5 (англ. glutamate metabotropic receptor 5) – глутаматный метаботропный рецептор 5; AURKA (англ. aurora kinase A) – аврора киназа A; AURKB (англ. aurora kinase B) – аврора киназа B; CDK4 (англ. cyclin dependent kinase 4) – циклинзависимая киназа 4; CDK9 (англ. cyclin dependent kinase 9) – циклинзависимая киназа 9; CCNT1 (англ. cyclin T1) – циклин T1; PLK1 (англ. polo-like kinase 1) – поло-подобная киназа 1; SRPK2 (англ. serine/threonine protein-specific kinase 2) – серин/треониновая протеинкиназа 2 SR; GSK3B (англ. glycogen synthase kinase-3 beta) – киназа гликогенсинтазы-3 бета

Figure 3 (beginning). Chemoproteomic assessments of differences (differential analysis) in proteomic profiles of the studied compounds:

a – activation of human proteome proteins; **b** – inhibition of proteome proteins.

ADORA2B – adenosine 2B receptor; ADORA1 – adenosine A1 receptor; CNR2 – cannabinoid receptor 2; DRD2 – dopamine receptor D2; DRD4 – dopamine receptor D4; GABRA1 – GABA type A1 receptor subunit; CCR1 – C-C chemokine receptor type 1; CCR2 – C-C chemokine receptor type 2; CCR8 – C-C chemokine receptor type 8; ICAM1 – intercellular adhesion molecule 1; LTB4R – leukotriene B4 receptor; CSF1R – colony stimulating factor 1 receptor; IRAK4 – interleukin-1 receptor-associated kinase 4; MMP8 – matrix metalloproteinase-8; MMP9 – matrix metalloproteinase-9; MMP12 – matrix metalloproteinase-12; ELANE – neutrophil elastase; F10 – recombinant coagulation factor X; KNG1 – kininogen 1; GRM5 – glutamate metabotropic receptor 5; AURKA – aurora kinase A; AURKB – aurora kinase B; CDK4 – cyclin dependent kinase 4; CDK9 – cyclin dependent kinase 9; CCNT1 – cyclin T1; PLK1 – polo-like kinase 1; SRPK2 – serine/threonine protein-specific kinase 2; GSK3B – glycogen synthase kinase-3 beta



С

Рисунок 3 (окончание). Хемопротеомные оценки различий (дифференциальный анализ) в протеомных профилях исследованных соединений:

с – минимальное вмешательство соединения RRS-1 в белки протеома.

VDR (англ. vitamin D receptor) – рецептор витамина D; THRB (англ. thyroid hormone receptor beta) – бета-рецептор гормонов щитовидной железы; CHRNA1 (англ. cholinergic receptor nicotinic alpha 1 subunit) – альфа-1-субъединица никотинового холинергического рецептора; CHRNA3 (англ. cholinergic receptor nicotinic alpha 3 subunit) – альфа-3-субъединица никотинового холинергического рецептора; CNR1 (англ. cannabinoid receptor 1) – каннабиноидный рецептор 1; OPRD1 (англ. opioid receptor delta 1) – опиоидный рецептор дельта 1; HCRTR2 (англ. hypocretin receptor type 2) – рецептор гипокретина 2; PPARG (англ. peroxisome proliferator-activated receptor gamma) – гамма-рецептор, активируемый пролифератором пероксисом; HSD17B3 (англ. hydroxysteroid 17-beta dehydrogenase 3) – гидроксистероид 17-бета-дегидрогеназа 3; HSD17B1 (англ. hydroxysteroid 17-beta dehydrogenase 1) – гидроксистероид 17-бета-дегидрогеназа 1; CYP11B1 (англ. cytochrome P450 11B1) – цитохром P450 11B1; CPB2 (англ. carboxypeptidase B2) – карбоксипептидаза B2; FDPS (англ. farnesyl diphosphate synthase) – фарнезилдифосфатсинтаза; FABP3 (англ. fatty acid binding protein 3) – белок, связывающий жирные кислоты 3; FAP (англ. fatty acid photodecarboxylase) – фотодекарбоксилаза жирных кислот; NOS1 (англ. nitric oxide synthase 1) – синтаза оксида азота 1; PRKCA (англ. protein kinase C-alpha) – протеинкиназа C-альфа; PRKCH (англ. protein kinase C-eta) – протеинкиназа C-эта; PRKCG (англ. protein kinase C-gamma) – протеинкиназа C-гамма

Figure 3 (end). Chemoproteomic assessments of differences (differential analysis) in proteomic profiles of the studied compounds:

с – minimal interference of RRS-1 compound in proteome proteins.

VDR – vitamin D receptor; THRB – thyroid hormone receptor beta; CHRNA1 – cholinergic receptor nicotinic alpha 1 subunit; CHRNA3 – cholinergic receptor nicotinic alpha 3 subunit; CNR1 – cannabinoid receptor 1; OPRD1 – opioid receptor delta 1; HCRTR2 – hypocretin receptor type 2; PPARG – peroxisome proliferator-activated receptor gamma; HSD17B3 – hydroxysteroid 17-beta dehydrogenase 3; HSD17B1 – hydroxysteroid 17-beta dehydrogenase 1; CYP11B1 – cytochrome P450 11B1; CPB2 – carboxypeptidase B2; FDPS – farnesyl diphosphate synthase; FABP3 – fatty acid binding protein 3; FAP – fatty acid photodecarboxylase; NOS1 – nitric oxide synthase 1; PRKCA – protein kinase C-alpha; PRKCH – protein kinase C-eta; PRKCG – protein kinase C-gamma

124 нМ) и кеторолак (EC₅₀ 156 нМ) могут активировать CB2 (другие молекулы-запросы: 513–3695 нМ).

Дофаминовый рецептор D2 опосредует анальгетический эффект, вызываемый нисходящим дофаминергическим путем, в модели нейропатической боли при поражении тройничного нерва у мышей. Специфическое возбуждение дофаминергических нейронов в ядре A11 ослабляло нейропатическую боль тройничного нерва за счет активации рецепторов D2 в каудальном ядре тройничного нерва спинного мозга [15]. Из исследованных молекул только для RRS-1 была получена значимая оценка активации D2-рецепторов (EC₅₀ 49 нМ; остальные молекулы: 3323–9989 нМ). Молекулы RRS-1 и диклофенак могут активировать рецептор гамма-аминомасляной кислоты A (ГАМК_A) (EC₅₀ 86 и 93 нМ; другие молекулы: 192 и 530 нМ), реализующий эффекты основного тормозного нейромедиатора центральной нервной системы.

Ингибирование белков протеома

RRS-1 может ингибировать рецепторы хемокинов типа C-C (CCR1), лейкотриена LTB₄, глутамата и другие белки, так или иначе участвующие в воспалении. Дополнительно RRS-1 – потенциальный антагонист киназ, используемых как таргетные белки противоопухолевой фармакотерапии.

Рецепторы хемокинов типа CCR, активируемые хемокинами типа MCP-3/4/RANTES/MIP-1 способствуют воспалению [16]. RRS-1 ингибирует CCR1 (IC₅₀ 932 нМ; диклофенак: 2947 нМ; кеторолак: 4044 нМ), CCR3 (IC₅₀ 121 нМ; другие молекулы: 345–949 нМ) и CCR8 (IC₅₀ 215 нМ; другие молекулы: 674–1508 нМ).

Молекула межклеточной адгезии интегрин альфа-L/бета-2 (ICAM1) – лиганд белка адгезии лейкоцитов интегрин альфа-L/бета-2. Во время трансэндотелиальной миграции лейкоцитов активность ICAM1 способствует этому посредством белок-белковых комплексов ARHGEF26/SGEF/RHOG [17], также приводя к инвазии вирусов внутрь клеток организма-хозяина [18]. RRS-1 ингибировал белок ICAM1 (IC₅₀ 578 нМ; другие молекулы: 983–4851 нМ). Ингибируя CSF-1R (IC₅₀ 29 нМ; другие молекулы: 99–223 нМ), RRS-1 может способствовать снижению пролиферации макрофагов и моноцитов [19] и тормозить нейродегенерацию [20].

RRS-1 и диклофенак (IC₅₀ 100 нМ; другие молекулы: 432 и 992 нМ) ингибировали киназу IRAK4, участвующую в реализации эффектов толл-рецепторов и рецептора интерлейкина-1 [21] посредством транскрипционного ядерного фактора каппа В (англ. nuclear factor kappa B, NF-κB) [21].

RRS-1 может ингибировать матриксные металлопротеиназы (англ. matrix metalloproteinase, MMP), деградирующие коллагено-эластиновую компоненту соединительной ткани сосудов, об-

легкая инвазию лейкоцитов: MMP8 (IC50 203 нМ; нимесулид: 270 нМ; другие: 950–1000 нМ). Коллагеназа (MMP9), необходимая для протеолиза внеклеточного матрикса, способствует инвазии лейкоцитов (RRS-1: IC50 39 нМ; остальные: 401–2037 нМ). MMP12 также преимущественно ингибируется RRS-1 (IC50 75 нМ; другие: 328–3602 нМ). RRS-1 может ингибировать лейкоцитарную эластазу (IC50 38 нМ), участвующую в патофизиологии воспалительных заболеваний, в т.ч. эмфиземы [22]. Важным аспектом действия RRS-1 может являться ингибирование рецептора LT β 4 (IC50 49 нМ; нимесулид: 85 нМ; другие: 1081 и 402 нМ).

Дополнительно были получены оценки возможных эффектов RRS-1 на фактор свертывания крови и на метаболитный глутаматный рецептор 5. Фактор коагуляции крови X – витамин K-зависимый гликопротеиновый фермент, превращающий протромбин в тромбин (IC50 26 нМ; остальные: 108–867 нМ). Гиперактивность метаболитного рецептора глутамата 5 – фактор патофизиологии ишемии головного мозга, воспаления, ноцицепции [23]. RRS-1 и нимесулид (IC50 360–380 нМ) ингибировали метаболитный рецептор более, чем диклофенак (IC50 608 нМ) и кеторолак (IC50 2824 нМ).

По данным моделирования белок-лигандных комплексов методологией докинга молекулы RRS-1 может связываться с метаболитным глутаматным рецептором с энергией связывания, в 2 раза большей, чем ранее исследованная молекула SV-1010. Хемореактомное моделирование константы IC50 для метаболитного рецептора глутамата 5 подтвердило, что значение IC50 для RRS-1 существенно ниже (378 нМ), чем для SV-1010 (2320 нМ). Данное различие в значениях констант приблизительно соответствует двукратной разнице в изменении свободной энергии связывания Гиббса.

Рецептор брадикинина 1 связывает брадикинин и другие кинины, способствуя высвобождению других медиаторов воспаления. Антагонисты рецепторов брадикинина рассматриваются как перспективные средства для лечения острых эпизодов отека и воспаления. RRS-1 и кеторолак ингибировали этот рецептор в большей степени (IC50 24 нМ), чем две другие молекулы (IC50 52–85 нМ).

Ингибирование киназ

Аврора киназа A (AURKA) участвует в регуляции клеточного цикла, требуется для активации циклинзависимой киназы CDK1 [24] и является регуляторным компонентом путей p53/TP53, имеющих решающее значение для онкогенной трансформации клеток. Ингибиторы AURKA – перспективные противоопухолевые лекарства [25]. Из исследованных молекул наилучшим ингибитором AURKA было соединение RRS-1 (IC50 275 нМ; остальные: 548–5084 нМ).

Аврора киназа B (AURKB) играет роль в развитии клеточного цикла, сверхэкспрессия связана с инвазией опухолевых клеток, метастазированием и устойчивостью к лекарствам. Ингибиторы AURKB – также перспективные противоопухолевые средства [26]. Вещество RRS-1 наилучшим образом ингибировало AURKB (IC50 34 нМ; другие молекулы: 150–923 нМ).

Ингибиторы CDK4 исследуются как противоопухолевые препараты [27]. RRS-1 отличался наименьшей константой ингибирования среди изученных молекул (IC50 164 нМ; остальные молекулы: 320–805 нМ). Циклинзависимая киназа CDK9, опосредующая внутриклеточную передачу сигналов от рецепторов фактора некроза опухоли альфа или интерлейкина-6 через каскады NF- κ B/STAT3 [28], также ингибируется веществом RRS-1 и диклофенаком (IC50 221 и 264 нМ) в большей степени, чем нимесулид (IC50 1127 нМ) и кеторолак (IC50 664 нМ). Ингибирование CDK9 способствовало

уменьшению потери костной массы пародонта и воспалительной реакции, вызванной бактериями *P. gingivalis* и приводящей к пародонтиту [29]. Для регуляторной субъединицы CDK9 (реализация эффектов CDK9, транскрипция вирусных генов [30]) значение IC50 для RRS-1 составило 178 нМ, для остальных молекул – 458–1492 нМ.

Серин/треонин-протеинкиназа PLK1 во время M-фазы цикла деления клетки участвует в регуляции созревания centrosom, сборке веретена, удалении когезинов из плеч хромосом, инактивации комплекса/цикосомы, способствует активации CDK1 путем фосфорилирования положительного регулятора CDC25C и ингибирования отрицательных регуляторов WEE1 и PKMYT1/MYT1 [31]. RRS-1 ингибировал PLK1-киназу существенно больше (IC50 65 нМ), чем остальные молекулы (отличие на два порядка: 9994–11339 нМ). Провоспалительные серин/треонин-протеинкиназа SRPK2 [32] (RRS-1: IC50 322 нМ; другие молекулы: 9770–9900 нМ) и киназа GSK-3 β [33] (RRS-1: IC50 44 нМ; другие молекулы: 85–376 нМ) также ингибировались RRS-1.

Минимальность вмешательства в активность белков протеома

Как было отмечено выше, минимизация вмешательства молекул-кандидатов в активность очевидно нетаргетных белков соответствует минимизации побочных эффектов исследуемых молекул. С этой точки зрения чем слабее взаимодействия молекулы RRS-1 с различными гормональными рецепторами (кальциферола, тиреоидных гормонов, ацетилхолина, орексина и др.), тем выше безопасность лекарства.

Рецептор витамина D3 (VDR) реализует эффекты кальцитриола (активной формы витамина) посредством прямого воздействия на транскрипцию тысяч генов. Ингибирование VDR нежелательно, т.к. приводит к функциональному дефициту витамина [34]. RRS-1 оказывал наименьшее влияние на активность VDR (521 нМ; остальные молекулы: 53–220 нМ).

Бета-рецептор гормона щитовидной железы действует как репрессор или активатор транскрипции генов. Рецептор характеризуется высоким сродством к гормонам щитовидной железы, включая трийодтиронин и тироксин [35]. RRS-1 практически не влиял на активность этого рецептора (4757 нМ).

Вмешательство со стороны противовоспалительных средств в ацетилхолиновую нейротрансмиссию (особенно ингибирование, в т.ч. рецептора $\alpha/\beta/\delta/\gamma$ AChR1 [36]) крайне нежелательно. RRS-1 практически не влиял на активность рецептора AChR1 (8265 нМ), а также рецептора CHRNA3 (7616 нМ; остальные молекулы: 1543–2590 нМ).

Каннабиноидный рецептор CNR1, связанный с G-белком, необходим для эндогенных каннабиноидов анандамида и 2-арахидоноилглицерина [37]. Он опосредует многие эффекты, вызванные каннабиноидами, влияя среди прочего на прием пищи, моторику желудочно-кишечного тракта, потерю памяти, каталепсию, подвижность, тревогу, хроническую боль, усиливая дыхание при низких дозах и угнетая при высоких [37]. Воздействие обезболивающих средств на CNR1 никак не может быть ингибирующим. По результатам хемореактомного анализа RRS-1 практически не влиял на активность (3739 нМ; другие молекулы: 219–537 нМ). Хемореактомный анализ показал минимальность воздействия RRS-1 на ноцицептивный опиоидный рецептор дельта [38] (286 нМ; остальные молекулы: 64–130 нМ) и рецепторов орексина [39], влияющих на цикл сна-бодрствования и уровни гистамина в центральной нервной системе (1232 нМ; остальные молекулы: 199–220 нМ).

Рецептор активаторов пролиферации пероксисом гамма (PPARG) связывает пролифераторы пероксисом (особые жир-

ные кислоты или гиполипидемические препараты), модулируя затем транскрипцию своих генов-мишеней, в пероксисомальном бета-окислении жирных кислот и воспалении через каскад NF- κ B [40]. Среди исследованных молекул RRS-1 в наименьшей степени влиял на PPARG (1329 нМ; нимесулид: 136 нМ).

Также для исследованных молекул были получены оценки взаимодействий с различными метаболическими ферментами. Например, 17 β -гидроксистероиддегидрогеназа-3 необходима для восстановления андростендиона до тестостерона с использованием кофермента никотинамидадениндинуклеотидфосфат (витамин PP) [41]. RRS-1 слабо вмешивался в активность данного фермента (1437 нМ; другие молекулы: 95–280 нМ).

Эстрадиол-17 β -дегидрогеназа-1 способствует снижению уровня эстрогенов и андрогенов с использованием кофермента никотинамидадениндинуклеотидфосфат (витамин PP). RRS-1 наименьшим образом влиял на активность фермента (2177 нМ; другие молекулы: 49–1000 нМ).

Цитохром P450 11B1 (CYP11B1) проявляет стероидную 11 β -гидроксилазную активность, осуществляя 18/19-гидроксилирование стероидов и ароматизацию андростендиона в эстрон. Вмешательство в активность этого фермента очевидным образом приведет к нарушению баланса андрогенов и эстрогенов. RRS-1 влиял на активность CYP11B1 гораздо слабее (747 нМ; другие молекулы: 127–218 нМ). RRS-1 также не влиял на активность карбоксипептидазы CPB2 (деактивирует кинины [42] (6985 нМ; другие молекулы: 1600–2700 нМ) и фарнезилдифосфатсинтазы – ключевого фермента биосинтеза изопrenoидов (160 нМ; остальные молекулы: 20–100 нМ). RRS-1 слабо влияет на белок связывания жирных кислот FABP3 (3807 нМ; другие молекулы: 450–1190 нМ) и белок активации фибробластов [43] (8193 нМ; другие молекулы: 1133–4100 нМ).

Нейрональная синтаза оксида азота (NO) вырабатывает NO в мозге и является молекулой-мессенджером, выполняющей разнообразные функции. В мозге и периферической нервной системе NO проявляет многие свойства нейромедиатора, также опосредует посттрансляционную модификацию (S-нитрозилирование цистеина). Активность нейрональной NO-синтазы практически не затрагивалась RRS-1 (11 577 нМ), в отличие, например, от диклофенака (493 нМ).

Важно, что молекула-кандидат RRS-1 слабо взаимодействует с рядом протеинкиназ – центральных сигнальных белков любой клетки, участвующих в регуляции пролиферации, апоптоза, дифференцировки, миграции и адгезии клеток [44]. Протеинкиназа C-альфа: RRS-1 и нимесулид (480–500 нМ) в меньшей степени воздействовали на активность киназы, чем две другие молекулы (40 и 124 нМ). Протеинкиназа C-эта [45]: RRS-1 практически не влиял (6667 нМ; другие молекулы: 88–574 нМ). Протеинкиназа C-гамма модулирует активность опиоидных рецепторов мю-типа, участвуя в сигнальном пути, который приводит к фосфорилированию и деградации опиоидных рецепторов, и может также способствовать хроническим изменениям опиоидной ноцицепции [46]. Нарушение активности такого важного сигнального белка приведет к дисбалансу регуляции ноцицепции. RRS-1 вмешивался наименьшим образом (612 нМ), в отличие, например, от диклофенака (86 нМ).

Хемореактомное моделирование экспериментальных эффектов НПВП *in vivo* / Chemoreactomic modeling of NSAID experimental effects *in vivo*

Описанное выше модулирование активности целевых белков протеома человека соответствует снижению интенсивности но-

цицептивных сигналов, а слабое вмешательство НПВП в адренергическую и другие нейротрансмиттерные системы соответствует снижению центральных побочных эффектов. Хемореактомное моделирование (табл. 2) подтвердило эффекты молекул на протеоме человека (вообще говоря, *in vitro*) с точки зрения экспериментальных исследований изученных молекул у мышей (*in vivo*).

Хемореактомное моделирование результатов экспериментальных исследований изученных молекул у мышей показало, что в тесте антиноцицептивной активности на корках, вызванных уксусной кислотой, значение ED50 было наименьшим для RRS-1 (0,159 мг/кг) и кеторолака (0,16 мг/кг), чем у других молекул (0,9–1,0 мг/кг). Схожие результаты получены для RRS-1 для антиноцицептивной активности с помощью теста на судороги брюшной полости, вызванные ацетилхолином (ED50 0,22 мг/кг; другие молекулы: 0,26–0,57 мг/кг), на тепловой модели боли (ED50 0,40 мг/кг; другие молекулы: 0,48–0,60 мг/кг) и в модели с уксусной кислотой (ED50 48%; другие молекулы: 23,38%).

Антивитаминная и антиминеральная активность / Antivitamin and antimineral activity

Еще одним аспектом безопасности молекул-кандидатов является их влияние на обмен витаминов и минералов – ключевых регуляторов метаболизма клеток и тканей. Патологическая физиология многих различных заболеваний включает ятрогенные эффекты ряда лекарств, в т.ч. стимулирование ими интенсивных потерь витаминов и микроэлементов (минералов). Фармакоинформационные профили исследуемых соединений указали на существенные различия в их антивитаминном действии (рис. 4).

Наиболее выраженным антимикронутриентным действием характеризовался диклофенак, который может стимулировать выведение цинка, калия, магния, витаминов группы B (биотина, B1, B2, B6, фолатов), витаминов C и D. Вещество RRS-1 отличалось умеренным профилем антивитаминного действия: суммарный балл потери витаминов и минералов (7,4 $\pm$ 3,7) был существенно меньше, чем в случае диклофенака (11,7 $\pm$ 4,5) и фактически был на одном уровне с нимесулидом (6,9 $\pm$ 3,7) и кеторолаком (6,7 $\pm$ 3,6).

Суммарный балл RRS-1 по всем витаминам и минералам составил 7,4, что соответствует в среднем увеличению риска выведения того или иного микронутриента приблизительно на 35%. В наименьшей степени RRS-1 может стимулировать потери Ca²⁺, Zn²⁺ из эритроцитов, витаминов B12, E, K. Он может умеренно усиливать потери Li⁺, Fe²⁺, Zn²⁺ из цельной крови, витаминов D3, B6, C из сыворотки. Соответственно, дополнение терапии RRS-1 перечисленными микронутриентами в физиологических дозах снизит риск их потери практически до нуля.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ / CONCLUSION

Хемопротеомное моделирование фармакологических эффектов перспективной молекулы RRS-1 в сравнении с известными НПВП (диклофенак, нимесулид, кеторолак) на протеоме человека показало достоверные отличия в эффектах взаимодействий с 1232 белками протеома. Результаты позволили выявить 47 целевых белков, которые наиболее выраженно отличают эффекты молекул RRS-1 от всех остальных. RRS-1 способен:

- активировать рецепторы аденозина, дофамина, каннабиноидов, ГАМК, внося вклад в противовоспалительный, антиноцицептивный, нейропротекторный эффекты;
- ингибировать провоспалительные целевые белки (CCR1, CCR3, CCR8, рецепторы LTB4, колониестимулирующий фактор макрофагов);

Таблица 2. Результаты хемореактного моделирования противоболевых эффектов *in vivo* у мышей для разных моделей боли
Table 2. Results of chemoreactome modeling of analgesic effects *in vivo* in mice for different pain models

Эксперимент / Experiment	Константа / Constant	Единицы / Units	RRS-1	Диклофенак / Diclofenac	Нимесулид / Nimesulide	Кеторолак / Ketorolac
Антиноцицептивная активность соединения, вводимого подкожно, на корчи, вызванные уксусной кислотой / Antinociceptive activity of a compound administered subcutaneously on acetic acid-induced writhing	ED50	мг/кг // mg/kg	0,160	1,020	0,898	0,155
Анальгетическая активность с помощью анализа «щипка хвоста» / Analgesic activity according to tail pinch test	ED50	мг/кг // mg/kg	5,976	7,870	5,057	7,733
Антиноцицептивная активность с помощью теста на судороги брюшной полости, вызванные ацетилхолином, с последующим подкожным введением вещества / Antinociceptive activity according to the acetylcholine-induced abdominal cramp test followed by subcutaneous administration of the substance	ED50	мг/кг // mg/kg	0,221	0,278	0,257	0,576
Антиноцицептивная активность с использованием теста отдергивания хвоста при подкожном введении / Antinociceptive activity according to the tail flick test upon subcutaneous administration	ED50	мг/кг // mg/kg	2,389	2,200	8,627	8,670
Анальгетическая активность (подкожно) через 30 мин при использовании тепловой модели боли / Analgesic activity (subcutaneously) after 30 min according to the thermal pain model	ED50	мг/кг // mg/kg	0,402	0,482	0,532	0,601
Анальгетическая активность (подкожно) на корчах с фенилхиноном / Analgesic activity (subcutaneously) on writhing with phenylquinone	ED50	мг/кг // mg/kg	7,019	15,720	7,022	14,990
Антиноцицептивная активность как ингибирование сужения брюшной полости, индуцированного уксусной кислотой (доза 40 мг/кг перорально за 30 ми), начиная с 5 мин после инъекции уксусной кислоты по сравнению с контролем // Antinociceptive activity assessed by inhibition of abdominal contraction induced by acetic acid (40 mg/kg orally for 30 min) ranging from 5 min after acetic acid injection relative to control	–	%	47,860	32,070	38,920	23,060

Примечание. ED50 (англ. half-maximal effective dose) – полумаксимальная эффективная доза.
Note. ED50 – half-maximal effective dose.

– ингибировать ряд киназ – таргетов противоопухолевой и противовоспалительной терапии (AURKA, AURKB, CDK4, CDK9, PLK1, SRPK2, GSK3B).
Вещество RRS-1 отличается умеренным профилем авитаминозного действия и не вмешивается в активность исследованных гормональных рецепторов (кальциферола, тиреоидных гормонов и др.).

Таким образом, хемопротеомное и хемореактное профилирование молекулы-кандидата RRS-1 указывает на дополнительные молекулярно-фармакологические свойства, в меньшей степени выраженные у молекул сравнения. Эти свойства могут способствовать усилению противоболевых эффектов соединения у определенных групп пациентов.

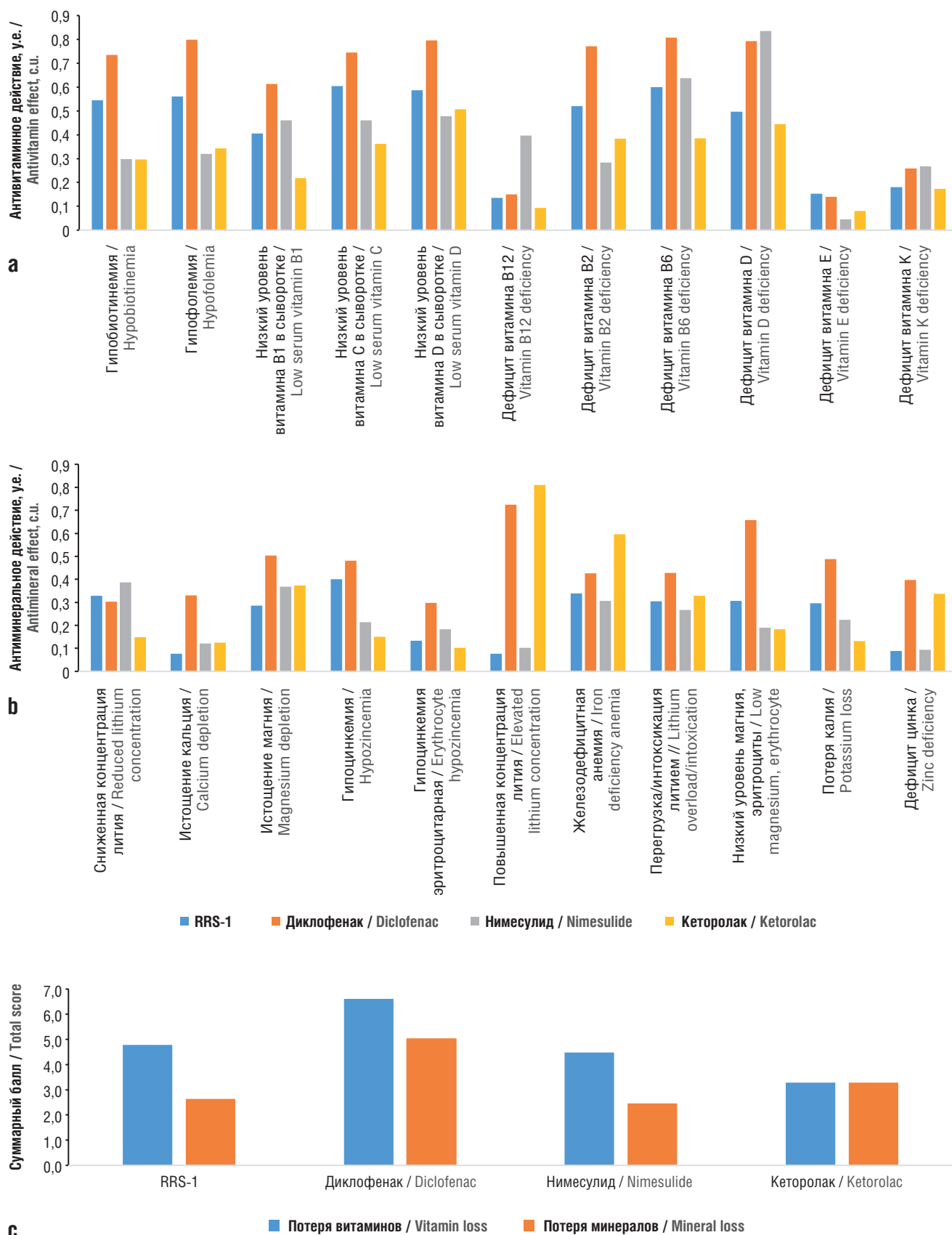


Рисунок 4. Оценки антивитаминовых и антиминеральных свойств исследованных молекул: а – антивитаминозное действие; б – антиминеральное действие, в – суммарные баллы

Figure 4. Evaluation of antivitamin and antimineral properties of the studied molecules: а – antivitamin effect; б – antimineral effect, в – total scores

ИНФОРМАЦИЯ О СТАТЬЕ	ARTICLE INFORMATION
Поступила: 17.07.2024 В доработанном виде: 21.08.2024 Принята к печати: 10.09.2024 Опубликована онлайн: 26.09.2024	Received: 17.07.2024 Revision received: 21.08.2024 Accepted: 10.09.2024 Published online: 26.09.2024
Вклад авторов	Author's contribution
Все авторы принимали равное участие в сборе, анализе и интерпретации данных. Все авторы прочитали и утвердили окончательный вариант рукописи	All authors participated equally in the collection, analysis and interpretation of the data. All authors have read and approved the final version of the manuscript
Конфликт интересов	Conflict of interests
Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов	The authors declare no conflict of interests
Финансирование	Funding
Исследование выполнено за счет гранта Российского научного фонда и при финансовой поддержке Кубанского научного фонда в рамках проекта № 24-25-20079	The research was carried out with support of a grant from the Russian Science Foundation and with the financial support of the Kuban Science Foundation within the project No. 24-25-20079
Этические аспекты	Ethics declarations
Неприменимо	Not applicable
Раскрытие данных	Data sharing
Первичные данные могут быть предоставлены по обоснованному запросу автору, отвечающему за корреспонденцию	Raw data could be provided upon reasonable request to the corresponding author
Комментарий издателя	Publisher's note
Содержащиеся в этой публикации утверждения, мнения и данные были созданы ее авторами, а не издательством ИРБИС (ООО «ИРБИС»). Издательство ИРБИС снимает с себя ответственность за любой ущерб, нанесенный людям или имуществу в результате использования любых идей, методов, инструкций или препаратов, упомянутых в публикации	The statements, opinions, and data contained in this publication were generated by the authors and not by IRBIS Publishing (IRBIS LLC). IRBIS Publishing disclaims any responsibility for any injury to people or property resulting from any ideas, methods, instructions, or products referred in the content
Права и полномочия	Rights and permissions
ООО «ИРБИС» обладает исключительными правами на эту статью по Договору с автором (авторами) или другим правообладателем (правообладателями). Использование статьи регулируется исключительно условиями Договора и действующим законодательством	IRBIS LLC holds exclusive rights to this paper under a publishing agreement with the author(s) or other rightsholder(s). Usage of this paper is solely governed by the terms of the publishing agreement and applicable law

ЛИТЕРАТУРА [REFERENCES]

1. Громова О.А., Торшин И.Ю., Путилина М.В. и др. Хемореактомный анализ центральных механизмов нестероидных противовоспалительных препаратов. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2020; 120 (1): 70–7. <https://doi.org/10.17116/jnevro202012001170>.
[Gromova O.A., Torshin I.Yu., Putilina M.V., et al. The chemoreactomic analysis of the central mechanisms of action of non-steroidal anti-inflammatory drugs. *S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry*. 2020; 120 (1): 70–7 (in Russ.). <https://doi.org/10.17116/jnevro202012001170>.]

2. Торшин И.Ю., Громова О.А. Экспертный анализ данных в молекулярной фармакологии. М.: МЦНМО; 2012: 747 с.
[Torshin I.Yu., Gromova O.A. Expert data analysis in molecular pharmacology. Moscow: Moscow Center for Continuous Mathematical Education; 2012: 747 pp. (in Russ.).]

3. Торшин И.Ю., Громова О.А., Федотова Л.Э., Громов А.Н. Сравнительный хемореактомный анализ декскетопрофена, кетопрофена и диклофенака. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2018; 10 (1): 47–54. <http://doi.org/10.14412/2074-2711-2018-1-47-54>.
[Torshin I.Y., Gromova O.A., Fedotova L.E., Gromov A.N. Comparative chemoreactome analysis of dexketoprofen, ketoprofen, and diclofenac. *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika / Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2018; 10 (1): 47–54 (in Russ.). <http://doi.org/10.14412/2074-2711-2018-1-47-54>.]

4. Торшин И.Ю., Громова О.А., Стаховская Л.В., Семёнов В.А. Хемореактомный анализ молекул толперизона, тизанидина и баклофена: холинолитические, спазмолитические и анальгетические механизмы действия. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2018; 10 (4): 72–80. <http://doi.org/10.14412/2074-2711-2018-4-72-80>.
[Torshin I.Y., Gromova O.A., Stakhovskaya L.V., Semenov V.A. Chemoreactome analysis of tolperisone, tizanidine, and baclofen molecules: anticholinergic, antispasmodic, and analgesic mechanisms of action. *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika / Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2018; 10 (4): 72–80 (in Russ.). <http://doi.org/10.14412/2074-2711-2018-4-72-80>.]

5. Торшин И.Ю. О задачах оптимизации, возникающих при применении топологического анализа данных к поиску алгоритмов прогнозирования с фиксированными корректорами. *Информатика и ее применения*. 2023; 17 (2): 2–10. <http://doi.org/10.14357/19922264230201>.
[Torshin I.Yu. On optimization problems arising from the application of topological data analysis to the search for forecasting algorithms with fixed correctors. *Informatics and Applications*. 2023; 17 (2): 2–10 (in Russ.). <http://doi.org/10.14357/19922264230201>.]

6. Torshin I.Yu. Sensing the change: from molecular genetics to personalized medicine. NY: Nova Science Pub Inc; 2012: 366 pp.

7. Torshin I.Y., Rudakov K.V. 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 Recognit Image Anal*. 2014; 24 (1): 11–23. <http://doi.org/10.1134/s1054661814010209>.

8. Torshin I.Y., Rudakov K.V. 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 Recognit Image Anal*. 2014; 24 (2): 196–208. <https://doi.org/10.1134/S1054661814020151>.

9. Torshin I.Y. The study of the solvability of the genome annotation problem on sets of elementary motifs. *Pattern Recognit Image Anal.* 2011; 21 (4): 652–62. <https://doi.org/10.1134/S1054661811040171>.
10. Torshin I.Yu., Rudakov K.V. On the procedures of generation of numerical features over partitions of sets of objects in the problem of predicting numerical target variables. *Pattern Recognit Image Anal.* 2019; 29 (4): 654–67. <https://doi.org/10.1134/S1054661819040175>.
11. Schwarz A.M., Keresztes A., Bui T., et al. Terpenes from Cannabis sativa induce antinociception in a mouse model of chronic neuropathic pain via activation of adenosine A2A receptors. *Pain.* 2024; May 2. <https://doi.org/10.1097/j.pain.0000000000003265>.
12. Xu J.P., Ouyang Q.W., Shao M.J., et al. Manual acupuncture ameliorates inflammatory pain by upregulating adenosine A(3) receptor in complete Freund's adjuvant-induced arthritis rats. *Int Immunopharmacol.* 2024; 133: 112095. <https://doi.org/10.1016/j.intimp.2024.112095>.
13. Kishimoto S., Gokoh M., Oka S., et al. 2-arachidonoylglycerol induces the migration of HL-60 cells differentiated into macrophage-like cells and human peripheral blood monocytes through the cannabinoid CB2 receptor-dependent mechanism. *J Biol Chem.* 2003; 278 (27): 24469–75. <https://doi.org/10.1074/jbc.M301359200>.
14. Feng W., Song Z.H. Effects of D3.49A, R3.50A, and A6.34E mutations on ligand binding and activation of the cannabinoid-2 (CB2) receptor. *Biochem Pharmacol.* 2003; 65 (7): 1077–85. [https://doi.org/10.1016/s0006-2952\(03\)00005-4](https://doi.org/10.1016/s0006-2952(03)00005-4).
15. Liu S., Tang Y., Shu H., et al. Dopamine receptor D2, but not D1, mediates descending dopaminergic pathway-produced analgesic effect in a trigeminal neuropathic pain mouse model. *Pain.* 2019; 160 (2): 334–44. <https://doi.org/10.1097/j.pain.0000000000001414>.
16. Garlisi C.G., Xiao H., Tian F., et al. The assignment of chemokine-chemokine receptor pairs: TARC and MIP-1 beta are not ligands for human CC-chemokine receptor 8. *Eur J Immunol.* 1999; 29 (10): 3210–5. [https://doi.org/10.1002/\(SICI\)1521-4141\(199910\)29:10<3210::AID-IMMU3210>3.0.CO;2-W](https://doi.org/10.1002/(SICI)1521-4141(199910)29:10<3210::AID-IMMU3210>3.0.CO;2-W).
17. Hayashi T., Takahashi T., Motoya S., et al. MUC1 mucin core protein binds to the domain 1 of ICAM-1. *Digestion.* 2001; 63 (Suppl. 1): 87–92. <https://doi.org/10.1159/000051917>.
18. Xiao C., Bator C.M., Bowman V.D., et al. Interaction of coxsackievirus A21 with its cellular receptor, ICAM-1. *J Virol.* 2001; 75 (5): 2444–51. <https://doi.org/10.1128/JVI.75.5.2444-2451.2001>.
19. Wei S., Nandi S., Chitu V., et al. Functional overlap but differential expression of CSF-1 and IL-34 in their CSF-1 receptor-mediated regulation of myeloid cells. *J Leukoc Biol.* 2010; 88 (3): 495–505. <https://doi.org/10.1189/jlb.1209822>.
20. Han J., Chitu V., Stanley E.R., et al. Inhibition of colony stimulating factor-1 receptor (CSF-1R) as a potential therapeutic strategy for neurodegenerative diseases: opportunities and challenges. *Cell Mol Life Sci.* 2022; 79 (4): 219. <https://doi.org/10.1007/s00018-022-04225-1>.
21. Hoarau C., Gérard B., Lescanne E., et al. TLR9 activation induces normal neutrophil responses in a child with IRAK-4 deficiency: involvement of the direct PI3K pathway. *J Immunol.* 2007; 179 (7): 4754–65. <https://doi.org/10.4049/jimmunol.179.7.4754>.
22. Tralau T., Meyer-Hoffert U., Schröder J.M., Wiedow O. Human leukocyte elastase and cathepsin G are specific inhibitors of C5a-dependent neutrophil enzyme release and chemotaxis. *Exp Dermatol.* 2004; 13 (5): 316–25. <https://doi.org/10.1111/j.0906-6705.2004.00145.x>.
23. Minakami R., Katsuki F., Yamamoto T., et al. Molecular cloning and the functional expression of two isoforms of human metabotropic glutamate receptor subtype 5. *Biochem Biophys Res Commun.* 1994; 199 (3): 1136–43. <https://doi.org/10.1006/bbrc.1994.1349>.
24. Marumoto T., Hirota T., Morisaki T., et al. Roles of aurora-A kinase in mitotic entry and G2 checkpoint in mammalian cells. *Genes Cells.* 2002; 7 (11): 1173–82. <https://doi.org/10.1046/j.1365-2443.2002.00592.x>.
25. Walter A.O., Seghezzi W., Korver W., et al. The mitotic serine/threonine kinase Aurora2/AIK is regulated by phosphorylation and degradation. *Oncogene.* 2000; 19 (42): 4906–16. <https://doi.org/10.1038/sj.onc.1203847>.
26. Borah N.A., Reddy M.M. Aurora kinase B inhibition: a potential therapeutic strategy for cancer. *Molecules.* 2021; 26 (7): 1981. <https://doi.org/10.3390/molecules26071981>.
27. Matsuura I., Denisova N.G., Wang G., et al. Cyclin-dependent kinases regulate the antiproliferative function of Smads. *Nature.* 2004; 430 (6996): 226–31. <https://doi.org/10.1038/nature02650>.
28. Simone C., Stiegler P., Bagella L., et al. Activation of MyoD-dependent transcription by cdk9/cyclin T2. *Oncogene.* 2002; 21 (26): 4137–48. <https://doi.org/10.1038/sj.onc.1205493>.
29. Li J., Shi J., Pan Y., et al. Transcription modulation by CDK9 regulates inflammatory genes and RIPK3-MLKL-mediated necroptosis in periodontitis progression. *Sci Rep.* 2019; 9 (1): 17369. <https://doi.org/10.1038/s41598-019-53910-y>.
30. Kwak Y.T., Ivanov D., Guo J., et al. Role of the human and murine cyclin T proteins in regulating HIV-1 tat-activation. *J Mol Biol.* 1999; 288 (1): 57–69. <https://doi.org/10.1006/jmbi.1999.2664>.
31. Oshimori N., Ohsugi M., Yamamoto T. The Plk1 target Kizuna stabilizes mitotic centrosomes to ensure spindle bipolarity. *Nat Cell Biol.* 2006; 8 (10): 1095–101. <https://doi.org/10.1038/ncb1474>.
32. Daub H., Blencke S., Habenberger P., et al. Identification of SRPK1 and SRPK2 as the major cellular protein kinases phosphorylating hepatitis B virus core protein. *J Virol.* 2002; 76 (16): 8124–37. <https://doi.org/10.1128/jvi.76.16.8124-8137.2002>.
33. Frame S., Cohen P., Biondi R.M. A common phosphate binding site explains the unique substrate specificity of GSK3 and its inactivation by phosphorylation. *Mol Cell.* 2001; 7 (6): 1321–7. [https://doi.org/10.1016/s1097-2765\(01\)00253-2](https://doi.org/10.1016/s1097-2765(01)00253-2).
34. Hourai S., Fujishima T., Kittaka A., et al. Probing a water channel near the A-ring of receptor-bound 1 alpha,25-dihydroxyvitamin D3 with selected 2 alpha-substituted analogues. *J Med Chem.* 2006; 49 (17): 5199–205. <https://doi.org/10.1021/jm0604070>.
35. Borngraeber S., Budny M.J., Chiellini G., et al. Ligand selectivity by seeking hydrophobicity in thyroid hormone receptor. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2003; 100 (26): 15358–63. <https://doi.org/10.1073/pnas.2136689100>.
36. Shen X.M., Okuno T., Milone M., et al. Mutations causing slow-channel myasthenia reveal that a valine ring in the channel pore of muscle AChR is optimized for stabilizing channel gating. *Hum Mutat.* 2016; 37 (10): 1051–9. <https://doi.org/10.1002/humu.23043>.
37. Hua T., Vemuri K., Pu M., et al. Crystal structure of the human cannabinoid receptor CB(1). *Cell.* 2016; 167 (3): 750–62.e14. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2016.10.004>.
38. Leskelä T.T., Lackman J.J., Vierimaa M.M., et al. Cys-27 variant of human δ -opioid receptor modulates maturation and cell surface delivery of Phe-27 variant via heteromerization. *J Biol Chem.* 2012; 287 (7): 5008–20. <https://doi.org/10.1074/jbc.M111.305656>.
39. Yin J., Babaoglu K., Brautigam C.A., et al. Structure and ligand-binding mechanism of the human OX1 and OX2 orexin receptors. *Nat Struct Mol Biol.* 2016; 23 (4): 293–9. <https://doi.org/10.1038/nsmb.3183>.
40. Park S.H., Choi H.J., Yang H., et al. Endoplasmic reticulum stress-activated C/EBP homologous protein enhances nuclear factor-kappaB signals via repression of peroxisome proliferator-activated receptor gamma. *J Biol Chem.* 2010; 285 (46): 35330–9. <https://doi.org/10.1074/jbc.M110.136259>.
41. Engeli R.T., Rhouma B.B., Sager C.P., et al. Biochemical analyses and molecular modeling explain the functional loss of 17 β -hydro-

- xysteroid dehydrogenase 3 mutant G133R in three Tunisian patients with 46, XY Disorders of Sex Development. *J Steroid Biochem Mol Biol.* 2016; 155 (Pt A): 147–54. <https://doi.org/10.1016/j.jsbmb.2015.10.023>.
42. Mao S.S., Cooper C.M., Wood T., et al. Characterization of plasmin-mediated activation of plasma procarboxypeptidase B. Modulation by glycosaminoglycans. *J Biol Chem.* 1999; 274 (49): 35046–52. <https://doi.org/10.1074/jbc.274.49.35046>.
43. Ghersi G., Zhao Q., Salamone M., et al. The protease complex consisting of dipeptidyl peptidase IV and seprase plays a role in the migration and invasion of human endothelial cells in collagenous matrices. *Cancer Res.* 2006; 66 (9): 4652–61. <https://doi.org/10.1158/0008-5472.CAN-05-1245>.
44. Dobrikov M., Dobrikova E., Shveygert M., Gromeier M. Phosphorylation of eukaryotic translation initiation factor 4G1 (eIF4G1) by protein kinase C{alpha} regulates eIF4G1 binding to Mnk1. *Mol Cell Biol.* 2011; 31 (14): 2947–59. <https://doi.org/10.1128/MCB.05589-11>.
45. Lau E., Kluger H., Varsano T., et al. PKCε promotes oncogenic functions of ATF2 in the nucleus while blocking its apoptotic function at mitochondria. *Cell.* 2012; 148 (3): 543–55. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2012.01.016>.
46. Yoshida K., Liu H., Miki Y. Protein kinase C delta regulates Ser46 phosphorylation of p53 tumor suppressor in the apoptotic response to DNA damage. *J Biol Chem.* 2006; 281 (9): 5734–40. <https://doi.org/10.1074/jbc.M512074200>.

Сведения об авторах / About the authors

Галенко-Ярошевский Павел Александрович, д.м.н., проф., чл.-кор. РАН / Pavel A. Galenko-Yaroshevsky, Dr. Sci. Med., Prof., RAS Corr. Member – ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3190-1437>. eLibrary SPIN-code: 1575-6129.

Торшин Иван Юрьевич, к.ф.-м.н., к.х.н. / Ivan Yu. Torshin, PhD – ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2659-7998>. WoS ResearcherID: C-7683-2018. Scopus Author ID: 7003300274. eLibrary SPIN-code: 1375-1114.

Громов Андрей Николаевич / Andrey N. Gromov – ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7507-191X>. WoS ResearcherID: C-7476-2018. Scopus Author ID: 7102053964. eLibrary SPIN-code: 8034-7910 910.

Громова Ольга Алексеевна, д.м.н., проф. / Olga A. Gromova, Dr. Sci. Med., Prof. – ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7663-710X>. WoS ResearcherID: J-4946-2017. Scopus Author ID: 7003589812. eLibrary SPIN-code: 6317-9833. E-mail: unesco.gromova@gmail.com.

Суздаев Константин Филиппович, к.х.н., доцент / Konstantin F. Suzdalev, PhD, Assoc. Prof. – ORCID: <http://orsid.org/0000-0003-4879-0577>. Scopus Author ID: 6505813444. eLibrary SPIN-code: 5598-3781.

Мурашко Роман Алексеевич, д.м.н., доцент / Roman A. Murashko, Dr. Sci. Med., Assoc. Prof. – ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8873-8461>. eLibrary SPIN-code: 8484-2695.

Зеленская Анаит Владимировна, к.м.н., доцент / Anait V. Zelenskaya, PhD, Assoc. Prof. – ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9512-2526>. eLibrary SPIN-code: 7646-3620.

Задорожний Андрей Владимирович, к.м.н., доцент / Andrey V. Zadorozhnyi, PhD, Assoc. Prof. – ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9552-8542>. eLibrary SPIN-code: 8547-1287.

Глечян Тереза Робертовна / Tereza R. Glechyan – ORCID: <https://orcid.org/0009-0002-4983-2433>. eLibrary SPIN-code: 2138-2536.

Симавонян Глеб Владимирович / Gleb V. Simavonyan — ORCID ID: <https://orcid.org/0009-0001-9511-0370>. eLibrary SPIN-code: 2835-7636.

Мухаммад Эсан Мохаммад Исхак / Esan M.I. Muhammad – ORCID: <https://orcid.org/0009-0009-2294-7629>.