

Торшин И.Ю.<sup>1,2</sup>, Громова О.А.<sup>1,2</sup>, Стаховская Л.В.<sup>3</sup>, Семёнов В.А.<sup>1,4</sup>, Громов А.Н.<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>Федеральный исследовательский центр «Информатика и управление» Российской академии наук, Москва, Россия;

<sup>2</sup>Центр хранения и анализа больших данных ФГБОУ ВО «Московский государственный университет им. М.В. Ломоносова», Москва, Россия; <sup>3</sup>НИИ цереброваскулярной патологии и инсульта при ФГБОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва, Россия;

<sup>4</sup>ФГБОУ «Кемеровский государственный медицинский университет» Минздрава России, Кемерово, Россия

<sup>1</sup>119333, Москва, ул. Вавилова, 44, корп. 2; <sup>2</sup>119234, Москва, Ленинские горы, 1;

<sup>3</sup>117997, Москва, ул. Островитянова, 1; <sup>4</sup>650056, Кемерово, ул. Ворошилова, 22а

## Дифференциальный хемореактомный анализ синергидных комбинаций толперизона и нестероидных противовоспалительных препаратов

Перспективным направлением терапии болезненного гипертонуса мышц и судорожных состояний является совместное использование миорелаксантов и нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП).

**Цель исследования** — определить наиболее эффективные и безопасные синергидные комбинации толперизона и НПВП.

**Материал и методы.** Проведен дифференциальный хемореактомный анализ эффектов миорелаксанта толперизона и пяти НПВП (декскетопрофен, эторикоксиб, мелоксикам, напроксен, диклофенак). Оценка биологических активностей исследуемых молекул проводилась по пяти разделам: 1) ингибирование белков метаболизма простагландинов и лейкотриенов; 2) ингибирование эффектов транскрипционного фактора NF-κB, фактора некроза опухолей α и другие противовоспалительные механизмы; 3) ингибирование избыточной коагуляции и агрегации тромбоцитов; 4) вазодинамические эффекты; 5) противоопухолевые свойства на линиях клеток в культуре.

**Результаты и обсуждение.** На основании различий в профилях фармакологической активности толперизона и исследуемых НПВП были выделены наиболее перспективные синергидные комбинации, в которых оба действующих начала дополняют друг друга максимально эффективно и безопасно. Полученные оценки степени синергизма различных комбинаций толперизона и НПВП дают основание утверждать, что наиболее перспективными являются комбинации толперизон + эторикоксиб и толперизон + декскетопрофен, так как именно в этих комбинациях усиливаются противовоспалительные, антитромботические и противоопухолевые эффекты.

**Заключение.** Результаты данного исследования помогут проводить адекватный подбор комбинаций миорелаксантов и НПВП у пациентов с гипертонусом мышц, что позволит повысить эффективность и безопасность лечения.

**Ключевые слова:** толперизон; диклофенак; мелоксикам; декскетопрофен; эторикоксиб; напроксен; хемореактомный анализ синергизма; большие данные.

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

**Для ссылки:** Торшин ИЮ, Громова ОА, Стаховская ЛВ и др. Дифференциальный хемореактомный анализ синергидных комбинаций толперизона и нестероидных противовоспалительных средств. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика.* 2019;11(2):78–85.

### Differential chemoreactome analysis of synergistic combinations of tolperisone and nonsteroidal anti-inflammatory drugs

Torshin I.Yu.<sup>1,2</sup>, Gromova O.A.<sup>1,2</sup>, Stakhovskaya L.V.<sup>3</sup>, Semenov V.A.<sup>1,4</sup>, Gromov A.N.<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>Federal Research Center «Informatics and Management», Russian Academy of Sciences, Moscow, Russia; <sup>2</sup>Big Data Storage and Analysis

Center, M.V. Lomonosov Moscow State University, Moscow, Russia; <sup>3</sup>Research Institute of Cerebrovascular Pathology and Stroke,

N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, Ministry of Health of Russia, Moscow, Russia; <sup>4</sup>Kemerovo State Medical University, Ministry of Health of Russia, Kemerovo, Russia

<sup>1</sup>44, Vavilov St., Build. 2, Moscow 119333; <sup>2</sup>1, Leninskie Gory, Moscow 119234; <sup>3</sup>1, Ostrovityanov St., Moscow 117997;

<sup>4</sup>22a, Voroshilov St., Kemerovo 650056

The concurrent use of muscle relaxants and nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) is a promising treatment for painful muscle hypertonia and convulsive states.

**Objective:** to identify the most effective and safe synergist combinations of tolperisone and NSAIDs.

**Material and methods.** A differential chemoreactome analysis was employed to evaluate the effects of the muscle relaxant tolperisone and five NSAIDs (dexketoprofen, etoricoxib, meloxicam, naproxen, and diclofenac). The biological activities of the molecules under study were assessed in five sections: 1) inhibition of the proteins of prostaglandin and leukotriene metabolism; 2) inhibition of the effects of the transcription factor nuclear factor kappa, tumor necrosis factor-α, and other anti-inflammatory mechanisms; 3) inhibition of excessive blood coagulation and platelet aggregation; 4) vasodynamic effects; 5) antitumor properties on cell lines in culture.

**Results and discussion.** Based on the differences in the pharmacological activity profiles of tolperisone and NSAIDs under study, the investigators identified the most promising synergistic combinations, in which both active ingredients complemented each other as effectively and safely as possible. The obtained estimates of the degree of synergism of various combinations of tolperisone and NSAIDs hold that the most promising

combinations are tolperisone + etoricoxib and tolperisone + dexketoprofen, since it is these combinations that enhance anti-inflammatory, antithrombotic, and antitumor effects.

**Conclusion.** The results of this study will help adequately choose combinations of muscle relaxants and NSAIDs in patients with muscle hyper-tonia, which will be able to improve the efficiency and safety of treatment.

**Keywords:** tolperisone; diclofenac; meloxicam; dexketoprofen; etoricoxib; naproxen; chemoreactome analysis of synergism; big data.

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

**For reference:** Torshin IYu, Gromova OA, Stakhovskaya LV, et al. Differential chemoreactome analysis of synergistic combinations of tolperisone and nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics.* 2019;11(2):78–85.

**DOI:** 10.14412/2074-2711-2019-2-78-85

Миорелаксанты относятся к высокоэффективным препаратам для лечения болезненного гипертонуса мышц, скелетно-мышечной боли, ассоциированной с асептическим воспалением и избыточной физической нагрузкой. Терапевтическое действие миорелаксантов на гипертонус мышц обусловлено не только влиянием на тонус поперечнополосатой мускулатуры, но и дополнительными плейотропными эффектами (прежде всего противовоспалительными). Толперизон — миорелаксант центрального холинолитического действия, который блокирует спинномозговые рефлексы, а также стимулирует вазодилатацию [1].

Сравнительный хемореактомный анализ толперизона с тизанидином и баклофеном показал, что миорелаксанта́ный эффект толперизона осуществляется посредством холинолитического действия, при этом практически не затрагивается адренергическая, дофаминергическая, ГАМКергическая нейротрансмиссия. Были отмечены также возможные антитромботические и противовоспалительные эффекты толперизона, обусловленные ингибированием продукции фактора некроза опухоли (ФНО)  $\alpha$ , модуляцией метаболизма простагландинов и лейкотриенов [2]. Поскольку противовоспалительное действие весьма важно для осуществления полноценного эффекта миорелаксации, в фармакотерапии гипертонуса мышц и судорожных состояний перспективно использовать комбинации толперизона и НПВП.

**Цель** исследования — определить наиболее эффективные и безопасные синергидные комбинации толперизона<sup>1</sup> и НПВП.

**Материал и методы.** С помощью хемоинформационного анализа оценивали синергизм фармакологических эффектов толперизона и пяти часто применяемых НПВП (декскетопрофен<sup>2</sup>, эторикокиб<sup>3</sup>, мелоксикам<sup>4</sup>, напроксен, диклофенак). На основании различий в профилях фармакологической активности толперизона и исследуемых НПВП были выделены наиболее перспективные синергидные комбинации, в которых оба действующих начала дополняют друг друга максимально эффективно и безопасно.

Исследование проводилось с использованием важного направления постгеномной фармакологии — хемореактомного моделирования. В рамках постгеномной парадигмы молекула любого лекарственного средства мимикрирует под определенные метаболиты (вследствие наличия тех или иных сходств в химической структуре) и, связываясь с теми или иными белками протеома, производит соответствующие данному лекарству эффекты (как желательные,

так и нежелательные) [3]. Анализ фармакологических возможностей толперизона и НПВП был проведен на основе хемоинформационного подхода [4–6] — сравнения химической структуры исследуемых молекул со структурами миллионов других молекул, для которых молекулярно-фармакологические свойства известны. Процедура анализа основана на новейших технологиях машинного обучения, разрабатываемых в рамках теории комбинаторного анализа разрешимости и теории метрического анализа признаков описаний [7–9].

Для проведения хемоинформационного анализа был разработан новый математический метод, основанный на комбинаторной теории разрешимости [9–11], в которой определяется  $i$ х-кортеж-инвариант (список фрагментов структур, применимый к структуре молекулы). Данное выражение, отражающее *химическое расстояние* между двумя произвольными молекулами, и было применено для решения задачи прогнозирования фармакологических свойств молекул. На первом этапе хемоинформационного анализа с использованием расстояния  $d$ х устанавливали список наиболее близких к толперизону химических структур. На втором этапе для каждой молекулы из баз данных извлекали все имеющиеся данные экспериментального измерения различных биологических свойств этой молекулы и определяли биологические активности с вычислением соответствующих констант (констант связывания, констант ингибирования —  $K_i$  и др.). Затем оценивали степень синергизма по специально разработанной балльной шкале.

**Результаты и обсуждение.** В ходе хемореактомного анализа для анализируемых молекул были получены оценки 19 500 биологических активностей, осуществляемых в рамках реактома человека. Оценки этих активностей проводили по пяти разделам: 1) ингибирование белков метаболизма простагландинов и лейкотриенов; 2) ингибирование эффектов транскрипционного фактора NF- $\kappa$ B, ФНО- $\alpha$  и другие противовоспалительные механизмы; 3) ингибирование избыточной коагуляции и агрегации тромбоцитов; 4) вазодинамические эффекты; 5) противоопухолевые свойства на линиях клеток в культуре. После этого были выбраны репрезентативные активности, суммированные в табл. 1–3.

#### Ингибирование белков метаболизма простагландинов и лейкотриенов

В табл. 1. приведены хемореактомные оценки ингибирования белков метаболизма простагландинов и лейкотриенов

<sup>1</sup>Калмирекс (ЗАО «ФармФирма «Сотекс»).

<sup>2</sup>Фламадекс (ЗАО «ФармФирма «Сотекс»).

<sup>3</sup>СТРЕГА табс (ЗАО «ФармФирма «Сотекс»).

<sup>4</sup>Амелотекс (ЗАО «ФармФирма «Сотекс»).

Таблица 1. Хемореактомные оценки ингибирования белков метаболизма простагландинов и лейкотриенов толперизоном и различными НПВП

Константа	Ошибка	Единицы	Активность/белок	ТЛП	ДКТП	ЭТК	МЛС	НПК	ДКФ
Инг.	11,4	%	ЦОГ-1	18,8	35,9	33,5	26,6	35,0	39,3
IC50	120,6	нМ	ЦОГ-1	2202,9	2953,2	3404,6	2953,0	2284,2	4929,6
Инг.	14,9	%	ЦОГ-2	14,0	38,3	43,7	41,6	41,8	45,4
IC50	101,0	нМ	ЦОГ-2	2005	2036,9	1295,8	1823,7	1062,9	2357,4
IC50	107,5	нМ	ПГЕ-синтаза	865,4	1648,9	1218,9	1495,0	1432,2	1125,0
Ki	62,6	нМ	Рецептор простаноидов EP1	965,4	266,9	1010,6	432,9	973,4	495,7
Ki	44,1	нМ	Рецептор простаноидов EP3	308,1	135,0	346,9	91,6	170,7	415,8
Ki	53,7	нМ	Рецептор простаноидов EP4	238,3	421,5	343,3	206,7	266,0	522,4
IC50	79,2	нМ	Цистеиновый лейкотриеновый рецептор	654,3	304,9	1133,8	282,6	1671,8	1077,8
Инг.	18,9	%	Лейкотриеновый В4-рецептор	48,1	44,9	52,5	27,1	42,1	28,5
IC50	102,1	нМ	Лейкотриеновый В4-рецептор	724,1	2993,4	572,5	1616,1	1977,7	3100,0
IC50	37,1	нМ	5-липоксигеназа-активирующий белок	216,8	215,5	110,7	213,2	219,7	120,8
Инг.	17,6	%	5-липоксигеназа-активирующий белок	18,8	45,3	35,1	39,7	30,6	40,1
Инг.	12,4	%	Арахидонат-5-липоксигеназа	22,0	36,9	44,0	37,8	41,8	47,1
IC50	110,2	нМ	Арахидонат-5-липоксигеназа	747,4	1346,6	1285,1	1146,7	1227,8	2818,1
IC50	26,8	нМ	Лейкотриеновый В4-рецептор 1	129,8	35,4	138,2	38,7	192,0	145,1

**Примечание.** Инг. – ингибирование; ТЛП, толперизон; ДКТП – декскетопрофен; ЭТК – эторикоксиб; МЛС – мелоксикам; НПК – напроксен; ДКФ – диклофенак; ПГ – простагландин.

нов. Хемореактомный анализ показал, что толперизон является слабым ингибитором циклооксигеназы 2 (ЦОГ-2) – важнейшего таргетного белка всех НПВП (ингибирование на 14%, концентрация полумаксимального ингибирования – IC50=2005 нМ). Естественно, НПВП ингибировали ЦОГ-2 в гораздо большей степени – 38% и более (рис. 1). Таким образом, все НПВП существенно дополняют ингибирование ЦОГ-2 толперизоном.

Из данных табл. 1 видно, что НПВП также способствуют эффективному ингибированию метаболизма лейкотриенов: 5-липоксигеназа-активирующего белка (толперизон – 18,8%, НПВП – 30–45%), арахидонат-5-липоксигеназы (толперизон – 22,0%, НПВП – 37–47%) и др. (см. рис. 1). Таким образом, *эффекты толперизона и НПВП в отношении ингибирования метаболизма лейкотриенов существенно дополняют друг друга.*

### Ингибирование эффектов транскрипционного фактора NF-κB, ФНО-α и другие противовоспалительные механизмы

Как было отмечено ранее, противовоспалительное действие толперизона осуществляется на фоне *ингибирования эффектов ФНО-α и фактора транскрипции NF-κB.* Хемореактомный анализ показал существенное ингибирование толперизоном эффектов NF-κB/ФНО-α (см. табл. 2). Эффекты молекул оценивались с использованием IC50, которая представляет собой концентрацию вещества, необходимую для ингибирования той или иной биологической ак-

тивности на 50%. Очевидно, что более высокое значение IC50 соответствует более слабому ингибированию.

Исследованные молекулы ингибировали синтез ФНО-α в цельной крови (толперизон IC50=126 нМ, НПВП IC50=117–567 нМ), сигналы ФНО-α в мононуклеарных клетках периферической крови (толперизон – на 27,7%, НПВП – на 27–82%) и в клетках печени HepG2 (толперизон IC50=376 нМ, НПВП IC50=381–814 нМ). Таким образом, *эффекты толперизона в отношении ингибирования NF-κB/ФНОα были сравнимы с таковыми НПВП.*

Хемореактомный анализ выявил и другие молекулярные механизмы противовоспалительного действия толперизона, которые могут дополняться эффектами НПВП: ингибирование С-С-хемокиновых рецепторов, матричных протеиназ и каспаз. *Ингибирование каспаз* особенно ярко проявлялось у трех молекул: напроксена (IC50=442–2538 нМ), эторикоксиба (IC50=513–2137 нМ) и толперизона (IC50=1021–1940 нМ). Остальные молекулы характеризовались более слабыми эффектами (IC50=800–5862 нМ; см. табл. 2).

Каспазы являются проапоптотическими ферментами и в то же время участвуют в процессе воспаления. Хотя провоспалительными обычно считаются только каспазы-1, 4, 5 и 11 [12], активность всех каспаз так или иначе связана с воспалением. Каспаза-1 активирует провоспалительные цитокины интерлейкин (ИЛ) 1β и ИЛ-18 и каспазу-7, которая, в свою очередь, усиливает транскрипцию NF-κB-зависимых генов [13]. Каспазы-4, 5, 11 являются рецепторами, связывающими бактериальные липополисахариды грамм-

Таблица 2. Хемореактомные оценки противовоспалительных эффектов толперизона и НПВП, осуществляемых посредством ингибирования NF-κB/ФНО-α и других непростагландиновых механизмов

Константа	Ошибка	Единицы	Активность/белок	ТЛП	ДКТП	ЭТК	МЛС	НПК	ДКФ
IC <sub>50</sub>	213	нМ	Ингибирование ЛПС-индуцированного синтеза ФНО-α в цельной крови	126	117	567	285	567	133
IC <sub>50</sub>	279	нМ	Ингибирование ЛПС-индуцированного синтеза ФНО-α в цельной крови, через 24 ч	237	201	1381	657	1381	209
—	21	%	Ингибирование ФНОα в мононуклеарных клетках периферической крови	27,7	82	27	27	82	82
IC <sub>50</sub>	770	нМ	Ингибирование NF-κB-опосредованной транскрипции в клетках печени HepG2 человека	737	1260	1309	704	655	3575
IC <sub>50</sub>	319	нМ	Ингибирование сигналов ФНО-α в клетках печени HepG2	376	585	650	497	381	814
IC <sub>50</sub>	33	нМ	Ингибирование фактора NF-κB	1732	959	2887	112	3081	5348
IC <sub>50</sub>	3,2	мкг/мл	Ингибирование генерации супероксидного аниона в нейтрофилах	4	5,5	3,7	Н/э	4	7
IC <sub>50</sub>	275	нМ	ПОЛ	135	101	828	508	139	285
IC <sub>50</sub>	138	нМ	Каспаза-1	1021	2110	625	3175	1750	2564
IC <sub>50</sub>	164	нМ	Каспаза-3	1353	2501	1414	2034	2151	2007
IC <sub>50</sub>	130	нМ	Каспаза-6	1230	802	1449	682	1278	952
IC <sub>50</sub>	87	нМ	Каспаза-7	359	556	513	76	442	1873
IC <sub>50</sub>	206	нМ	Каспаза-8	1940	5862	2137	5657	2538	5730
IC <sub>50</sub>	101	нМ	ММП-1	482	738	577	799	727	907
IC <sub>50</sub>	73	нМ	ММП-2	133	315	227	531	379	504
IC <sub>50</sub>	100	нМ	ММП-3	304	1094	843	2221	642	1391
IC <sub>50</sub>	199	нМ	ММП-7	3297	4642	3478	1821	3771	980
IC <sub>50</sub>	63	нМ	ММП-8	133	466	184	290	478	601
IC <sub>50</sub>	99	нМ	ММП-13	301	859	749	654,2	719	882
IC <sub>50</sub>	137	нМ	ММП-14	716	1476	1153	1630	485	2414

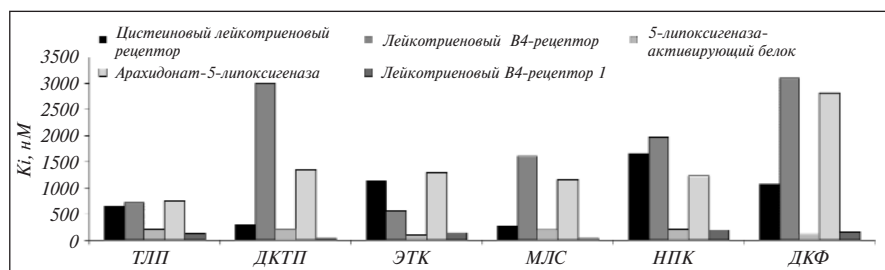
**Примечание.** ЛПС – липополисахарид; ПОЛ – перикисное окисление липидов; ММП – матричная металлопротеиназа; н/э – нет эффекта.

негативных бактерий, и активируют каспазу-1. Каспаза-6 участвует в синтезе ФНО-α [14], каспаза-8 принципиально необходима для синтеза и созревания провоспалительного цитокина ИЛ-1β [15]. Поэтому ингибирование и толперизоном, и НПВП активности каспаз-1, 3, 6, 7, 8 будет существенно дополнять противовоспалительные эффекты, направленные на снижение активности NF-κB/ФНО-α.

### Ингибирование избыточной коагуляции и агрегации тромбоцитов

Хемореактомные оценки указали на воздействие толперизона и

НПВП на коагуляцию крови и агрегацию тромбоцитов. Ингибирование агрегации тромбоцитов связано с действием толперизона и НПВП на метаболизм простагландинов. Так,



**Рис. 1.** Хемореактомные оценки действия толперизона и НПВП на метаболизм лейкотриенов

Таблица 3. Хемореактомные оценки вазодинамических эффектов толперизона и НПВП

Константа	Ошибка	Единицы	Активность/белок	ТЛП	ДКТП	ЭТК	МЛС	НПК	ДКФ
IC <sub>50</sub>	47,5	нМ	АПФ	42,9	388,0	89,7	253,1	358,7	440,3
IC <sub>50</sub>	21,5	нМ	Рецептор вазопрессина V1a	108,3	52,7	88,8	51,0	65,2	88,3
Ki	44,0	нМ	Рецептор вазопрессина V1b	201,8	193,4	313,3	373,5	489,0	1224,8
IC <sub>50</sub>	13,7	нМ	Рецептор вазопрессина V2	24,9	24,9	30,0	12,0	17,2	21,2
Ki	129,9	нМ	Рецептор вазопрессина V2	1578,1	1970,1	1790,8	2303,7	2325,5	3195,6
Ki	49,6	нМ	β <sub>2</sub> -адренергический рецептор	298,5	180,6	141,5	359,1	199,6	593,9
IC <sub>50</sub>	39,6	нМ	Ренин	122,3	406,8	160,5	400,2	132,7	388,6
IC <sub>50</sub>	51,9	нМ	NMDA-рецептор, GRIN1/GRIN2A	289,7	934,8	278,8	1081,3	401,2	489,7

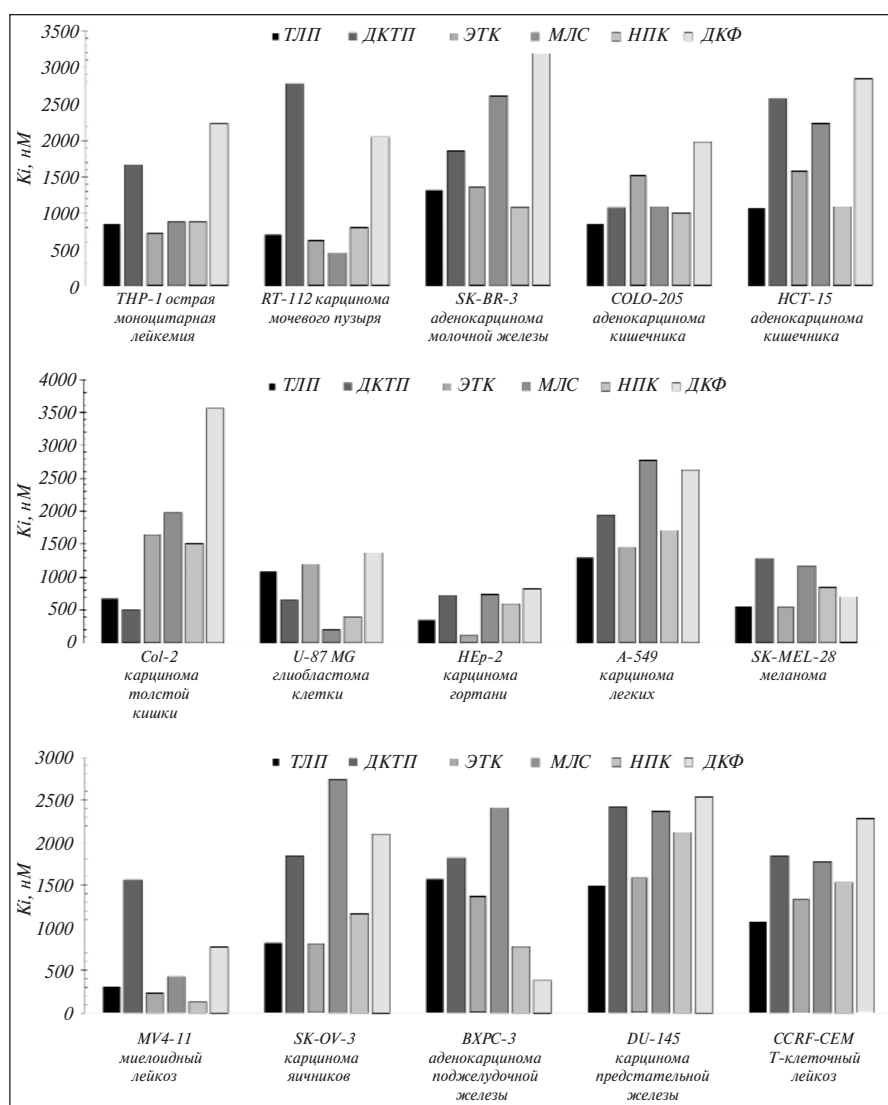


Рис. 2. Хемореактомные оценки противоопухолевых эффектов толперизона и НПВП

толперизон и НПВП ингибировали рецептор тромбоксана A<sub>2</sub> (толперизон IC<sub>50</sub>=340 нМ, НПВП IC<sub>50</sub>=692–2874 нМ) и

406 нМ). Таким образом, сочетание толперизона с НПВП способствует снижению повышенного тонуса сосудов.

тромбоксан синтазу (толперизон IC<sub>50</sub>=192 нМ, НПВП IC<sub>50</sub>=173–757 нМ), а также адгезию тромбоцитов к коллагену (толперизон IC<sub>50</sub>=172 нМ, НПВП IC<sub>50</sub>=230–292 нМ). Данные механизмы участвуют в ингибировании опосредованной аденозиндифосфатом агрегации тромбоцитов (толперизон IC<sub>50</sub>=351 нМ, НПВП IC<sub>50</sub>=351–1898 нМ) и агрегации тромбоцитов плазмы, индуцированной арахидоновой кислотой (толперизон IC<sub>50</sub>=583 нМ, НПВП IC<sub>50</sub>=258–937 нМ).

Полученные хемореактомные оценки антикоагулянтного действия исследованных молекул, по-видимому, связаны с торможением экспрессии фактора коагуляции VII, индуцированной ИЛ-1 (толперизон IC<sub>50</sub>=1501 нМ, НПВП IC<sub>50</sub>=2214–2563 нМ), а также с ингибированием самого фактора коагуляции VII (толперизон IC<sub>50</sub>=53 нМ, НПВП IC<sub>50</sub>=58–232 нМ) и тромбина (толперизон IC<sub>50</sub>=530 нМ, НПВП IC<sub>50</sub>=862–1562 нМ).

### Вазодинамические эффекты

Хемореактомные оценки вазодинамических эффектов толперизона и НПВП (см. табл. 3) установили возможность ингибирования активности ангиотензинпревращающего фермента – АПФ (толперизон IC<sub>50</sub>=43 нМ, НПВП IC<sub>50</sub>=89–440 нМ), рецепторов вазопрессина (толперизон IC<sub>50</sub>=15–1578 нМ, НПВП IC<sub>50</sub>=12–3195 нМ), β<sub>2</sub>-адренергического рецептора (толперизон IC<sub>50</sub>=299 нМ, НПВП IC<sub>50</sub>=141–593 нМ) и ренина (толперизон IC<sub>50</sub>=122 нМ, НПВП IC<sub>50</sub>=132–



**Противоопухолевые свойства на линиях клеток в культуре**

Хемореактомные оценки *противоопухолевых эффектов толперизона и НПВП в культурах опухолевых клеток* (рис. 2) позволили установить, что все изученные молекулы в той или иной степени ингибировали рост опухолевых клеток. Например, толперизон проявлял активность в отношении всех типов исследованных клеток ( $IC_{50}=304-1489$  нМ). Декскетопрофен и эторикоксиб характеризовались максимальным эффектом в отношении клеток карциномы толстой кишки (линия Col-2,  $IC_{50}=493,5$  нМ), глиобластомы (U-87 MG,  $IC_{50}=636,0$  нМ), карциномы гортани (HEp-2,  $IC_{50}=715.5$  нМ) и меланомы (SK-MEL-28,  $IC_{50}=1275,6$  нМ). В то же время, например, диклофенак был максимально эффективен в отношении клеток карциномы гортани (HEp-2,  $IC_{50}=806,7$  нМ), меланомы (SK-MEL-28,  $IC_{50}=694,2$  нМ), миелоидного лейкоза (MV4-11,  $IC_{50}=766,1$  нМ), аденокарциномы поджелудочной железы (VXRC-3,  $IC_{50}=369,6$  нМ) и др. Таким образом, хемореактомные оценки противоопухолевой активности указали на *дифференцированное действие исследованных молекул на различные виды опухолей*.

**Количественный анализ синергидности толперизона и НПВП по балльной шкале**

Результаты дифференциального хемореактомного анализа показывают, что толперизон и НПВП могут существенно дополнять эффекты друг друга. Для выбора НПВП, который проявляет наибольший синергизм с толперизоном, мы разработали специальную балльную шкалу. Шкала для оценки синергидности анализируемых НПВП и толперизона включала балльные оценки каждой из фармакологических активностей, представленных в табл. 1–3. Шкала состоит из пяти разделов, рассмотренных выше: 1) ингибирование белков метаболизма простагландинов и лейкотриенов; 2) ингибирование эффектов NF-κB/ФНО-α и другие противовоспалительные механизмы; 3) ингибирование избыточной коагуляции и агрегации тромбоцитов; 4) вазодинамические эффекты; 5) противоопухолевые свойства на различных линиях клеток в культуре. Сравнение эффектов толперизона и НПВП по каждой из исследованных активностей осуществлялось по 3-балльной системе: 0 баллов – толперизон проявляет активность,

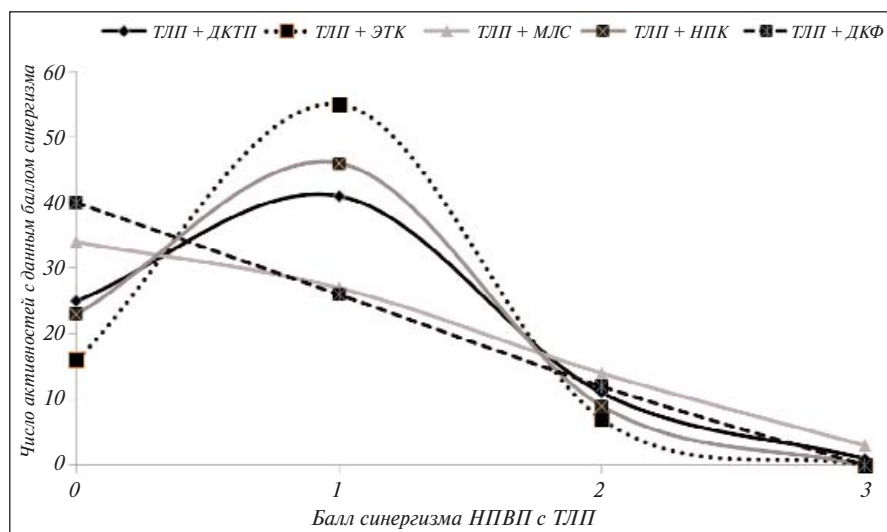


Рис. 3. Распределение балла синергизма толперизона с различными НПВП

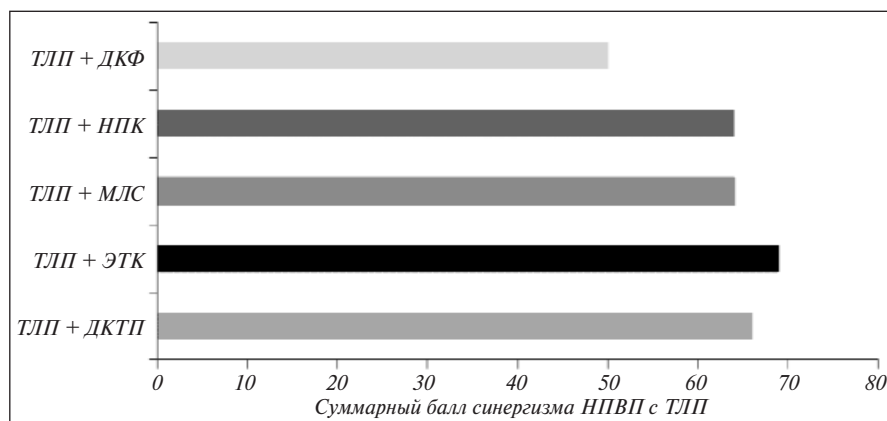


Рис. 4. Суммарный балл синергизма толперизона с различными НПВП

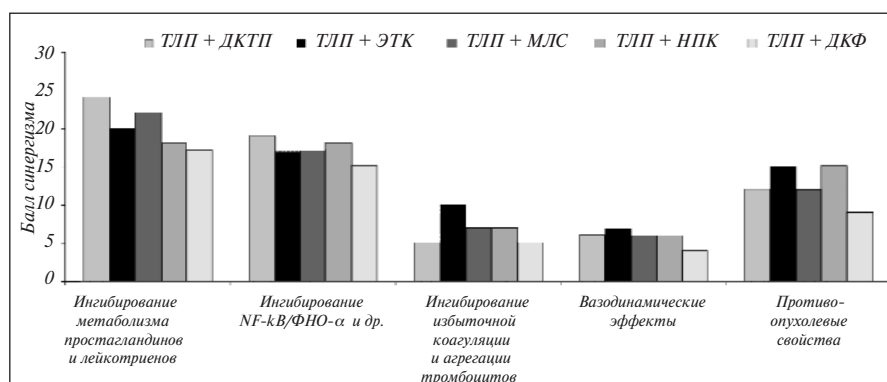


Рис. 5. Суммарная оценка синергизма толперизона с различными НПВП по пяти разделам балльной шкалы

не найденную у НПВП (константа активности отличается в 2–3 раза и более); 1 балл – эффект толперизона сравним с эффектом НПВП; 2 балла – НПВП существенно дополняет эффекты толперизона; 3 балла – НПВП проявляет активность, не найденную для толперизона. Вычисление баллов синергизма для каждой активности по пяти разделам основывалось на статистических различиях в значениях кон-

стант, полученных при дифференциальном хемореактомном анализе толперизона и НПВП.

Оценка результатов, приведенных в табл. 1–5, по балльной шкале показала, что наиболее подходящими синергистами миорелаксанта толперизона являются эторикоксиб, декскетпрофен и напроксен. Анализ распределения балла синергизма между толперизоном и различными НПВП (рис. 3) выявил, что для наиболее типичной для эторикоксиба, декскетпрофена и напроксена была оценка в 1 балл, т. е. эффект толперизона сравним с эффектом данного НПВП. В то же время для мелоксикама и диклофенака более характерным оказалось значение 0 баллов, т. е. толперизон проявляет активность, не найденную у данного НПВП (см. рис. 3). Суммарный балл синергизма толперизона с различными НПВП был максимальным для комбинаций толперизон + эторикоксиб, толперизон + декскетпрофен и несколько ниже – для комбинации толперизон + напроксен (рис. 4).

Анализ оценок синергизма толперизона с НПВП по пяти разделам балльной шкалы показал, что в ингибировании белков метаболизма простагландинов и лейкотриенов и эффектов NF-κB/ФНО-α максимальный синергизм достигается для комбинации толперизон + декскетпрофен. В то же время в ингибировании избыточной коагуляции и агрегации тромбоцитов, осуществлении вазодинамических и противоопухолевых эффектов максимальный синергизм проявила комбинация толперизон + эторикоксиб (рис. 5).

Итак, толперизон, как и другие миорелаксанты, целесообразно использовать в комбинации с НПВП. Как показывают результаты рандомизированных клинических ис-

следований и метаанализов, миорелаксанты способны усиливать анальгетическое действие НПВП [16–18], существенно улучшать качество жизни пациентов с болью в мышцах и суставах, что позволяет избежать дополнительных затрат на неэффективные методы лечения [19, 20].

**Заключение.** Использование миорелаксантов и НПВП при комплексном лечении скелетно-мышечной боли позволяет уменьшить боль и спазм, вызванные дистонией или патологическим повышением тонуса поперечнополосатой мускулатуры при различных неврологических заболеваниях (церебральный паралич с повышением тонуса, спинномозговой паралич со спазмами и спинальным автоматизмом, контрактуры в конечностях вследствие травм спинного мозга). Поскольку скелетно-мышечная боль часто сопровождается воспалением, то миорелаксанты целесообразно применять в сочетании с НПВП. Врач должен проводить адекватный подбор комбинаций миорелаксантов и НПВП у пациентов с гипертонусом мышц, что позволяет повысить эффективность и безопасность лечения.

Результаты дифференциального хемореактомного анализа эффектов миорелаксанта толперизона в составе препарата калмирекс и пяти НПВП (декскетпрофен, эторикоксиб, мелоксикам, напроксен, диклофенак) позволяют утверждать, что наиболее перспективными являются комбинации толперизон + эторикоксиб и толперизон + декскетпрофен, которые характеризуются наибольшим противовоспалительным, антитромботическим и противоопухолевым эффектом.

Работа выполнена по гранту РФФИ № 18-07-00944 и № 17-07-01419.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Машковский МД. Лекарственные средства. 17-е изд. Москва: Новая Волна; 2014. С. 98–9. [Mashkovskii MD. *Lekarstvennyye sredstva [Medicines]*. 17th ed. Moscow: Novaya Volna; 2014. P. 98–9.]
2. Торшин ИЮ, Громова ОА, Стаховская ЛВ, Семёнов ВА. Хемореактомный анализ молекул толперизона, тизанидина и баклофена: холинолитические, спазмолитические и анальгетические механизмы действия. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2018;10(4):72–80. [Torshin IYu, Gromova OA, Stakhovskaya LV, Semenov VA. Chemoreactome analysis of tolperisone, tizanidine, and baclofen molecules: anticholinergic, antispasmodic, and analgesic mechanisms of action. *Neurologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2018;10(4):72–80. (In Russ.)]. doi: 10.14412/2074-2711-2018-4-72-80
3. Torshin IYu. Bioinformatics in the post-genomic era: physiology and medicine. New York: NovaBiomedicalBooks; 2007.
4. Torshin IY, Rudakov KV. On the application of the combinatorial theory of solvability to the analysis of chemographs. Part 1: fundamentals of modern chemical bonding theory and the concept of the chemograph. *Pattern Recognition and Image Analysis (Advances in Mathematical Theory and Applications)*. 2014;24(1):11–23.
5. Torshin IY, Rudakov KV. On the application of the combinatorial theory of solvability to the analysis of chemographs. Part 2: local completeness of invariants of chemographs in view of the combinatorial theory of solvability. *Pattern Recognition and Image Analysis (Advances in Mathematical Theory and Applications)*. 2014;24(2):196–208.
6. Torshin IY, Rudakov KV. On the theoretical basis of the metric analysis of poorly formalized problems of recognition and classification. *Pattern Recognition and Image Analysis (Advances in Mathematical Theory and Applications)*. 2015;25(4):577–87.
7. Torshin IY, Rudakov KV. Combinatorial analysis of the solvability properties of the problems of recognition and completeness of algorithmic models. Part 1: factorization approach. *Pattern Recognition and Image Analysis (Advances in Mathematical Theory and Applications)*. 2017;27(1):16–28.
8. Torshin IY, Rudakov KV. Combinatorial analysis of the solvability properties of the problems of recognition and completeness of algorithmic models. Part 2: metric approach within the framework of the theory of classification of feature values. *Pattern Recognition and Image Analysis (Advances in Mathematical Theory and Applications)*. 2017;27(2):184–99.
9. Torshin IY. Optimal dictionaries of the final information on the basis of the solvability criterion and their applications in bioinformatics. *Pattern Recognition and Image Analysis (Advances in Mathematical Theory and Applications)*. 2013;23(2):319–27.
10. Torshin IY, Rudakov KV. On metric spaces arising during formalization of recognition and classification problems. Part 1: Properties of compactness. *Pattern Recognition and Image Analysis (Advances in Mathematical Theory and Applications)*. 2016;26(2):274–284.
11. Torshin IY, Rudakov KV. On metric spaces arising during formalization of problems of recognition and classification. Part 2: density properties. *Pattern Recognition and Image Analysis (Advances in Mathematical Theory and Applications)*. 2016;26(3):483–96.
12. Galluzzi L, Lopez-Soto A, Kumar S, Kroemer G. Caspases Connect Cell-Death Signaling to Organismal Homeostasis. *Immunity*. 2016 Feb 16;44(2):221–31. doi: 10.1016/j.immuni.2016.01.020.
13. Sollberger G, Strittmatter GE, Garstkiewicz M, et al. Caspase-1: the inflammasome and beyond. *Innate Immun*. 2014 Feb;20(2):115–25. doi: 10.1177/1753425913484374. Epub 2013 May 15.
14. Ladha S, Qiu X, Casal L, et al. Constitutive ablation of caspase-6 reduces the inflammatory

response and behavioural changes caused by peripheral pro-inflammatory stimuli. *Cell Death Discov.* 2018 Mar 12;4:40. doi: 10.1038/s41420-018-0043-8. eCollection 2018.

15. Monie TP, Bryant CE. Caspase-8 functions as a key mediator of inflammation and pro-IL-1 $\beta$  processing via both canonical and non-canonical pathways. *Immunol Rev.* 2015 May;265(1):181-93. doi: 10.1111/imr.12284.

16. Парфенов ВА, Яхно НН, Кукушкин МЛ и др. Острая неспецифическая (скелетно-мышечная) поясничная боль. Рекомендации Российского общества по изучению боли (РОИБ). *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика.* 2018;10(2):4–11. [Parfenov VA, Yakhno NN, Kukushkin ML, et al. Acute non-specific (musculoskeletal) low back pain Guidelines of the Russian Society for the Study

of Pain (RSSP). *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics.* 2018;10(2):4–11. (In Russ.]. doi: 10.14412/2074-2711-2018-2-4-11

17. Pareek A, Chandurkar N, Chandanwale A, et al. Aceclofenac-tizanidine in the treatment of acute low back pain: a double-blind, double-dummy, randomized, multicentric, comparative study against aceclofenac alone. *Eur Spine J.* 2009;18(12):1836-42. doi: 10.1007/s00586-009-1019-4

18. Андреев АВ, Громова ОА, Скоромец АА. Применение мидокалмовых блокад в лечении спондилогенных поясничных болевых синдромов. Результаты двойного слепого исследования. *Русский медицинский журнал.* 2002;10(21):968-72. [Andreev AV, Gromova OA, Skoromets AA. The use of mido-

calm blockades in the treatment of spondylo-genic lumbar pain syndromes. Results of the double-blind study. *Russkii meditsinskii zhurnal.* 2002;10(21):968-72. (In Russ.)].

19. Fischhoff D, Spivakovsky S. Are pharmacological treatments for oro-facial pain effective? *Evid Based Dent.* 2018 Mar 23;19(1):28-29. doi: 10.1038/sj.ebd.6401294.

20. Герасимова ОН, Парфенов ВА, Калимеева ЕЮ. Лечение пациентов с острой и подострой дорсалгией. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика.* 2018;10(3):36–41. [Gerasimova ON, Parfenov VA, Kalimeeva EYu. Treatment of patients with acute and subacute dorsalgia. *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics.* 2018;10(3):36–41. (In Russ.)]. doi: 10.14412/2074-2711-2018-3-36-41

Поступила 24.03.2019

#### Декларация о финансовых и других взаимоотношениях

Публикация статьи поддержана 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.