

Хемореактомный анализ центральных механизмов нестероидных противовоспалительных препаратов

© О.А. ГРОМОВА^{1,2}, И.Ю. ТОРШИН^{1,2}, М.В. ПУТИЛИНА³, Л.В. СТАХОВСКАЯ³, К.В. РУДАКОВ^{1,2}

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

²Центр хранения и анализа больших данных ФГБОУ ВО «Московский государственный университет им. М.В. Ломоносова», Москва, Россия;

³Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова, Москва, Россия

Резюме

Цель исследования. Хемореактомное моделирование у крыс фармакологических центральных эффектов нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП): декскетопрофена, кетопрофена, ацеклофенака, лорноксикама.

Материал и методы. Анализ фармакологического спектра центрального действия декскетопрофена, кетопрофена, ацеклофенака и лорноксикама был проведен на основе хемоинформационного подхода, т.е. сравнения эффективности исследуемых молекул с определенной химической структурой со структурами других молекул, для которых молекулярно-фармакологические свойства уже установлены.

Результаты. Эффективность центрального действия НПВП обусловлена ингибированием рецепторов каннабиноидов CB-1, ваниллоидного рецептора TRPV1, NMDA- и AMPA-рецепторов и транспортера обратного захвата γ-аминомасляной кислоты (ГАМК), причем наиболее эффективным ингибитором являлся декскетопрофен. Безопасность центральных эффектов обусловлена слабыми взаимодействиями исследованных НПВП с опиоидными, адренергическими, серотониновыми и дофаминовыми рецепторами. Хемореактомное моделирование позволило сравнить особенности действия исследованных НПВП на боль и судороги.

Заключение. Ингибирование молекулами НПВП рецепторов CB-1, TRPV1, NMDA, AMPA и ГАМК-транспортера соответствует снижению интенсивности ноцицептивных сигналов. Слабое вмешательство исследованных НПВП в опиоидную, адренергическую, серотониновую и дофаминергическую нейротрансмиссию соответствует снижению центральных побочных эффектов НПВП и меньшему антагонизму этих НПВП с экзогенными и эндогенными опиоидами.

Ключевые слова: декскетопрофен, кетопрофен, ацеклофенак, лорноксикам, хемоинформатика.

Информация об авторах:

Громова О.А. — <https://orcid.org/0000-0002-7663-710X>; e-mail: unesco.gromova@gmail.com

Торшин И.Ю. — <https://orcid.org/0000-0002-2659-7998>, e-mail: tiy@ccas.ru

Путилина М.В. — <https://orcid.org/0000-0002-8655-8501>

Стаховская Л.В. — <https://orcid.org/0000-0001-6325-9237>; e-mail: rsmu@rsmu.ru

Рудаков К.В. — <https://orcid.org/0000-0002-5939-4871>; e-mail: elenrud2008@yandex.ru

Как цитировать:

Громова О.А., Торшин И.Ю., Путилина М.В., Стаховская Л.В., Рудаков К.В. Хемореактомный анализ центральных механизмов нестероидных противовоспалительных препаратов. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2020;120(1):70-77. <https://doi.org/10.17116/jnevro202012001170>

The chemoreactomic analysis of the central mechanisms of action of non-steroidal anti-inflammatory drugs

© О.А. GROMOVA^{1,2}, I.YU. TORSHIN^{1,2}, M.V. PUTILINA³, L.V. STAKHOVSKAIA², K.V. RUDAKOV^{1,2}

¹Federal Research Center «Informatics and management» of the Russian Academy of Sciences, Moscow, Russia;

²Center of Big Data Storage and Analysis of Lomonosov Moscow State University, Moscow, Russia;

³Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia

Abstract

Objective. To perform a chemoreactome modeling of the pharmacological central effects of 4 non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs): dexketoprofen, ketoprofen, aceclofenac, lornoxicam.

Material and methods. An analysis of the pharmacological spectrum of the central action of dexketoprofen, ketoprofen, aceclof-

Автор, ответственный за переписку: Громова Ольга Алексеевна — e-mail: unesco.gromova@gmail.com

Corresponding author: Gromova O.A. — e-mail: unesco.gromova@gmail.com

enac and lornoxicam was based on the chemoinformatic approach, which compared drug-likeness properties with public and commercial software.

Results. The effectiveness of NSAIDs is related to the inhibition of cannabinoid receptors CB-1, the vanilloid receptor TRPV1, NMDA and AMPA receptors and of the GABA reuptake transporter, with dexketoprofen being the most effective inhibitor. The safety of the central effects of NSAID is due to weak interactions of the NSAIDs studied with opioid, adrenergic, serotonin and dopamine receptors. Chemoreactome modeling made it possible to compare the particulars of the effects of the studied NSAIDs on experimental pain and cramps.

Conclusions. Inhibition of CB-1, TRPV1, NMDA, AMPA, GABA transporter by the NSAID molecules corresponds to a decrease in the intensity of nociceptive signals. A weak intervention of the studied NSAIDs in opioid, adrenergic, serotonin and dopaminergic neurotransmission corresponds to a decrease in the central side-effects of NSAIDs and to a lessened antagonism of these NSAIDs towards exogenous and endogenous opioids.

Keywords: dexketoprofen, ketoprofen, aceclofenac, lornoxicam, chemoinformatics.

Information about the authors:

Gromova O.A. — <https://orcid.org/0000-0002-7663-710X>; e-mail: unesco.gromova@gmail.com

Torshin I.Yu. — <https://orcid.org/0000-0002-2659-7998>; e-mail: tiy@ccas.ru

Putilina M.V. — <https://orcid.org/0000-0002-8655-8501>; e-mail: profput@mail.ru

Stakhovskaia L.V. — <https://orcid.org/0000-0001-6325-9237>; e-mail: lvstah@mail.ru

Rudakov K.V. — <https://orcid.org/0000-0002-5939-4871>; e-mail: elenrud2008@yandex.ru

To cite this article:

Gromova OA, Torshin IYu, Putilina MV, Stakhovskaia LV, Rudakov KV. Chemoreactomic analysis of the central mechanisms of action of non-steroidal anti-inflammatory drugs. *S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry = Zhurnal Nevrologii i Psikiatrii imeni S.S. Korsakova*. 2020;120(1):70-77. (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/jnevro202012001170>

В современной медицине проблема терапии боли на сегодняшний день является одной из наиболее актуальных и приоритетных. Это связано, с одной стороны, с тем, что распространенность неонкологических болевых синдромов в популяции составляет до 85% [1]. С другой стороны, эта ситуация усугубляется тем, что у 40% пациентов боль переходит в хроническую форму [2]. В последние годы значительно улучшился фармакологический арсенал средств терапии пациентов с болевыми синдромами [3]. Наряду с решенными задачами остаются вопросы, которые затрудняют реальную клиническую практику. Наиболее остро стоит вопрос о возможности эффективной, длительной и безопасной медикаментозной терапии. В стандарты терапии боли входят различные препараты с высоким уровнем доказательности, среди которых опиоиды занимают одно из приоритетных мест в купировании острой боли. Препараты опиоидной группы как «безопасные анальгетики» для купирования острой и хронической боли стали широко использоваться в США с середины 1990 г. В России также большое число врачей стали чаще использовать данную группу препаратов у неонкологических пациентов. Однако в США в 1999–2017 гг. из-за опиоидной зависимости умерли почти 400 тыс. человек [4]. По предварительной оценке «The New York Times», в 2016 г. жертвами передозировок стали от 59 до 65 тыс. человек; это больше, чем ежегодно погибают в автокатастрофах [5]. Сейчас во всем мире вызывает опасения «опиоидная эпидемия» (растущее число смертей вследствие бесконтрольного употребления опиоидных анальгетиков), поэтому при использовании опиоидных анальгетиков врачу необходимы определенные знания и особая осторожность в свете развития привыкания. На сегодняшний день средством первого выбора для снятия болевого синдрома остаются нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП).

Благодаря снижению синтеза провоспалительных простагландинов посредством ингибирования циклооксигена-

зы-2 (ЦОГ-2) НПВП представляют собой значимую альтернативу опиоидным анальгетикам. Наряду с НПВП и опиоидами для анальгезии могут быть использованы препараты других групп: антиконвульсанты, антидепрессанты, агонисты рецепторов γ -аминомасляной кислоты (ГАМК), антагонисты N-метил-D-аспартатных (NMDA) рецепторов глутамата, блокаторы тетродотоксин-резистентных натриевых каналов, блокаторы кальциевых каналов N-типа, агонисты никотиновых рецепторов, агонисты α 2-адренорецепторов, каннабиноиды и др. [6].

Эффективность фармакотерапии боли может быть повышена посредством дополнения НПВП препаратами из перечисленных выше групп. При этом важно принимать во внимание возможность существования центральных механизмов анальгетического действия НПВП, реализующихся посредством нейромедиаторных систем, которые напрямую не связаны с модуляцией метаболизма простагландинов. В связи с этим для планирования эффективной и безопасной фармакотерапии важно оценивать механизмы центрального действия НПВП.

Отметим, что в современной фармакологии нет общепринятого и унифицированного способа установления «спектров» фармакологического действия препаратов [7], который позволял бы объективно выявлять различия в центральном действии различных НПВП. Такого рода оценки могут быть получены с использованием новейшего направления постгеномной фармакологии — хемореактомного анализа [3–5]. В настоящей работе представлены результаты хемореактомного анализа центральных свойств наиболее часто используемых четырех НПВП: декскетопрофена, кетопрофена, ацеклофенака и лорноксикама.

Материал и методы

В рамках постгеномной парадигмы молекула любого лекарственного средства «мимикрирует» под определенные метаболиты и, связываясь с теми или иными белка-

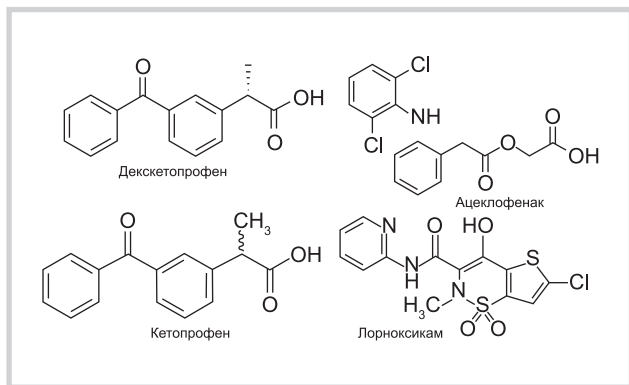


Рис. 1. Химические формулы исследованных молекул.

Fig. 1. The chemical formulas of the molecules studied.

ми протеома, производит соответствующие данному лекарству эффекты [6]. Анализ фармакологического спектра центрального действия декскетопрофена, кетопрофена, ацеклофенака и лорноксикама (рис. 1) был проведен на основе хемоинформационного подхода, т.е. сравнения эффективности исследуемых молекул с определенной химической структурой со структурами других молекул, для которых молекулярно-фармакологические свойства уже установлены [8]. Процедура анализа основана на новейших технологиях машинного обучения, разрабатываемых в теории топологического и метрического анализа признаков описаний [9–11].

Хемоинформационный анализ позволяет найти молекулы, схожие с исследуемыми, и оценить физиологические, фармакологические и другие свойства исследуемой молекулы на основе имеющейся информации о свойствах молекул, наиболее близких по структуре. Хемореактомный анализ механизмов центрального действия НПВП проводили в три этапа.

На первом этапе формировали выборку исходных данных. С этой целью по ключевым словам, описывающим центральное действие («dopamine», «adrenergic», «opioid», «histamine», «serotonin», «glutamate», «analgesic» и др., всего 35 терминов), из базы данных PUBCHEM [PUBCHEM] извлекали соответствующие биологические активности молекул. Всего было найдено 1627 активностей для 25 129 молекул.

На втором этапе анализа устанавливали список молекул с известными свойствами, наиболее близкими к каждой из исследуемых молекул (см. рис. 1). Это осуществляли посредством вычисления «метрического химического расстояния» d_x между молекулами. Процедуры вычисления метрики d_x основаны на комбинаторной теории разрешимости в применении к хемографам (χ -графам) — математическим объектам, используемым для описания структур молекул [12–14].

На третьем этапе, для каждой молекулы из баз данных извлекали все имеющиеся данные экспериментального измерения различных биологических свойств этой молекулы и оценивали биологические активности с вычислением соответствующих констант (констант связывания, констант ингибирования и др.). Настройку весов метрик d_x и прогнозирование центральных свойств исследуемых НПВП проводили современными методами прогнозирования целевых числовых переменных [15, 16].

Результаты

Результаты хемореактомного анализа позволили оценить эффекты НПВП на адренергические, серотониновые, дофаминовые, ангиотензиновые, опиоидные, каннабиноидные, брадикининовые рецепторы; нейрональные рецепторы ГАМК, глутамата, ацетилхолина, гистамина и ваннилоидов.

Для количественной оценки эффектов НПВП вычисляли константы ингибирования (K_i , IC_{50}) и активации (EC_{50}) соответствующих рецепторов, константы диссоциации комплексов НПВП-рецептор (K_d), а также оценивали степени активации/ингибирования рецепторов (в процентах от эффектов соответствующих эндогенных лигандов). Для получения оценок значений констант, представленных в последующих таблицах, анализировали результаты от 5 до 142 независимых хемореактомных экспериментов (в среднем 24 эксперимента на один тип рецептора).

НПВП и опиоидергическая нейротрансмиссия

Взаимодействие между НПВП и опиоидами может осуществляться вследствие как взаимодействий НПВП с опиоидными рецепторами, так и изменений экспрессии генов, кодирующих сами белки-рецепторы или же сигнальные белки, передающие сигнал от рецепторов внутрь нейронов [16]. Эффекты опиоидергической нейротрансмиссии осуществляются при участии сигналов от эндогенных каннабиноидов (эндоканнабиноидов), активирующих одноименные рецепторы [17]. Основными эндоканнабиноидами являются анамид (N-арахидонилэтаноламид) и N-пальмитоилэтаноламид, активирующие рецепторы CB-1, CB-2 и TRPV1. Эндоканнабиноиды принимают участие в регуляции восприятия боли и синтезируются из эйкозаноидов. Ингибирование ЦОГ-2 молекулами НПВП модулирует метаболизм эйкозаноидов и соответственно изменяет каннабиноидергическую нейротрансмиссию. Альтернативно НПВП могут влиять на опиоиды через систему простагландиновых сигналов [6].

Например, подкожное введение ацетилсалицилата уменьшает обезболивающие эффекты морфина [18]. В то же время ацетилсалицилат, подобно морфину, угнетает электрическую активность нейронов вентрального ядра таламуса. Индометацин потенцирует побочные эффекты опиоидов (угнетение двигательной активности, гипертермия), усиливает угнетающий эффект морфина на электрическую активность и др. [19]. Известно, что кеторолак, ибупрофен, нимесулид могут предотвращать развитие опиатной химической зависимости у крыс [20].

Хемореактомный анализ показал, что исследованные НПВП могут являться слабыми ингибиторами дельта- и сигма-опиоидных рецепторов (табл. 1). Ингибирующие эффекты всех четырех НПВП достоверно не различались для каппа-опиоидных рецепторов (значения констант ингибирования K_i в диапазоне 1790...3700 нМ) и мю-опиоидных рецепторов ($K_i=805...1090$ нМ). Напомним, что более низкие значения констант ингибирования (K_i , IC_{50}) соответствуют более высокой степени ингибирования рецепторов.

В то же время декскетопрофен и лорноксикам в меньшей степени ингибируют дельта-опиоидные ($IC_{50}=173...315$ нМ, кетопрофен, ацеклофенак — 62...87 нМ) и сигма-опиоидные рецепторы ($K_i=261...275$ нМ, кетопрофен, ацеклофенак — 130...172 нМ). Активация сигма-опиоидных ре-

Таблица 1. Хемореактомные оценки воздействия на рецепторы опиоидов и каннабиноидов

Table 1. Chemoreactomic assessments of the effects on opioid and cannabiod receptors

Таргетный белок	Об.	Ед.	ДКП	КТП	АЦК	ЛРН
Дельта-опиоидный рецептор	IC50	нМ	315,4	62,0	86,6	172,9
Сигма-опиоидный рецептор	Ki	нМ	275,4	172,3	130,9	261,0
Каннабиноидный рецептор CB1	Ki	нМ	144,6	238,0	214,6	576,8
Ваниллоидный рецептор TRPV1	IC50	нМ	1103,3	602,2	2248,4	1106,9
Ваниллоидный рецептор TRPV1	Ингиб.	%	17,1	9,0	5,8	9,2

Примечание. Здесь и в табл. 2—4: Об. — обозначение константы биологической активности (константы) в соответствии с международной номенклатурой; Ингиб. — молекула ингибирует рецептор; Ед. — единицы измерения константы; ДКП — декскетопрофен; КТП — кетопрофен; АЦК — ацеклофенак; ЛРН — лорноксикам.

Note. Des. — Designation of the constant of biological activity (constant) in accordance with international nomenclature; Inhibit. — the molecule inhibits the receptor; Units — units of measurement of a constant; DCT — dexketoprofen; KTP — ketoprofen; ACC — aceclofenac; LRN — lornoxicam.

Таблица 2. Хемореактомные оценки воздействия на рецепторы глутамата

Table 2. Chemoreactomic assessments of the effects of NSAIDs on glutamate receptors

Таргетный белок	Об.	Ед.	ДКП	КТП	АЦК	ЛРН
NMDA-рецептор	IC50	нМ	1086.3	1629.6	1651.3	1107.2
NMDA-рецептор	Ингиб.	%	14.2	14.3	15.6	18.4
NMDA-рецептор дзета-1	IC50	нМ	479.7	1057.1	465.3	1052.9
NMDA-рецептор Grin1/Grin2b	IC50	нМ	1241.9	848.3	1010.4	135.3
NMDA-рецептор Grin1a/Grin2a	Ki	нМ	444.4	1242.3	1081.9	1016.5
AMPA-рецептор	Ki	нМ	334.9	706.9	1084.2	1109.3
AMPA-рецептор	Ингиб.	%	43.7	16.6	19.7	24.4

цепторов эндорфинами важна для снижения хронической боли [21], поэтому меньшее вмешательство декскетопрофена в опиоидергическую нейротрансмиссию соответствует меньшему антагонизму этого НПВП с экзогенными и эндогенными опиоидами.

Хемореактомный анализ показал, что исследованные НПВП могут являться слабыми ингибиторами каннабиноидного рецептора CB-1 ($K_i=144...576$ нМ). В то же время эндогенные каннабиноиды и НПВП могут взаимодействовать с ноцицептивным ваниллоидным рецептором TRPV1.

Одним из известных агонистов рецептора TRPV1 является капсаицин из экстракта перца [22], и активация этого рецептора ассоциирована с формированием ощущения «жгучей» боли. Хемореактомный анализ указал на возможность того, что исследованные НПВП являются ингибиторами ваниллоидного рецептора TRPV1 ($IC_{50}=600...2250$ нМ), причем наиболее эффективным ингибитором являлся декскетопрофен (ингибирование TRPV1 на 17%, остальные НПВП только на 6...9%). Ингибирование ваниллоидных рецепторов соответствует снижению интенсивности ноцицептивных сигналов.

НПВП и глутаматные рецепторы

Повышенное высвобождение глутамата и более высокая активность NMDA-рецепторов глутамата связаны с усилением болевых ощущений, так как передача ноцицептивных сигналов в спинном мозге является глутаматергической [23]. Кроме этого, доказана роль NMDA-рецепторов в развитии когнитивных нарушений [24]. НПВП могут модулировать глутаматную нейротрансмиссию: кеторолак, например, блокирует электрическую активность нейронов, стимулированную при активации NMDA-рецепторов [25]. Диклофенак приводит к уменьшению активности глутаматергической системы опосредованно (повышая уров-

ни кинуреиновой кислоты в ЦНС, которая в свою очередь также ингибирует NMDA-рецепторы) [26].

Настоящий хемореактомный анализ показал, что изученные НПВП могут являться слабыми ингибиторами различных глутаматных рецепторов (табл. 2). В целом NMDA-рецепторы вне зависимости от типа субъединиц ингибировались в одинаковой степени при использовании всех четырех НПВП ($IC_{50}=1090...1650$ нМ, ингибирование на 14...18%) (рис. 2).

NMDA-рецепторы типа «дзета-1» в большей степени ингибировались декскетопрофеном и ацеклофенаком ($IC_{50}=465...480$ нМ, другие НПВП 1050...1060 нМ), а NMDA-рецепторы типа «Grin1a/Grin2a» — преимущественно декскетопрофеном ($K_i=444$ нМ, остальные молекулы 1016...1242 нМ). Хемореактомный анализ также показал, что исследованные НПВП могут ингибировать глутаматный AMPA-рецептор, причем наиболее эффективным ингибитором также являлся декскетопрофен ($K_i=334,9$ нМ, остальные НПВП 707...1109 нМ; декскетопрофен — ингибирование на 43,7%, остальные — на 16...24%).

НПВП и ГАМК

Результаты фундаментальных исследований указывают на непосредственное взаимодействие НПВП с особым аллостерическим участком ГАМК-рецепторов [27]. Например, некоторые эффекты салицилата (в частности, влияние на электрическую активность нейронов, регулирующих дыхание) обращаются антагонистом ГАМК-рецепторов биккуллином, что может свидетельствовать о связывании НПВП активным центром рецептора [28].

Хемореактомный анализ показал, что молекулы исследованных молекул НПВП могут в одинаковой степени связываться с ГАМК-А-рецепторами ($IC_{50}=1290...1655$ нМ), в том числе анионным каналом ГАМК-А-рецептора (388...793 нМ). При этом декскетопрофен, кетопрофен,

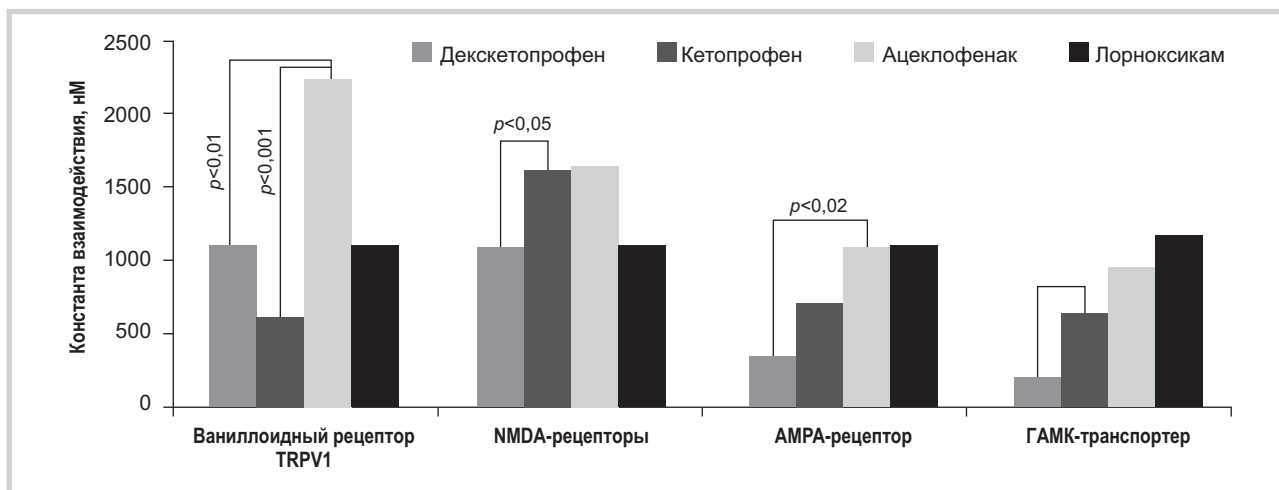


Рис. 2. Примеры значений констант взаимодействия НПВП с различными белками-рецепторами.

Fig. 2. Examples of the values of the interaction constants of NSAIDs with various receptor proteins.

Таблица 3. Хемореактомные оценки воздействия на ГАМК-рецепторы

Table 3. Chemoreactomic assessments of the effects of NSAIDs on GABA receptors

Таргетный белок	Об.	Ед.	ДКП	КТП	АЦК	ЛРН
ГАМК-А рецептор	IC50	нМ	1392,5	1655,4	1293,0	1686,7
ГАМК-А рецептор альфа1бета2гамма2S	Актив.	%	4,6	9,3	11,3	7,9
ГАМК-А рецептор, анионный канал	Ki	нМ	793,1	523,2	622,5	388,6
ГАМК транспортерGAT1	IC50	нМ	180,6	630,5	947,6	1172,0

Примечание. Актив. — молекула приводит к активации рецептора.

Note. Active. — the molecule activates the receptor.

ацеклофенак, лорноксикам являются слабыми активаторами ГАМК-А-рецепторов (на 5...11%) (табл. 3). Интересным результатом является то, что только декскетопрофен являлся выраженным ингибитором ГАМК-транспортера GAT1, осуществляющего обратный захват ГАМК в синапсах (IC50=181 нм, остальные молекулы — IC50=630...1170 нМ). Ингибирование ГАМК-транспортера будет увеличивать концентрацию ГАМК в синапсе и, соответственно, тормозить активность болевых нейронов при острой и хронической боли, в том числе нейропатической [29].

НПВП и другие нейротрансмиттерные системы

Наряду с рассмотренными выше механизмами в ноцицепции также принимают участие адренергические, серотонинергические и дофаминергические рецепторы. Ингибирование обратного захвата катехоламинов способствует увеличению уровней *норадреналина* в спинном мозге. Повышение концентрации норадреналина ингибирует хроническую боль посредством активации α2-адренорецепторов спинного мозга [23]. Увеличение уровней норадреналина и серотонина усиливает эффекты опиоидов [16]. Результаты хемореактомного анализа показали, что все исследованные НПВП приблизительно в равной степени являются слабыми активаторами α1- и α2-адренорецепторов (значения констант активации в диапазоне 580...760 нМ, активация на 16...20%). Исследованные НПВП слабо взаимодействуют с транспортером обратного захвата серотонина и могут частично ингибировать его (IC50=900...1100 нМ) (рис. 3).

Хемореактомное моделирование экспериментальных эффектов НПВП у крыс

Результаты проведенного нами хемореактомного анализа позволяют рассмотреть вопросы эффективности и безопасности эффектов центрального действия исследованных НПВП. Помимо модулирования метаболизма простагландинов *эффективность центрального действия НПВП* обусловлена ингибированием каннабиноидных рецепторов СВ-1 и TRPV1, глутаматных рецепторов (NMDA- и AMPA-рецепторы) и ГАМК-транспортера GAT1, осуществляющего обратный захват ГАМК в синапсах. Среди исследованных НПВП наиболее эффективным ингибитором ваниллоидных TRPV1-рецепторов, NMDA-рецепторов «дзета-1», «Grin1a/Grin2a» и ГАМК-транспортера являлся декскетопрофен. Ингибирование этих таргетных белков соответствует снижению интенсивности болевых сигналов.

Безопасность центрального действия НПВП обусловлена слабыми взаимодействиями с дельта- и сигма-опиоидными рецепторами, α1- и α2-адренорецепторами, рецепторами серотонина и дофамина. При этом декскетопрофен в меньшей степени ингибирует дельта-опиоидные и сигма-опиоидные рецепторы. Слабое вмешательство НПВП в эти нейротрансмиттерные системы соответствует снижению центральных побочных эффектов НПВП. Кроме того, активация сигма-опиоидных рецепторов эндорфинами важна для снижения хронической боли [14], поэтому относительно малое вмешательство изученных молекул НПВП в опиоидергическую нейротрансмиссию соответствует меньшему антагонизму этих НПВП с экзогенными и эндогенными опиоидами.

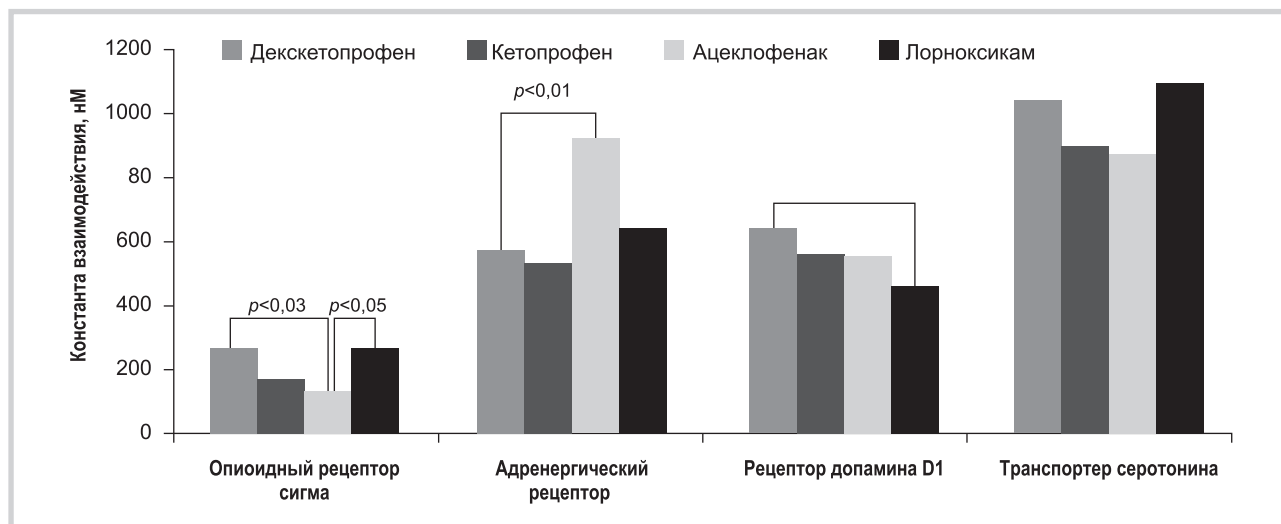


Рис. 3. Хемореактомные оценки констант взаимодействия исследованных НПВП с рецепторами различных нейротрансмиттеров.
Fig. 3. Chemoreactomic estimates of the interaction constants of the studied NSAIDs with receptors of various neurotransmitters.

Таблица 4. Результаты хемореактомного моделирования экспериментальных эффектов исследованных НПВП у крыс
Table 4. The results of chemoreactomic modeling of the experimental effects of the studied NSAIDs in rats

Активность	Об.	Ед.	ДКП	КТП	АЦК	ЛРН
Аналгезия						
Анальгетическая активность, оцененная по пороговому давлению, прием <i>per os</i>	ED50	мг/кг	12,6	13,1	40,3	71,1
Ингибирование антиген-индуцированного высвобождения гистамина на 50% из тучных клеток	IC50	нМ	530,7	196,8	3280,0	7825,0
Ингибирование проницаемости сосудов кожи, индуцированной гистамином (100 мг/кг в/б)	Ингиб.	%	40,4	15,9	5,2	16,9
Ингибирование биосинтеза серотонина в клетках RBL2H3 крыс	IC50	нМ	1558,0	1698,0	564,7	575,9
Противосудорожные эффекты						
Защита от судорог, вызванных пентилентетразолом, у крыс	ED50	мг/кг	1,74	2,11	12,27	6,92
Противосудорожная активность при электрошоковых судорогах	ED50	мкмол	23,7	35,9	52,6	41,0
Противосудорожная активность у крыс как время достижения максимального эффекта защиты от электрошока	—	ч	0,33	0,66	0,47	0,35
Реверсия амнезии, вызванной электрошоком, в/в	—	%	43,3	13,9	18,1	48,7

Примечание. в/б — внутрибрюшинно; в/в — внутривенно.
Note. в/б - intraperitoneally; в/в - intravenously.

Результаты хемореактомного моделирования экспериментальных эффектов у крыс указывают на дополнительные особенности центрального действия исследованных НПВП — прежде всего анальгезию и противосудорожное действие (табл. 4). Декскетопрофен и кетопрофен в меньшей степени вмешивались в метаболизм серотонина (IC50 >1500 нМ) и сильнее тормозили провоспалительные эффекты гистамина, чем ацеклофенак и лорноксикам. Соответственно анальгетическая активность, оцененная по пороговому давлению при приеме *per os*, возможна при меньших дозах декскетопрофена и кетопрофена (ED50=12...13 мг/кг, ацеклофенак и лорноксикам — 40...71 мг/кг) (рис. 4).

Результаты хемореактомного анализа *противосудорожных эффектов* НПВП показали, что декскетопрофен был наиболее эффективен в снижении судорог, вызванных пентилентетразолом (ED50=1,74 мг/кг, другие молекулы — 2,1...12,3 мг/кг) и электрошоком (ED50=23,7, другие НПВП — 36...53 мкмол). Время достижения максимального эффекта защиты от электрошока было также короче именно для декскетопро-

фена (0,33 ч, другие НПВП 0,35...0,66 ч). Очевидно, что декскетопрофен характеризовался наименьшими дозами, эффективными для проявления противосудорожного эффекта.

Заключение

В настоящее время стратегию дифференцированного подхода к фармакотерапии боли, направленную на устранение системного и локального воспаления, необходимо рассматривать с учетом центрального механизма действия НПВП. Полученные результаты хемореактомного анализа четырех НПВП (декскетопрофен, кетопрофен, ацеклофенак и лорноксикам) позволяют с высокой степенью достоверности свидетельствовать о наибольшем ингибировании рецепторов каннабиноидов (CB-1, TRPV1), глутамата (NMDA- и AMPA-рецепторы), ГАМК-транспортера GAT1 декскетопрофеном (рис. 5). При этом относительно малое вмешательство всех изученных молекул НПВП в опиоидергическую нейротрансмиссию соответствова-

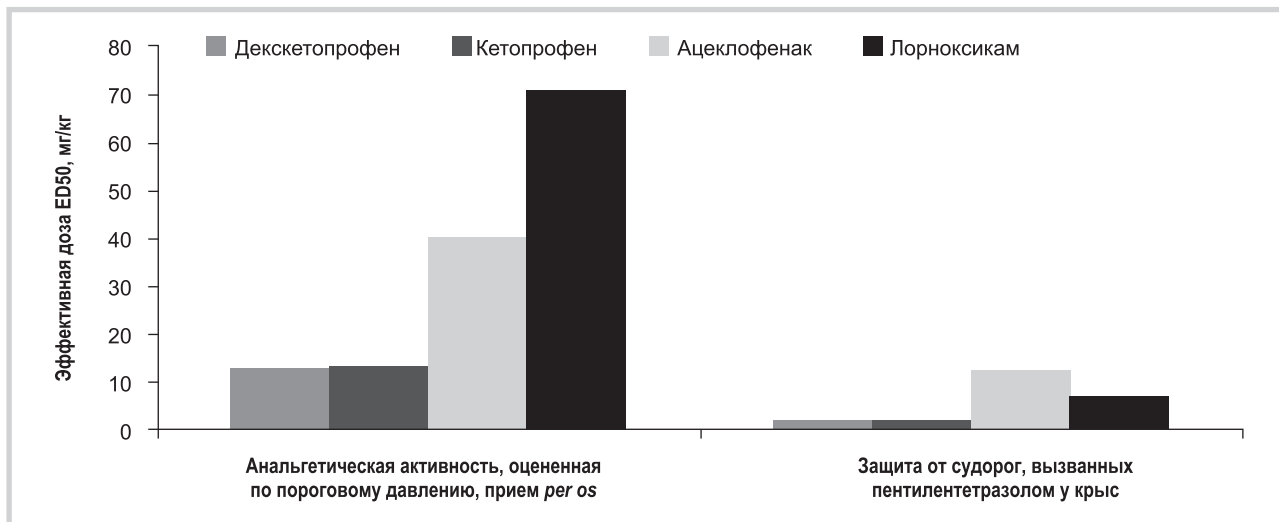


Рис. 4. Результаты хемореактного моделирования анальгетического и противосудорожного эффектов исследованных НПВП у крыс.
 Fig. 4. The results of chemoreactomic modeling of the analgesic and anticonvulsant effects of the studied NSAIDs in rats.

ло их меньшему антагонизму с экзогенными и эндогенными опиоидами, $\alpha 1$ - и $\alpha 2$ -адренорецепторами, рецепторами дофамина и серотонина. Следовательно, изученные НПВП в меньшей степени ослабляют эндогенные механизмы снижения боли.

В клинической перспективе противосудорожное действие, выявленное как дополнительная особенность центрального действия исследованных НПВП, может способствовать более быстрому снижению острой и хронической боли у пациентов с повышенным порогом судорожной активности. Декскетопрофен и кетопрофен в меньшей степени вмешивались в метаболизм серотонина и сильнее тормозили провоспалительные эффекты гистамина, чем аце-

клофенак и лорноксикам. Соответственно анальгетическая и противосудорожная активности при пероральном приеме возможны при меньших дозах декскетопрофена и кетопрофена, что важно для пациентов с высоким риском развития неблагоприятных эффектов лекарств (пожилой и старческий возраст, наличие нескольких соматических патологий, отягощенный аллергический анамнез и т.д.).

Исследование выполнено при поддержке гранта РФФИ 18-07-00944.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
 The authors declare no conflicts of interest.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Global Burden of Disease Study 2013 Collaborators. Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 301 acute and chronic diseases and injuries in 188 countries, 1990–2013: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2013. *Lancet*. 2015;386(9995):743–800. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(15\)60692-4](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(15)60692-4)
- Jackson T, Thomas S, Stabile V, Han X, Shotwell M, McQueen K. Prevalence of chronic pain in low-income and middle-income countries: a systematic review and meta-analysis. *Lancet*. 2015;385(2):10. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(15\)60805-4](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(15)60805-4)
- Путилина М.В. Стратегия терапии у пациентов с болью в спине. *Клиническая фармакология и терапия*. 2010;5:5863. Putilina MV. Strategy of therapy in patients with back pain. *Clinical Pharmacology and Therapy*. 2010;5:5863. (In Russ.).
- STAT forecast: Opioids could kill nearly 500,000 Americans in the next decade By MAXBLAUJUNE 27, 2017. Обращение к сайту 25.10.19. <https://www.statnews.com/2017/06/27/opioid-deaths-forecast/>
- Обращение к сайту 25.10.19. <https://www.cdc.gov/drugoverdose/epidemic/index.html>
- Балашов А.М., Шахбазян И.Е. Центральные механизмы анальгетического действия нестероидных противовоспалительных препаратов. *Научно-практическая ревматология*. 2005;2:47–53. Balashov AM, Shahbazyan IE. Central mechanisms of analgesic action of non-steroidal anti-inflammatory drugs. *Nauchno-Prakticheskaja Revmatologija*. 2005;2:47–53. (In Russ.).
- Торшин И.Ю., Громова О.А. Экспертный анализ данных в молекулярной фармакологии. 2012;748. Torshin IYu, Gromova OA. *Expert data analysis in molecular pharmacology*. 2012;748. (In Russ.).
- Торшин И.Ю., Громова О.А., Федотова Л.Э., Громов А.Н. Сравнительный хемореактный анализ декскетопрофена, кетопрофена и диклофенака. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2018;10(1):47–54. Torshin IYu, Gromova OA, Fedotova LE, Gromov AN. Comparative chemoreactomic analysis of dexketoprofen, ketoprofen and diclofenac. *Nevrologija, Nejropsihiatrija, Psihosomatika*. 2018;10(1):47–54. <https://doi.org/10.14412/2074-2711-2018-1-47-54>
- Torshin IYu, Rudakov KV. On the Procedures of Generation of Numerical Features Over Partitions of Sets of Objects in the Problem of Predicting Numerical Target Variables. *Pattern Recognition and Image Analysis*. 2019;29:4:654–667. <https://doi.org/10.1134/S1054661819040175>
- Торшин И.Ю., Громова О.А., Стаховская Л.В., Семенов В.А. Хемореактный 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. Chemoreactomic analysis of tolperisone, tizanidine and baclofen molecules: anticholinergic, antispasmodic and analgesic mechanisms of action. *Nevrologija, Nejropsihiatrija, Psihosomatika*. 2018;10(4):72–80. <https://doi.org/10.14412/2074-2711-2018-4-72-80>

11. Торшин И.Ю., Громова О.А., Стаховская Л.В., Семенов В.А., Громов А.Н. Дифференциальный хемореактомный анализ синергидных комбинаций толперизона и нестероидных противовоспалительных препаратов. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2019;11:2:78-85. Torshin IYu, Gromova OA, Stakhovskaya LV, Semenov VA, Gromov AN. Differential chemorectomic analysis of synergistic combinations of tolperisone and non-steroidal anti-inflammatory drugs. *Neurologija, Nejropsihiatrija, Psihosomatika*. 2019;11:2:78-85.
12. Torshin IYu. Ed. Gromova O.A. Sensing the change from molecular genetics to personalized medicine. Nova Biomedical Books, NY, USA, 2009. In «Bioinformatics in the Post-Genomic Era» series.
13. Torshin IYu, Rudakov KV. On the application of the combinatorial theory of solvability to the analysis of chemographs. Part 1: fundamentals of modern chemical bonding theory and the concept of the chemograph. *Pattern Recognition and Image Analysis (Advances in Mathematical Theory and Applications)*. 2014;24(1):11-23.
14. Torshin IYu, Rudakov KV. On the application of the combinatorial theory of solvability to the analysis of chemographs. Part 2. local completeness of invariants of chemographs in view of the combinatorial theory of solvability. *Pattern Recognition and Image Analysis (Advances in Mathematical Theory and Applications)*. 2014;24(2):196-208.
15. Torshin IYu. The study of the solvability of the genome annotation problem on sets of elementary motifs. *Pattern Recognition and Image Analysis (Advances in Mathematical Theory and Applications)*. 2011;21(4):652-662.
16. McCarson KE, Enna SJ. GABA pharmacology: the search for analgesics. *Neurochem Res*. 2014;39(10):1948-1963. PMID: 24532294/
<https://doi.org/10.1007/s11064-014-1254-x>
17. Corchero J, Manzanares J, Fuentes JA. Cannabinoid/opioid crosstalk in the central nervous system. *Crit Rev Neurobiol*. 2004;16(1-2):159-172. PMID: 15581411.
18. Wong CL, Wai MK, Roberts MB. The effect of aspirin and paracetamol on the increased naloxone potency induced by morphine pretreatment. *Eur J Pharmacol*. 1980;67:241-246.
19. Nielsen JA, Sparber SB. Indomethacin facilitates acute tolerance to and dependence upon morphine as measured by changes in fixed-ratio behavior and rectal temperature in rats. *Pharmacol Biochem Behav*. 1985;22:921-931.
20. Powell KJ, Quirion R, Jhamandas K. Inhibition of neurokinin-substance P receptor and prostanoid activity prevents and reverses the development of morphine tolerance in vivo and the morphine-induced increase in CG RP expression in cultured dorsal root ganglion neurons. *Eur J Neurosci*. 2003;18:1572-1583.
21. Berrocoso E, Sánchez-Blázquez P, Garzón J, Mico JA. Opiates as antidepressants. *Curr Pharm Des*. 2009;15(14):1612-1622.
22. Fattori V, Hohmann MS, Rossaneis AC, Pinho-Ribeiro FA, Verri WA. Capsaicin: Current Understanding of Its Mechanisms and Therapy of Pain and Other Pre-Clinical and Clinical Uses. *Molecules*. 2016;21(7). pii: E844. PMID: 27367653.
<https://doi.org/10.3390/molecules21070844>
23. Gegelashvili G, Bjerrum OJ. Glutamate transport system as a key constituent of glutamatergic molecular pathology and pharmacological modulation in chronic pain. *Neuropharmacology*. 2019. pii: S0028-3908(19)30144-3.
<https://doi.org/10.1016/j.neuropharm.2019.04.029>
24. Путилина М.В., Теплова Н.В. *Рациональная фармакотерапия хронической ишемии головного мозга*. М.: МЕДпресс-информ; 2019. Putilina M.V., Teplova N.V. *Racionalnaya farmakoterapiya hronicheskoy ishemi golovnoy mozga*. M.: Medpress inform 2019.
<https://doi.org/10.24421/MP.2019.39.37199>
25. Sotgiu ML, Biella G, Formaglio F, Marchettini P. Central effect of ketorolac involving NMDA receptors activity. *Brain Res*. 1998;813:223-226.
26. Edwards SR, Mather LE, Lin Y, Power I, Cousins MJ. Glutamate and kynurenic acid in the rat central nervous system following treatments with tail ischemia or diclofenac. *J Pharm Pharmacol*. 2000;52(1):59-66.
27. Imanishi T, Akahane K, Akaike N. Evidence that a hybrid molecule of norfloxacin and biphenylacetic acid is a potent antagonist at the GABA_A receptor. *Neuropharmacology*. 1996;35:1271-1277.
28. Akada S, Takeda S, Ogawa R. Salicylate action on medullary inspiratory neuron activity in a brainstem-spinal cord preparation from newborn rats. *Anesth Analg*. 2003;96:407-411.
29. Hayashida KI, Obata H. Strategies to Treat Chronic Pain and Strengthen Impaired Descending Noradrenergic Inhibitory System. *Int J Mol Sci*. 2019;20(4). pii: E822. PMID: 30769838.
<https://doi.org/10.3390/ijms20040822>

Поступила 05.11.19

Received 05.11.19

Принята к печати 25.12.19

Accepted 25.12.19