

Хемореактомный анализ цитидилдифосфохолина указывает на синергидные комбинации нейропротекторов

Торшин И.Ю.^{1,2}, Громова О.А.^{1,2}, Майорова Л.А.³,
Гришина Т.Р.⁴, Федотова Л.Э.⁴, Громов А.Н.¹, Сардарян И.С.⁵

¹Институт фармакоинформатики Федерального исследовательского центра «Информатика и управление»
Российской академии наук, Москва; ²Центр хранения и анализа больших данных Национального центра
цифровой экономики ФГБОУ ВО «Московский государственный университет им. М.В. Ломоносова», Москва;

³ФГБОУ ВО «Ивановский государственный химико-технологический университет», Иваново;

⁴ФГБОУ ВО «Ивановская государственная медицинская академия» Минздрава России, Иваново;

⁵ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический
медицинский университет» Минздрава России, Санкт-Петербург

¹Россия, 119333, Москва, ул. Вавилова, 42, корп. 2;

²Россия, 119192, Москва, Ломоносовский проспект, 27, корп. 1;

³Россия, 153000, Иваново, Шереметевский проспект, 7;

⁴Россия, 153000, Иваново, Шереметевский проспект, 8;

⁵Россия, 194100, Санкт-Петербург, ул. Литовская, 2

Цель исследования — установление молекулярных механизмов взаимодействия цитидилдифосфохолина (ЦДФ-холина) с другими средствами, используемыми в терапии хронической ишемии головного мозга.

Материал и методы. Проведен хемореактомный анализ ЦДФ-холина, бетагистина, этилметилгидроксипиридина сукцината (ЭМППС), ницерголина и винпоцетина методами теории топологического анализа хемографов.

Результаты и обсуждение. Описаны профили фармакологического действия молекул, в том числе накопление в тканях, фармакокинетические и фармакодинамические параметры, воздействие на метаболизм и протеом, выживание нейронов в условиях глутаматного стресса. Выявлены механизмы синергидного действия ЦДФ-холина и ЭМППС, включающие: 1) ингибирование активации провоспалительного фактора NF-κB; 2) снижение прокоагулянтного профиля крови; 3) снижение глутаматной эксайтотоксичности на фоне улучшения обмена кислорода. Эти эффекты реализуются при участии по меньшей мере 25 белков протеома человека.

Заключение. В терапии сосудистых патологий головного мозга применяется ЦДФ-холин, поддерживающий холинергическую нейротрансмиссию. Холинергический эффект ЦДФ-холина усиливается противовоспалительным, антикоагулянтным и нейропротекторным действием как самой молекулы, так и молекул-синергистов (в частности, ЭМППС).

Ключевые слова: хроническая ишемия головного мозга; интеллектуальный анализ данных; синергизм препаратов; цитидилдифосфохолин; этилметилгидроксипиридина сукцинат; бетагистин; винпоцетин; ницерголин.

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

Для ссылки: Торшин ИЮ, Громова ОА, Майорова ЛА и др. Хемореактомный анализ цитидилдифосфохолина указывает на синергидные комбинации нейропротекторов. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика.* 2021;13(2):144–156. DOI: 10.14412/2074-2711-2021-2-144-156

Chemoreactom analysis of cytidyldiphosphocholine indicates synergistic combinations of neuroprotective agents

Torshin I.Yu.^{1,2}, Gromova O.A.^{1,2}, Mayorova L.A.³,
Grishina T.R.⁴, Fedotova L.E.⁴, Gromov A.N.¹, Sardaryan I.S.⁵

¹Federal Research Center «Informatics and Management», Russian Academy of Sciences, Moscow;

²Center for Big Data Storage and Analysis, National Center for Digital Economy, M.V. Lomonosov Moscow State University, Moscow;

³Ivanovo State University of Chemistry and Technology, Ivanovo; ⁴Ivanovo State Medical Academy, Ministry of Health of Russia, Ivanovo;

⁵Saint Petersburg State Pediatric Medical University, Ministry of Health of Russia, Saint Petersburg

¹44, Vavilov St., Build. 2, Moscow 119333, Russia; ²27, Lomonosovsky Prospect, Build. 1, Moscow 117997, Russia;

³7, Sheremetevsky Passage, Ivanovo 153000, Russia; ⁴8, Sheremetevsky Passage, Ivanovo 153300, Russia;

⁵2, Litovskaya St., Saint Petersburg 194100, Russia

Objective: to establish the molecular mechanisms of interaction of cytidine-diphosphocholine choline (CDP-choline) with other agents used to treat chronic cerebral ischemia (CCI) to increase the effectiveness of the therapy.

Material and methods. A chemoreactom analysis of CDP-choline, betahistidine, ethyl-methyl-hydroxypyridine succinate (EMHPS), vinpocetine, and nicergoline was conducted using the computational methods of the theory of topological analysis of chemographs.

Results and discussion. The profiles of the pharmacological action of molecules are described, including the accumulation in tissues, pharmacokinetic and pharmacodynamic parameters, the effect on the metabolome and proteome, the survival of neurons during glutamate stress. The mechanisms of the synergistic action of CDP-choline and EMHPS were discovered, including: 1) inhibition of the activation of the pro-inflammatory factor NF- κ B; 2) decrease in the procoagulant profile; 3) decrease in glutamate excitotoxicity secondary to improved oxygen metabolism. These effects result in conjunction with at least 25 proteins of the human proteome.

Conclusion. CDP-choline supports cholinergic neurotransmission and is used in the treatment of vascular pathologies of the brain. The cholinergic effect of CDP-choline is enhanced by the anti-inflammatory, anticoagulant, and neuroprotective action of both the molecule itself and synergistic molecules (in particular, EMHPS).

Keywords: chronic cerebral ischemia; data mining; drug synergism; cytidyldiphosphocholine; ethyl-methyl-hydroxypyridine succinate; betahistine; vinpocetine; nicergoline.

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

For reference: Torshin IYu, Gromova OA, Mayorova LA, et al. Chemoreactom analysis of cytidyldiphosphocholine indicates synergistic combinations of neuroprotective agents. *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics.* 2021;13(2):144–156. DOI: 10.14412/2074-2711-2021-2-144-156

Цитидилдифосфохолин (ЦДФ-холин, цитиколин) – производное холина, используемое в терапии ишемических и нейродегенеративных поражений головного мозга, при которых имеется недостаточная холинергическая нейротрансмиссия [1]. ЦДФ-холин поддерживает активность $\alpha 7$ -никотиновых рецепторов [2], увеличивает количество мускариновых рецепторов ацетилхолина [3], способствует эндорфинергической и дофаминергической нейротрансмиссии, инсулинзависимому транспорту глюкозы, обмену фосфолипидов в печени, снижению хронического воспаления. Эти эффекты важны для увеличения дендритной сложности сетей нейронов и торможения патофизиологии ишемических и нейродегенеративных заболеваний [4].

Помимо ЦДФ-холина, в терапии хронической ишемии головного мозга (ХИГМ) используется широкий круг препаратов, проявляющих различные спектры фармакологического действия: бетагистин, этилметилгидроксипиридина сукцинат (ЭМГПС), ницерголин, винпоцетин и др. Для повышения эффективности комплексной фармакотерапии ХИГМ важно детальное понимание механизмов взаимодействия ЦДФ-холина с другими лекарственными средствами.

Бетагистин – гистамин-модулирующий препарат, который назначают при нарушениях равновесия и головокружении. Во-первых, бетагистин, как слабый агонист H1-рецепторов на кровеносных сосудах внутреннего уха, приводит к локальному расширению сосудов и снижению отека. Во-вторых, бетагистин, являясь антагонистом H3-рецепторов гистамина, повышает уровни ацетилхолина, серотонина и гамма-аминомасляной кислоты (ГАМК) [5].

ЭМГПС – антигипоксанта и антиоксиданта, который также может являться: 1) слабым агонистом ацетилхолиновых и ГАМК-А-рецепторов; 2) противовоспалительным средством, модулирующим метаболизм простагландинов; 3) нейропротектором с нейротрофическими свойствами; 4) слабым сахароснижающим и гиполипидемическим средством [6].

Ницерголин, исходно полученный из алкалоидов спорыньи, является селективным антагонистом $\alpha 1a$ -адренергических рецепторов, увеличивает артериальный кровоток в головном мозге, улучшает усвоение кислорода и глюкозы нейронами. Ницерголин используется для лечения когни-

тивных, аффективных и поведенческих расстройств у пожилых пациентов, а также в терапии мигрени сосудистого происхождения [7].

Винпоцетин – синтетическое производное алкалоида барвинка винкамина, используется для лечения цереброваскулярных заболеваний, в том числе инсульта и сосудистой деменции. Механизм действия включает: 1) блокирование натриевых каналов и снижение притока кальция в клетки; 2) ингибирование фосфодиэстеразы-1; 3) ингибирование IкВ-киназы (IкК), что предотвращает деградацию белка IкВ и активацию NF- κ B; 4) увеличение концентрации 3,4-дигидроксибензилуксусной кислоты (продукта метаболизма дофамина) [8].

Очевидно, что столь широкий круг механизмов воздействия не предоставляет однозначного способа сравнения эффективности и взаимодополняемости используемых препаратов. Клинические и доказательные данные в отношении парных комбинаций препаратов практически отсутствуют, не говоря об эффектах более сложных комбинаций. Поэтому одним из возможных решений для проведения комплексного сравнительного анализа различных препаратов является использование хемоинформационного подхода [9–11]. В настоящей работе представлены результаты сравнительного хемореактомного анализа эффектов препаратов Нейпилепт [действующее вещество (ДВ) ЦДФ-холин], Бетасерк (ДВ – бетагистин), Нейрокс (ДВ – ЭМГПС), Сермион (ДВ – ницерголин) и винпоцетин (ДВ – винпоцетин).

Цель исследования – установление молекулярных механизмов взаимодействия ЦДФ-холина с другими средствами, используемыми в терапии ХИГМ.

Материал и методы. Хемореактомный подход к анализу фундаментальной проблемы «структура–свойство» молекул – один из новейших трендов применения систем искусственного интеллекта (ИИ) в постгеномной фармакологии. При этом анализ фармакологического «потенциала» исследуемых молекул (рис. 1) проводится в рамках хемоинформационной парадигмы путем сопоставления химической структуры изучаемой молекулы со структурами миллионов других молекул, фармакологические свойства которых были изучены ранее. «Обучение» алгоритмов ИИ осуществляется на основе «больших данных», собранных

в таких ресурсах, как PubChem/PHARMGKB, HMDB [12], STRING [13] и др., и реализуется с использованием многоуровневого контроля качества обучения в рамках топологического подхода к распознаванию информативных паттернов [9].

Теория топологического распознавания является полезным инструментом изучения описаний признаков объектов. В случае хемореактного анализа объектами исследования являются *хемографы* (χ -графы) – особые типы графов, т. е. математических конструкций, каждая из которых состоит из группы вершин и группы ребер – связей между вершинами. В рамках теории топологического распознавания вводится функция расстояния d_χ , отражающая «химическое расстояние» между двумя произвольными молекулами [11].

Для обработки собранных данных используются новейшие методы топологической теории машинного обучения [14]. На первом этапе, используя способ вычисления d_χ , устанавливают список молекул, наиболее близких к исследуемому веществу (например, D-хироинозитолу). На втором этапе для каждой молекулы из базы данных извлекают все измеренные фармакологические свойства. Затем строится эмпирическая функция распределения (э. ф. р.) значений оцениваемого свойства. Оценки значений различных свойств вычисляются как математическое ожидание и дисперсия соответствующих э. ф. р. [12].

Кроме того, для исследованных молекул был проведен хемонейроцитологический анализ, данные для которого были получены на основе результатов нейроцитологических исследований культур клеток зернистых нейронов мозжечка (более 300 исследований). Также были использованы результаты оригинальных нейроцитологических исследований, полученных в рабочей группе проф. О.А. Громовой и в Научном центре неврологии. В результате хемонейроцитологического анализа для изученных молекул были получены оценки выживаемости нейронов в культуре в условиях глутаматного стресса.

Результаты. Хемореактный анализ позволил оценить воздействие исследованных молекул на протеом (совокупность белков), метаболом (совокупность метаболитов) и реактом (совокупность химических реакций, т. е. метаболизм) человека. Были получены оценки различий биораспределения, фармакокинетических и фармакодинамических параметров, оценки воздействия исследованных молекул на метаболом и на протеом человека. Также получены хемонейроцитологические оценки воздействия исследованных молекул на нейроны в условиях глутаматного стресса.

Хемореактные оценки биораспределения исследованных молекул в различных клетках и тканях человека. В среднем по тканям все пять исследованных молекул характеризовались сопоставимыми оценками накопления: ЦДФ-холин, бетагистин, винпоцетин – несколько большим (0,6–0,65 у. е.), ЭМГПС и ницерголин – несколько меньшим накоплением (0,5 у. е.; рис. 2). Наибольшими оценками накопления в мозге (в том числе в миелине), в сердце и в легких характеризовался ЦДФ-холин (0,6–0,7 у. е.), в кишечнике и в жировой ткани – бетагистин и ЭМГПС (см. рис. 2, а). В эритроцитах лучше всего накапливался ЦДФ-холин, а в лимфоцитах и нейтрофилах – бетагистин (см. рис. 2, б). Оценки вероятностей взаимосвязей с патофизиологией различных заболеваний показали, что изученные молекулы могут тормозить развитие ожирения, инсульта и последствий черепно-мозговой травмы (см. рис. 2, в). Среди исследованных молекул ЦДФ-холин в наибольшей степени поддерживал выживаемость нейронов (см. рис. 2, г).

Хемореактные оценки фармакокинетических и фармакодинамических параметров. Моделирование параметров ADMET (Absorption, Distribution, Metabolism, Excretion and Toxicity, т. е. адсорбция, распределение, метаболизм, экскреция, токсичность) у человека показало, что для ЦДФ-холина были характерны самые высокие

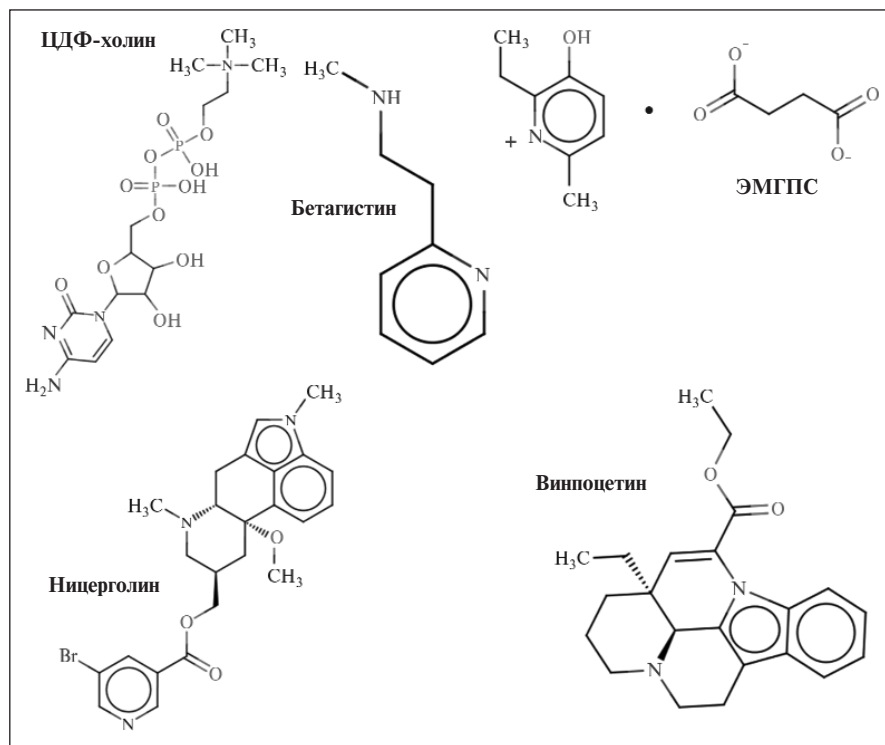


Рис. 1. Химические структуры исследованных молекул действующего вещества. Сплошные треугольные стрелки обозначают связи, направленные из условной плоскости рисунка к читателю, штрих-пунктирные – из плоскости рисунка от читателя¹

Fig. 1. Chemical structures of the studied molecules of the active substance. Solid triangular arrows indicate connections directed from the conventional plane of the figure to the reader, dash-dotted lines – from the figure plane away from the reader

¹Цветные рисунки к этой статье представлены на сайте журнала: nnp.ima-press.net

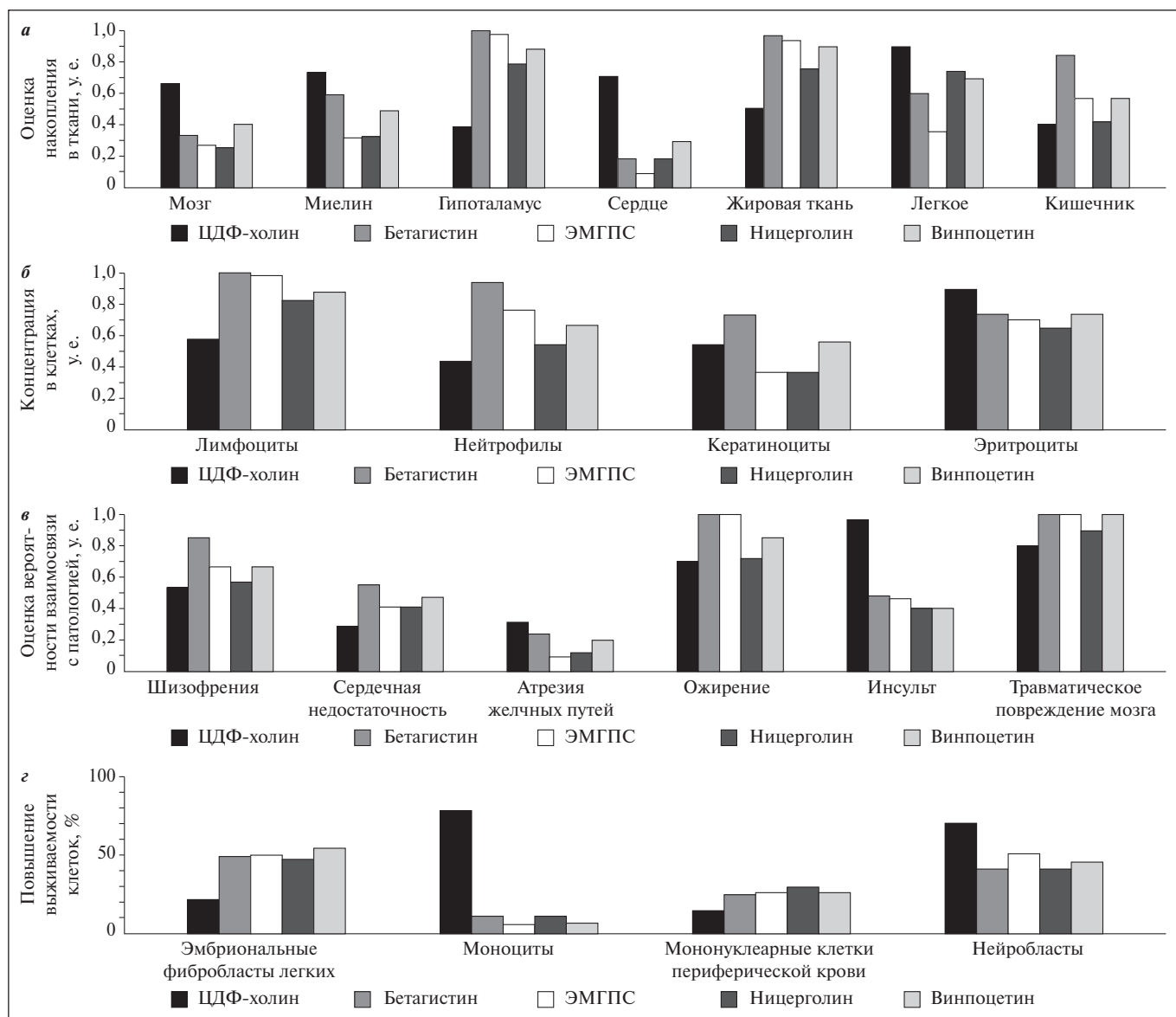


Рис. 2. Оценка вероятностей накопления исследованных молекул в различных клетках и тканях человека (по результатам хемореактомного анализа).

а – оценки вероятностей накопления в тканях и органах; *б* – оценки вероятностей накопления в различных типах клеток; *в* – оценка вероятности взаимосвязей с патофизиологией различных заболеваний; *г* – оценки влияния на выживаемость различных клеток *in vitro* (процент от контроля)

Fig. 2. Probability assessment of the studied molecules accumulation in various human cells and tissues (chemoreactom analysis results). *a* – probability assessment of accumulation in tissues and organs; *b* – probability assessment of accumulation in different cell types; *c* – probability assessment of associations with various diseases pathophysiology; *d* – assessment of the impact on cells survival *in vitro* (percentage of control)

оценки биодоступности пероральной формы (*per os*; 63,4%; остальные молекулы – 30–52%), стабильности в печени (55%; остальные вещества – 10–24%) и время полувыведения из гепатоцитов (4,0 ч; остальные – 1,2–2,1 ч). Соответственно, для ЦДФ-холина *per os* было получено самое большое значение площади под фармакокинетической кривой «концентрация – время» (292,7 мг·мин/л; остальные – 30–134 мг·мин/л) и одно из самых высоких значений объема распределения (*Vd*, гипотетический объем жидкостей организма, необходи-

мый для равномерного распределения введенной дозы лекарственного препарата в концентрации, равной его концентрации в сыворотке крови). Для внутривенной (в/в) формы ЦДФ-холина было получено одно из самых низких значений клиренса (показателя скорости выведения вещества из биологических жидкостей или тканей организма; табл. 1).

Оценка отдельных фармакодинамических параметров для клеточных культур (см. табл. 1) показала, что все исследованные молекулы характеризовались низкой цито-

Таблица 1. Оценка фармакокинетических и фармакодинамических параметров, для которых в результате хемореактного анализа были найдены значимые (по тесту Колмогорова–Смирнова) различия между исследованными веществами
 Table 1. Evaluation of pharmacokinetic and pharmacodynamic parameters for which, as a result of chemoreactom analysis, significant (according to the Kolmogorov–Smirnov test) differences between the studied substances were found

Показатель	Конст.	ЦДФ-холин	Бетагистин	ЭМГПС	Ницерголин	Винпоцетин
Биодоступность <i>per os</i> , %	–	63,4	29,7	32,4	43,6	52,1
Объем распределения <i>per os</i> , л/кг	Vdss	2,7	1,3	1,2	1,1	3,5
Площадь под кривой (<i>per os</i>), мг • мин/л	AUC	292,7	29,6	35,0	133,6	84,7
Клиренс (в/в), мл/мин	CL	5,2	6,3	3,3	14,5	7,4
Период полувыведения (в/в), ч	T1/2	4,2	3,3	3,0	2,6	8,5
Время полувыведения из гепатоцитов <i>in vitro</i> , ч	T1/2	4,0	1,9	1,8	1,2	2,1
Стабильность в печени (100 мкМ, 1 ч), %	–	55,2	10,0	14,1	23,6	11,5
Цитотоксичность <i>in vitro</i> (эндотелиоциты линии HUVEC), нМ	IC ₅₀	33 903	29 780	28 737	62 640	38 181
Ингибирование секреции ФНОα в моноцитах, нМ	IC ₅₀	378,6	743,0	730,6	694,3	694,3
Внгибирование секреции ИЛ1β из мононуклеарных клеток периферической крови, нМ	IC ₅₀	1369,0	275,4	319,3	284,0	276,5

Примечание. IC₅₀ – концентрация полумаксимального ингибирования; ФНОα – фактор некроза опухоли α; ИЛ1β – интерлейкин 1β.

токсичностью *in vitro* (IC₅₀ = 28 737 – 62 640 нМ, что существенно превышает порог биологической значимости константы – 10 000 нМ). Наименьшим значением константы ингибирования секреции ФНОα в моноцитах отличался ЦДФ-холин (IC₅₀=378,6 нМ; остальные – 694–743 нМ), что соответствует более выраженному эффекту ЦДФ-холина на ингибирование секреции ФНОα. В то же время остальные молекулы были более эффективны в ингибировании секреции ИЛ1β (значения IC₅₀ – 275–319 нМ, ЦДФ-холин – 1369 нМ).

Анализ полученных значений другой группы фармакодинамических параметров (константы активации полумаксимальной эффективной концентрации – EC₅₀ – для различных типов клеток) позволил установить значимые различия между молекулами (рис. 3). Константа активации клеток EC₅₀ подразумевает концентрацию вещества,

необходимую для увеличения всасывания глюкозы на 50%. Обратим внимание, что для мононуклеарных клеток периферической крови (РВМС), нейробластов (SH-SY5Y) и эндотелиоцитов капилляров (НМЕС) значения констант EC₅₀ были наименьшими для ЦДФ-холина по сравнению со всеми остальными молекулами. Иначе говоря, для активации всасывания глюкозы клетками требуются гораздо меньшие количества ЦДФ-холина, чем других молекул.

Хемореактный анализ позволил оценить воздействие молекул на различные типы опухолевых клеток в культуре. Были получены значения констант ингибирования IC₅₀, соответствующие количеству вещества, необходимого для ингибирования роста клеток на 50%. В среднем по исследованным разновидностям опухолевых клеток изученные молекулы могут ингибировать пролиферацию на

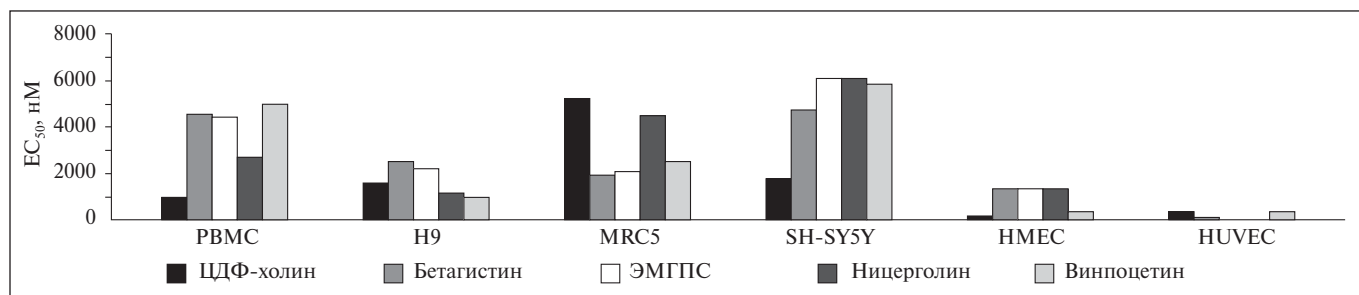


Рис. 3. Значения констант активации EC₅₀ различных типов клеток.
 Н9 – Т-лимфоидные клетки; MRC5 – эмбриональные клетки фибробластов легких;
 HUVEC – эндотелиальные клетки пупочной вены
Fig. 3. Activation constant EC₅₀ values for different cell types.
 Н9 – T-cells; MRC5 – fetal lung fibroblasts; HUVEC – human umbilical vein endothelial cells

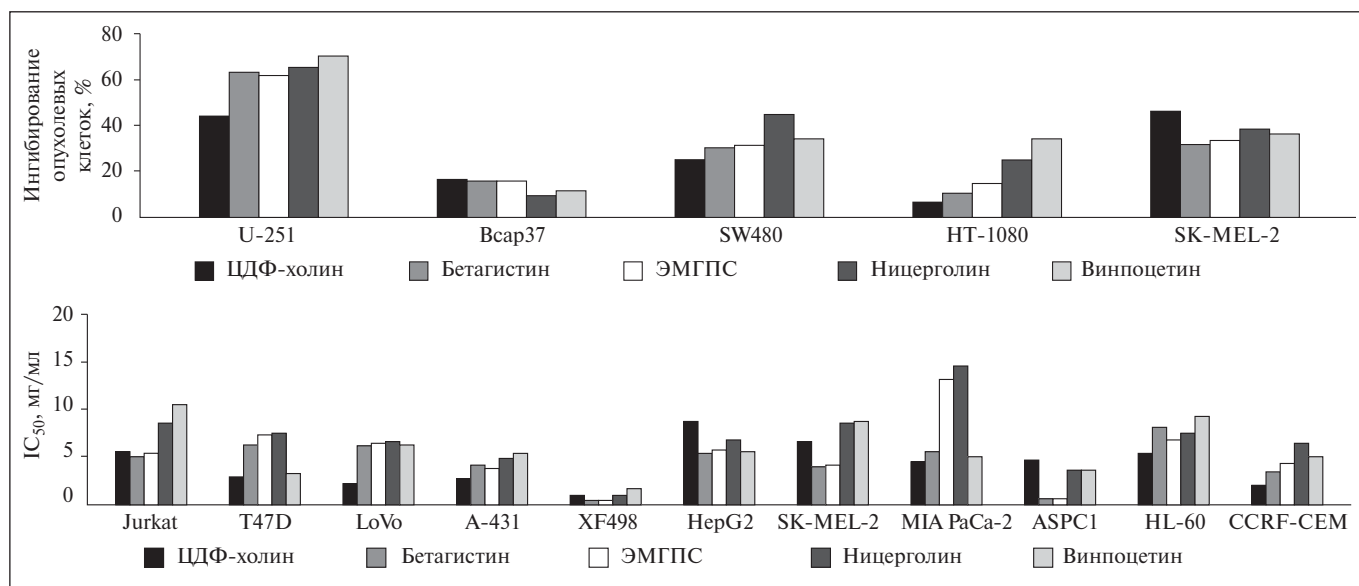


Рис. 4. Воздействие исследованных молекул на различные типы опухолевых клеток.

Обозначения линий клеток: U-251, XF498 – глиома головного мозга; Vcap37, T47D – карцинома молочной железы; SW480, LoVo – аденокарцинома толстой кишки; HT-1080 – фибросаркома; SK-MEL-2 – меланома; Jurkat, CCRF-CEM – T-клеточный лейкоз; A-431 – эпидермоидная карцинома; HepG2 – гепатобластома; MIA PaCa-2 – карцинома поджелудочной железы; ASPC1 – опухоль поджелудочной железы; HL-60 – промиелобластная лейкемия

Fig. 4. Impact of the investigated molecules on various types of tumor cells.

Cell line: U-251, XF498 – cerebral glioma; Vcap37, T47D – breast carcinoma; SW480, LoVo – colon adenocarcinoma; HT-1080 – fibrosarcoma; SK-MEL-2 – melanoma; Jurkat, CCRF-CEM – T-cell leukemia; A-431 – epidermoid carcinoma; HepG2 – hepatoblastoma; MIA PaCa-2 – pancreatic carcinoma; ASPC1 – pancreatic tumor; HL-60 – promyeloblastic leukemia

14–33% при значении констант ингибирования IC_{50} порядка 1–9 мкг/мл (рис. 4). Эти значения указывают на слабый противоопухолевый эффект каждой из исследованных молекул.

Хемореактомные оценки воздействия исследованных молекул на метаболом человека. Проведены оценки влияния исследуемых молекул на 1322 фермента, участвующих в формировании метаболома человека, и найдены достоверные отличия для 1121 фермента. На наш взгляд, наиболее интересными были отличия в метаболомных эффектах ЦДФ-холина и ЭМГПС. Эти молекулы расположены на двух фундаментальных «осях» фармакологического действия (см. следующий раздел). Применение метода функциональных связей [15] позволило выделить 44 функциональные категории белков по Международной номенклатуре ГО, отличающих метаболомные эффекты ЦДФ-холина и ЭМГПС (рис. 5).

Так, для метаболомных эффектов ЦДФ-холина по сравнению с ЭМГПС более характерны связывание АТФ, биосинтез ЦТФ, улучшение липидного профиля (биосинтез холестерина, удаление липопротеинов низкой плотности, бета-окисление жирных кислот, биосинтез фосфатидилинозитолов и, соответственно, фосфолипидов), улучшение обмена сахаров (воздействие на гликолиз, ответ на инсулин, функция пероксисом, связывание Mn^{2+}) и противовирусные эффекты (выработка интерферона I, метаболизм биотина). Эти эффекты ЦДФ-холина важны для снижения апоптоза нейронов, в первую очередь, за счет нормализации энергетического обмена (АТФ/ЦТФ, поддержка метаболизма липидов и сахаров).

В то же время для метаболомных эффектов ЭМГПС были более характерны ответ на окислительный стресс (транспорт электронов в митохондриях НАДН/убихинон, цитохромы-эпоксигеназы P450), антигипоксантиный эффект (биосинтез глутатиона, связывание кислорода, биосинтез гема, поддержка биосинтеза оксида азота), противовоспалительное действие (за счет модуляции метаболизма лейкотриенов и простагландинов), метаболизм нейротрансмиттеров (холинергический синапс, снижение уровня норэпинефрина, транспорт и биосинтез дофамина) и прямой ноотропный эффект за счет поддержки синаптической пластичности (потенциал действия нейронов, рост нейрона, обучение, память). Для ЭМГПС также характерен фармакодинамический синергизм с многими микронутриентами: связывание пиридоксальфосфата (витамин B_6), связывание L-аскорбата (витамин C), связывание ФМН-кофактора (витамин B_2), ответ на витамин D, метаболизм ретиноидов (витамин A), поддержка активности Zn/НАД-алкогольдегидрогеназы (цинк, витамин PP; см. рис. 5).

Хемореактомные оценки воздействия на протеом человека. Описанные выше различия метаболомных эффектов ЦДФ-холина и ЭМГПС сопровождалось существенными различиями в воздействии на активацию и ингибирование белков протеома человека. Напомним, что именно из воздействий молекул действующих веществ на протеом и складываются фармакологические эффекты препаратов. С целью проведения систематического анализа характерных отличий воздействия на протеом для каждой из пяти молекул был построен профиль взаимодействий с 450 белками протеома.

Метрическая диаграмма на рис. 6, а наглядно обобщает различия в протеомных (и, следовательно, фармакологических) свойствах исследуемых молекул. Наиболее близкими были протеомные профили производных алкалоидов ницерголина и винпоцетина. Расшифровка осей метрической диаграммы методом принципиальных компонент показала, что горизонтальная ось диаграммы характеризует различия между молекулами в терминах снижения воспаления и коагуляции крови, а вертикальная ось — различия в воздействии на оксигенацию и выживание нейронов. На рис. 6, б, в представлены отдельные примеры белков-рецепторов, на которые дифференцированно воздействуют исследованные молекулы. Особенно интересны примеры молекул ЦДФ-холин и ЭМГПС, так как эти молекулы лежат на двух фундаментальных «осях» фармакологического действия (см. рис. 6, а).

Сравнение протеомных профилей ЦДФ-холина и ЭМГПС позволило выделить 23 функциональные категории по номенклатуре GO (Gene Ontology), для которых были установлены статистически значимые отличия (см. рис. 6, г). Для ЦДФ-холина было более характерно воздействие на ангиогенез, коагуляцию крови, снижение воспаления (хемокиновый рецептор C-C, дифференцировка пенистых клеток из макрофагов, дифференцировка Т-клеток, сигнальный путь цитокинов, удаление сигнальных пептидов, транспорт в системе Гольджи, экзоцитоз) и эффекты гормонов (сигналы гормональных рецепторов, активация биосинтеза рецепторов, миграция эндотелиоцитов). Для ЭМГПС было характерно воздействие на другие функциональные категории белков: кислородный обмен (реакция на H₂O₂, синтаза оксида азота, регуляция синтазы оксида азота, ответ на гипероксию, снижение апоптоза в ответ на активные формы кислорода), эксайтотоксичность и апоптоз (секреция глутамата, организация хроматина, убиквитин-зависимый протеолиз, рецептор инсулиноподобного фактора роста). Перечисленным выше функциональным категориям соответствовали по меньшей мере 25 белков протеома человека (табл. 2).

Хемонейроцитологический анализ исследованных молекул. Были получены оценки выживаемости нейронов в культуре в условиях глутаматного стресса средней тяжести (100 мкмоль/л глутамата, при которой выживает в среднем 50% клеток). Диапазон моделируемых концентраций веществ

составил 0,1–1 ммоль/л. Хемонейроцитологический анализ показал, что все исследованные молекулы характеризовались сопоставимым действием на выживание нейронов в условиях глутаматного стресса: при повышении концентрации этих веществ на 1 ммоль/л выживаемость нейронов повышалась в среднем на 20% (рис. 7). Ницерголин и винпоцетин могут быть несколько более эффективными при концентрациях порядка 0,1–0,2 ммоль/л. Однако при возрастании концентраций до 0,7–1,0 ммоль/л хемонейроци-

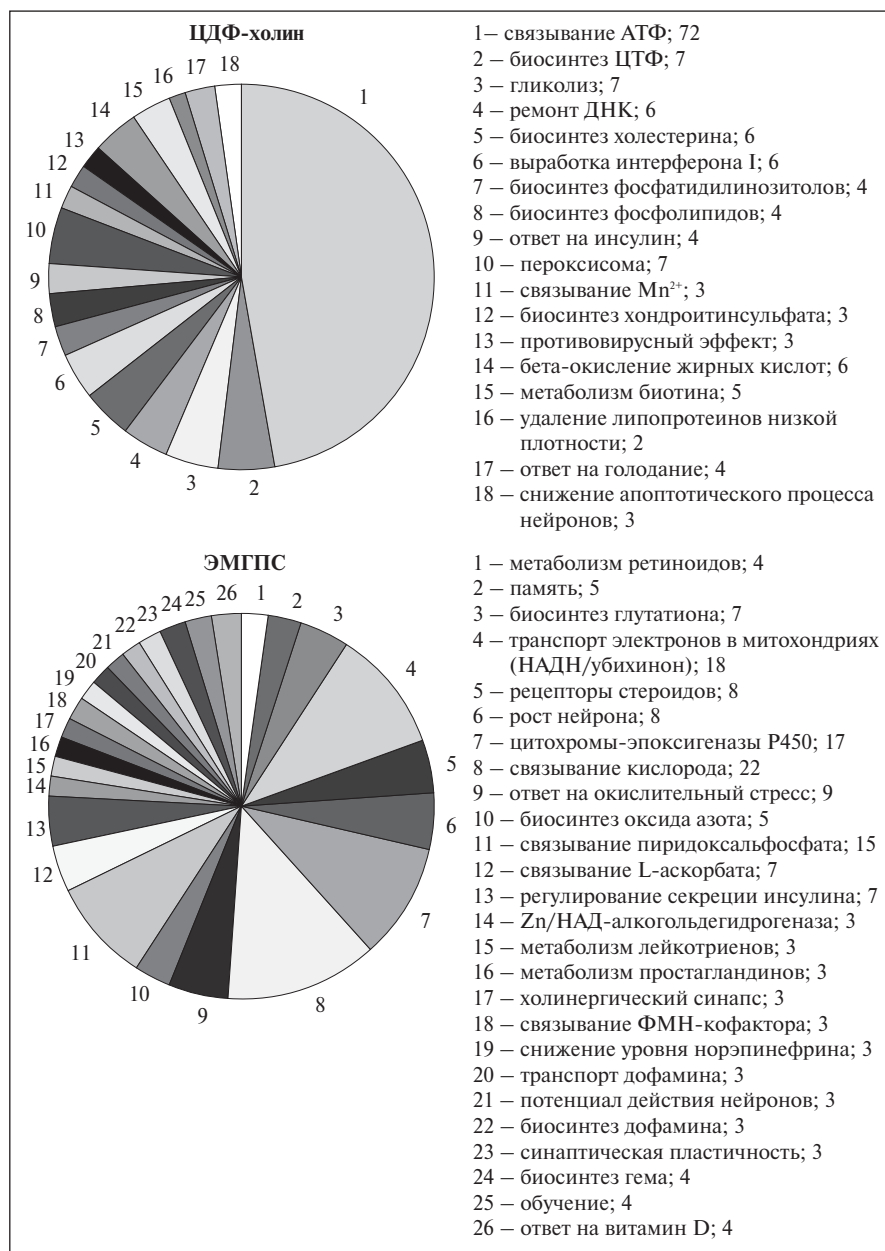


Рис. 5. Значимые различия между ЦДФ-холином и ЭМГПС в профилях воздействия на метаболизм человека. Приведены числа метаболических ферментов, относящихся к 44 указанным функциональным категориям белков по Международной номенклатуре GO

Fig. 5. Significant differences in human metabolome influence profiles between CDP-choline and EMHPS. The numbers of metabolic enzymes belonging to the 44 indicated functional categories of proteins according to the International GO nomenclature are given

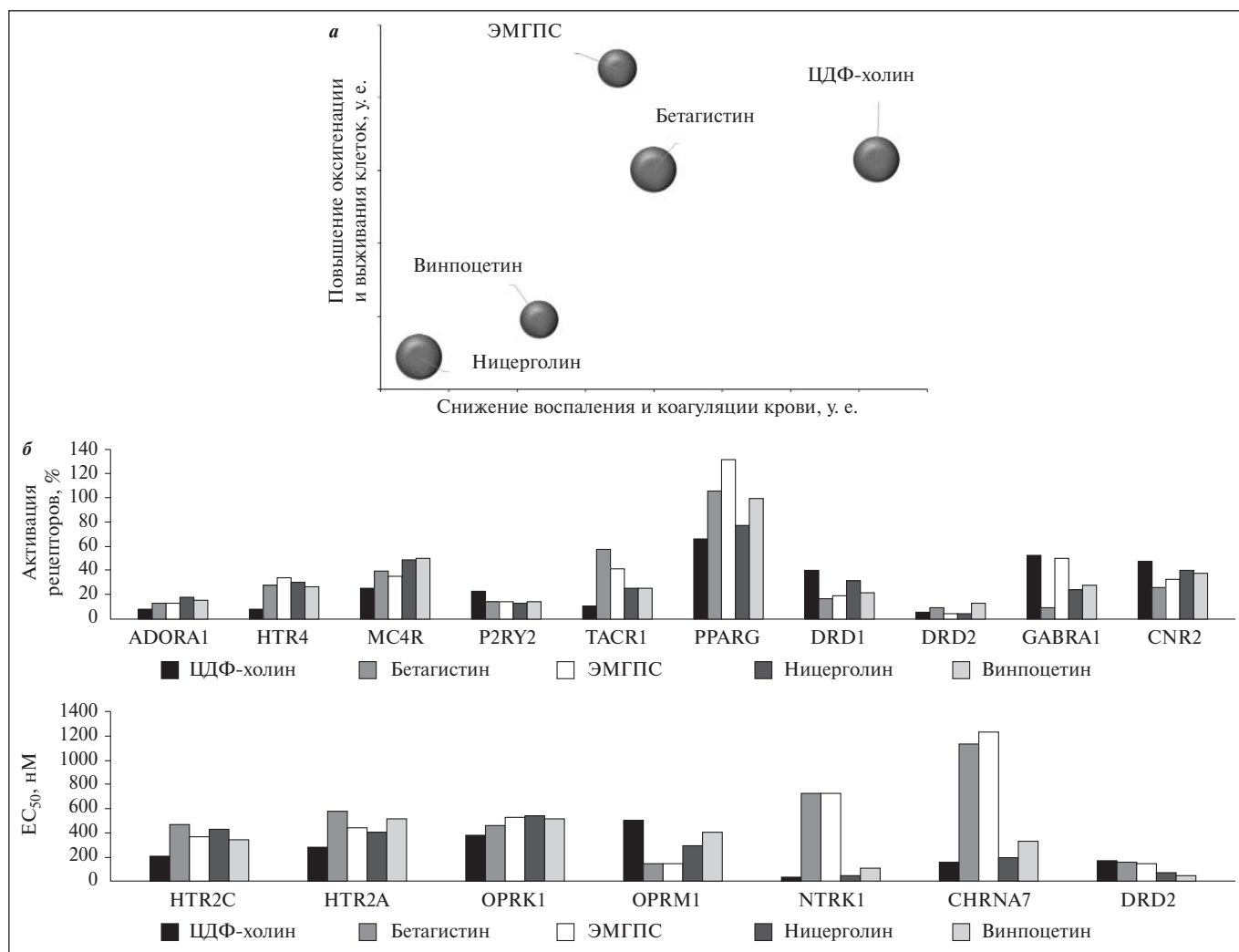
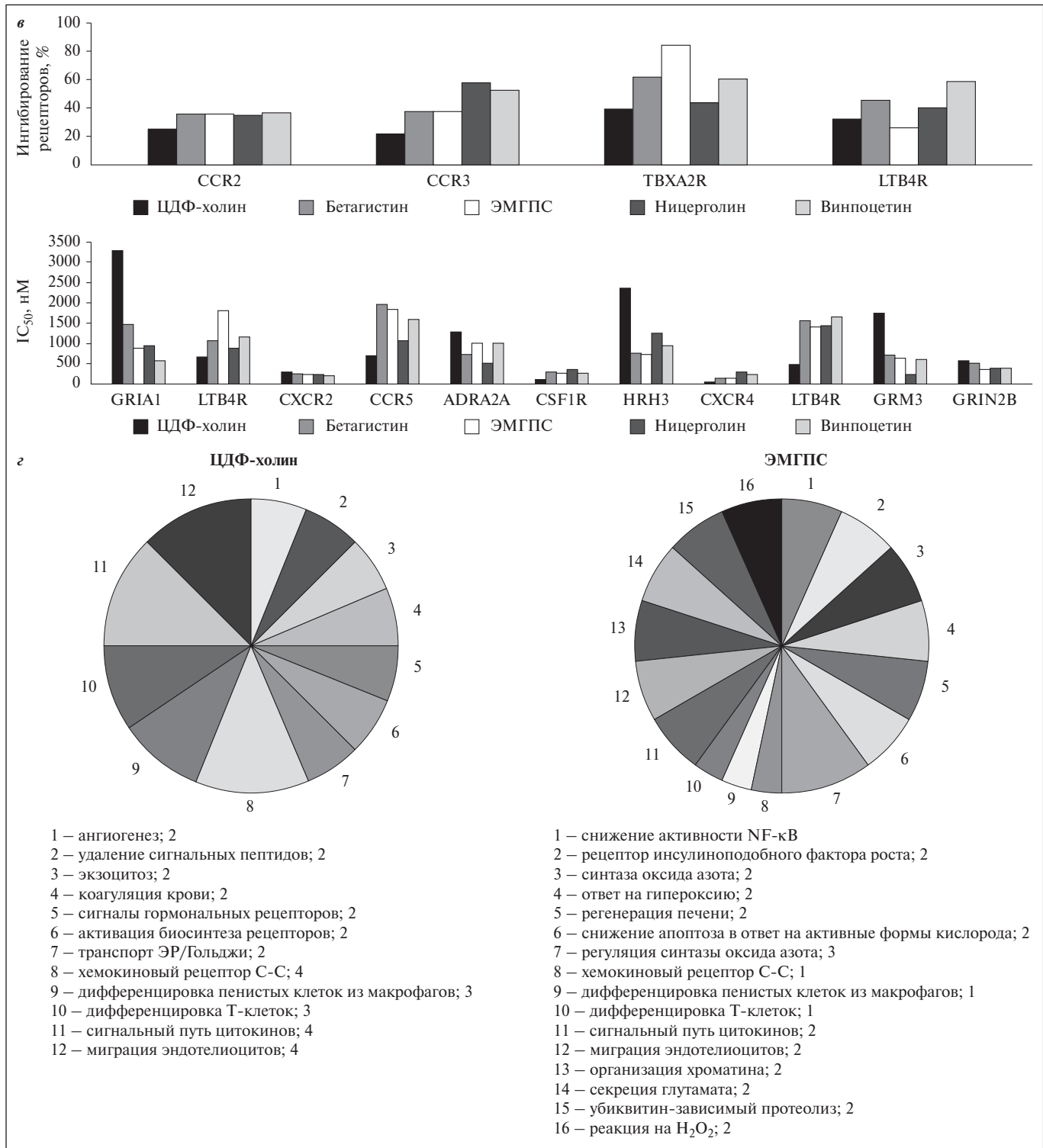


Рис. 6. Результаты хемореактомного анализа взаимодействий исследуемых молекул с протеомом человека. *a* – метрическая диаграмма, обобщающая различия в фармакологических свойствах исследуемых молекул, оцененных как расстояния между профилями взаимодействий молекул с 450 белками протеома человека. Расстояния между протеомными профилями оценивались по метрике Колмогорова: чем ближе точки на диаграмме, тем ближе протеомные профили соответствующих препаратов; *b* – константы активации некоторых белков-рецепторов (EC_{50}): ADORA1 – аденозиновый рецептор A1; HTR4, HTR2C, HTR2A – рецепторы серотонина; MC4R – рецептор меланокортина 4; P2RY2 – пуринергический рецептор; TACR1 – рецептор нейрокинина-1; PPARG – рецептор пролифераторов пероксисом; DRD1, DRD2 – рецепторы дофамина; GABRA1 – рецептор ГАМК-A1; CNR2 – каннабиноидный рецептор CB2; OPRK1, OPRM1 – опиоидные рецепторы; NTRK1 – рецептор фактора роста нервов (Trk-A); CHRNA7 – никотиновый рецептор ацетилхолина $\alpha 7$; *в* – константы ингибирования некоторых белков-рецепторов (IC_{50}): CCR2, CCR3, CCR5, CXCR4 – хемокиновые рецепторы; TBXA2R – рецептор тромбксана A2; LTB4R – рецептор-1 лейкотриена B4; GRIA1, GRM3, GRIN2B – рецепторы глутамата; CXCR2 – рецептор ИЛ8; ADRA2A – адренорецептор альфа-2a; CSF1R – рецептор колониестимулирующего фактора макрофагов; HRH3 – рецептор гистамина H3; *г* – различия в функциональных аннотациях ЦДФ-холина и ЭМГПС

Fig. 6. Chemoreactom analysis results of interactions of the studied molecules with the human proteome. *a* – metric diagram summarizing the differences in the pharmacological properties of the studied molecules, estimated as the distance between the profiles of the interactions of molecules with 450 proteins of the human proteome. Distances between proteomic profiles were assessed using the Kolmogorov metric: the closer the points were on the diagram, the closer the proteomic profiles of the corresponding preparations were situated; *b* – activation constants of some receptor proteins (EC_{50}): ADORA1 – A1 adenosine receptor; HTR4, HTR2C, HTR2A – serotonin receptors; MC4R – melanocortin 4 receptor; P2RY2 – purinergic receptor; TACR1 – neurokinin-1 receptor; PPARG – peroxisome proliferator receptor; DRD1, DRD2 – dopamine receptors; GABRA1 – GABA-A1 receptor; CNR2 – cannabinoid receptor CB2; OPRK1, OPRM1 – opioid receptors; NTRK1 – nerve growth factor receptor (Trk-A); CHRNA7 – nicotinic acetylcholine receptor $\alpha 7$; *c* – inhibition constants of some receptor proteins (IC_{50}): CCR2, CCR3, CCR5, CXCR4 – chemokine receptors; TBXA2R – thromboxane A2 receptor; LTB4R – leukotriene B4 receptor-1; GRIA1, GRM3, GRIN2B – glutamate receptors; CXCR2 – interleukin-8 receptor; ADRA2A – alpha-2a adrenergic receptor; CSF1R – macrophage colony stimulating factor receptor; HRH3 – histamine H3 receptor; *d* – differences in functional annotations of CDP-choline and EMHPS

Продолжение рис. 6.
Continuing of fig. 6.



тологические оценки эффектов пяти исследованных молекул не отличаются друг от друга. Заметим, что применение в клинической практике ЦДФ-холина и остальных четырех препаратов соответствует формированию концентраций в крови порядка 0,5–1 ммоль/л.

Обсуждение. Суммированные на рис. 6 и в табл. 2 результаты системно-биологического анализа протеомных эффектов ЦДФ-холина и ЭМГПС позволяют описать следующие молекулярные механизмы синергизма этих двух молекул: 1) сигнальный путь АКТ1/NF-κB;

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

Таблица 2. *Примеры белков протеома, активность которых по-разному регулируется ЦДФ-холином и ЭМГПС. Белки расположены по убыванию значимости эффектов ЦДФ-холина (и, соответственно, по возрастанию значимости эффектов ЭМГПС)*

Table 2. *Examples of proteome proteins, which activity is differently regulated by CDP-choline and EMHPS. Proteins are ranked in descending order for the effects of CDP-choline (and, accordingly, in ascending order for the effects of EMHPS)*

Ген	Белок	Функция белка
<i>Белки, участвующие в реализации эффектов ЦДФ-холина в большей степени, чем в реализации эффектов ЭМГПС</i>		
<i>CYP11B1</i>	Цитохром P450 11B1	Активность NF-κB, ангиогенез
<i>THRA</i>	α-Рецептор гормонов щитовидной железы	Слабый ингибитор гормонов щитовидной железы
<i>KIT</i>	Рецептор фактора роста стволовых клеток	Активирует сигнальный путь АКТ1, который активирует NF-κB
<i>NR1H3</i>	LXR-альфа	Регулирует всасывание холестерина, биосинтез триглицеридов и NO
<i>F7</i>	Фактор свертывания крови VII	Иницирует свертывание крови
<i>GCGR</i>	Рецептор глюкагона	Гидролиз гликогена и глюконеогенез
<i>CCR8</i>	C-C хемокиновый рецептор типа 8	Регулирует хемотаксис моноцитов, эозинофилов и нейтрофилов
<i>PRKCH</i>	Протеинкиназа C (η)	Активирует IκBKB и NF-κB
<i>CCR5</i>	C-C хемокиновый рецептор типа 5	Рецептор провоспалительных хемокинов MIP-1 и RANTES
<i>F9</i>	Фактор коагуляции IX	Участвует в свертывании крови
<i>CCR1</i>	C-C хемокиновый рецептор типа 1	Рецептор провоспалительных хемокинов
<i>PIK3CA</i>	PI3-киназа субъединица p110-альфа	Активирует сигнальный путь АКТ1, активирующий NF-κB
<i>MAPK9</i>	c-Jun N-киназа 2	Реализует эффекты провоспалительных цитокинов, способствует апоптозу клеток при стрессе
<i>HDAC6</i>	Гистоновая деацетилаза 6	Деацетирует остатки лизина в ДНК-связывающих гистонах, способствует развитию воспаления
<i>GSK3B</i>	Гликоген-синтаза киназа-3 бета	Опосредует развитие инсулинорезистентности, активирует NF-κB в ответ на ФНОα, стимулирует апоптоз
<i>Белки, участвующие в реализации эффектов ЭМГПС в большей степени, чем эффектов ЦДФ-холина</i>		
<i>GHSR</i>	Рецептор грелина	Регуляция аппетита, нейропептида Y
<i>KCNA5</i>	K-канал Kv1.5, регулируемый напряжением	Участвует в гибели нейронов при ишемии, регулирует секрецию инсулина
<i>AKT1</i>	Серин/треонин-протеинкиназа АКТ	Активирует передачу сигналов через mTORC1, активирует NF-κB
<i>IGF1R</i>	Рецептор инсулиноподобного фактора роста I	Фосфорилирует IRS1, АКТ/PKB, mTOR и NF-κB.
<i>SRC</i>	Тирозинкиназа SRC	Контролирует транскрипцию, апоптоз нейронов
<i>ADA</i>	Аденозиндезаминаза	Активирует глутаматергическую нейротрансмиссию
<i>GRM2</i>	Метаботропный рецептор глутамата 2	Активирует глутаматергическую нейротрансмиссию
<i>CYP11A1</i>	Цитохром P450 11A1	Окисляет стероиды, жирные кислоты и ксенобиотики
<i>SIRT1</i>	НАД-зависимая деацетилаза сиртуин-1	Усиливает апоптоз в ответ на ФНОα
<i>HDAC10</i>	Гистоновая деацетилаза 10	Регулирует транскрипцию, деление клеток и эпигенетику
<i>CPB2</i>	Карбоксипептидаза B2 изоформа A	Осуществляет протеолиз нейропептидов

2) коагуляция крови; 3) глутаминергическая нейротрансмиссия и обмен кислорода.

И ЦДФ-холин, и ЭМГПС способствуют снижению активности сигнального пути АКТ1, активирующего про-

воспалительный фактор NF-κB, реализующего эффекты ФНОα и других провоспалительных цитокинов. Ингибирование ЭМГПС киназы АКТ1 ($IC_{50}=743$ нМ) не будет индуцировать активацию NF-κB [16]. ЦДФ-холин ингибирует:

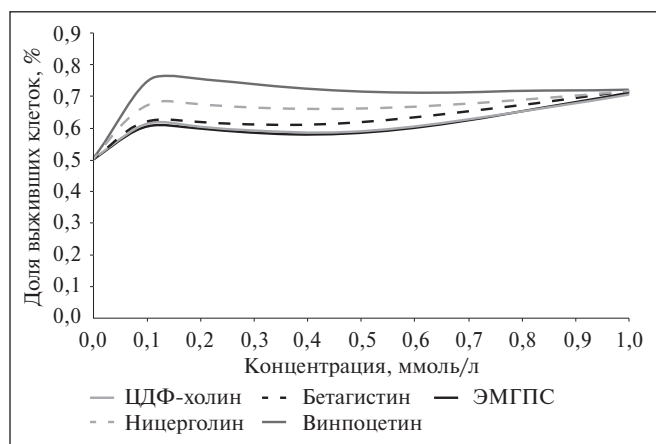


Рис. 7. Результаты хемонейроцитологического анализа
Fig. 7. Chemoneurocytological analysis results

1) *цитохром P450 1B1* (который повышает экспрессию NF-κB [17]); 2) *рецептор фактора роста стволовых клеток KIT* (активирует АКТ1); 3) *протеинкиназу Cη* (активирует IKKβ и, следовательно, NF-κB); 4) *киназу PIK3CA* (активирует АКТ1) и киназу *PTK2* (активирует АКТ1); 5) *гликоген-синтазы киназы-3β GSK3B* (активирует ответ NF-κB в ответ на ФНОα и стимулирует апоптоз); 6) *c-Jun N-киназа-2 MAPK9* (реализует эффекты провоспалительных цитокинов). Кроме того, ЦДФ-холин ингибирует и другие провоспалительные пути: *C-C хемокиновые рецепторы CCR8, CCR5, CCR1* (реализуют эффекты провоспалительных цитокинов MIP-1, MCP-3 и RANTES [18]) и *гистоновую деацетилазу HDAC6* (повышает воспаление, стимулирует развитие полиневропатии). Иными словами, ЦДФ-холин проявляет мультитаргетное противовоспалительное действие, преимущественно реализуемое в тканях мозга, миелина периферических нервов, сердца и легких (см. рис. 2, а). Избыточная активность АКТ1 по время ишемии ускоряет апоптоз и некроз нейронов.

ЦДФ-холин непосредственно ингибирует белки, вовлеченные в коагуляцию крови: *фактор свертывания крови VII* (инициирует свертывание крови, превращаясь в фактор VIIa посредством факторов Ха/ХIIa/IXa или тромбина) и *фактор IX* (активирует фактор X). ЦДФ-холин влияет на коагуляцию опосредованно, через ингибирование рецептора *LXR-альфа (NR1H3)*, который регулирует обмен липидов. Ингибирование *LXR-альфа* увеличивает продукцию NO, повышает вазодилатацию и снижает экспрессию генов, участвующих в накоплении триглицеридов [19]. Таким образом, ЦДФ-холин может улучшать профиль свертывания и липидный состав крови.

В отличие от ЦДФ-холина, ЭМГПС в большей степени способствует снижению глутаминергической нейротрансмиссии и улучшению обмена кислорода. В частности, ЭМГПС ингибирует G-белок-зависимый *метаботропный рецептор глутамата 2* ($IC_{50}=448$ нМ), что снижает глутаматергическую нейротрансмиссию. ЭМГПС также ингибирует *аденозиндеаминазу ADA* ($IC_{50}=448$ нМ), которая деактивирует аденозин. Ингибирование аденозиндеаминазы увеличивает транспорт аденозина в нейроны, что снижает глутаматергическую эксайтотоксичность. ЭМГПС также ингибирует *карбоксипептидазу B2A*, которая отщепляет C-кон-

цевые остатки аргинина/лизина от биологически активных пептидов. Ингибирование карбоксипептидазы сохраняет активность эндогенного опиоидного пептида динорфина-A, обеспечивающего нейропротекцию в условиях глутаматного стресса.

Нейропротекторное действие ЭМГПС тесно связано с антигипоксическим и антиоксидантным эффектами. ЭМГПС ингибирует *калиевый канал Kv1.5, регулируемый напряжением* ($IC_{50}=820$ нМ). Kv1.5 обеспечивает выпрямление тока ионов K^+ , который повышается при ишемической гибели нейронов. Жизнеспособность нейронов после ишемии увеличивается при ингибировании/делеции Kv1.5 [20].

ЭМГПС ингибирует *SRC* ($IC_{50}=1156$ нМ). *Тирозинкиназа SRC* контролирует транскрипцию генов и апоптоз, фосфорилируя, в частности, β-катенин. В эксперименте ингибирование SRC защищает нейроны в условиях ишемии и улучшает когнитивные функции после черепно-мозговой травмы [21].

Следует отметить воздействие ЭМГПС на деацетилазы SIRT1 и HDAC10, участвующие в апоптозе нейронов. ЭМГПС ингибирует *НАД-зависимую деацетилазу сиртуин-1* ($IC_{50}=758$ нМ). Повышение активности сиртуина-1 соответствует усилению апоптоза в ответ на ФНОα [22]. Ингибиторы сиртуина-1 способствуют дифференцировке плюрипотентных клеток P19 в функциональные нейроны и снижают передачу сигналов по каскаду IGF-1/IRS-2/Ras/ERK1/2, оказывая тем самым нейропротекцию.

ЭМГПС ингибирует *гистоновую деацетилазу HDAC10* ($IC_{50}=187$ нМ), осуществляющую деацетилирование остатков лизина ДНК-связывающих гистонов. Ингибиторы гистоновой деацетилазы играют роль в нейрональной памяти, обучении, синаптической пластичности и регенерации нейронов.

Таким образом, в реализации вышеописанных эффектов ЭМГПС принимают участие ряд, казалось бы, не связанных друг с другом белков. Ингибируя эти белки, ЭМГПС повышает выживаемость нейронов в условиях ишемии, снижая гибель нейронов вследствие апоптоза или некроза.

Заключение. ЦДФ-холин применяется в терапии ХИГМ, сопровождающейся угнетением холинергической нейротрансмиссии. Повышение эффективности и безопасности терапии ХИГМ с использованием ЦДФ-холина возможно только при условии понимания молекулярных механизмов взаимодействия ЦДФ-холина с другими препаратами. Хемореактомный анализ ЦДФ-холина, бетагистина, ЭМГПС, ницерголина и винпоцетина, позволивший описать профили фармакологического действия каждого из препаратов, показал, что комбинирование ЦДФ-холина и ЭМГПС наиболее перспективно с точки зрения синергизма в реализации противовоспалительного, антикоагулянтного и антиглутаматергического/антигипоксического эффектов. Такой синергизм ЦДФ-холина и ЭМГПС реализуется при участии по меньшей мере 25 белков протеома человека. Комбинирование ЦДФ-холина и ЭМГПС с бетагистином у пациентов с головокружением не противоречит синергизму ЦДФ-холина и ЭМГПС, так как бетагистин действует через другие таргетные белки протеома.

Результаты хемореактного анализа являются фундаментальной основой для поиска новых фармакологических эффектов ЦДФ-холина (препарат Нейпилепт). Например, воздействие ЦДФ-холина на сигнальный путь АКТ1 подразумевает ингибирование процессов роста опухолей, что подтверждается результатами хемореактного анализа различных культур опухолевых клеток (глиома,

меланома, Т-клеточный лейкоз, гепатобластома, карцинома поджелудочной железы, аденокарцинома толстой кишки и др.). Ингибирование ЦДФ-холином каскадов АКТ1/NF-κB и рецепторов провоспалительных цитокинов указывает на возможности снижения хронического воспаления, встречающегося при многих возраст-зависимых патологиях.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Парфенов ВА. Вопросы совершенствования ведения пациентов с диагнозом «хроническая ишемия головного мозга». *Медицинский Совет*. 2020;(8):11-7. doi: 10.21518/2079-701X-2020-8-11-17 [Parfenov VA. Improving the management of patients with a diagnosis of chronic cerebral ischemia. *Meditsinskiy Sovet = Medical Council*. 2020;(8):11-7. doi: 10.21518/2079-701X-2020-8-11-17 (In Russ.)].
2. Choueiry J, Blais CM, Shah D, et al. Combining CDP-choline and galantamine, an optimized α7 nicotinic strategy, to ameliorate sensory gating to speech stimuli in schizophrenia. *Int J Psychophysiol*. 2019 Nov;145:70-82. doi: 10.1016/j.ijpsycho.2019.02.005. Epub 2019 Feb 18.
3. Торшин ИЮ, Громова ОА, Стаховская ЛВ и др. Хемотранскриптомный анализ указывает на нейротрофические и нейромодулирующие эффекты молекулы цитиколина. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2020;12(4):91-9. doi: 10.14412/2074-2711-2020-4-91-99 [Torshin IYu, Gromova OA, Stakhovskaya LV, et al. Chemotranscriptome analysis indicates the neurotrophic and neuromodulator effects of a citicoline molecule. *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psichosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2020;12(4):91-9. doi: 10.14412/2074-2711-2020-4-91-99 (In Russ.)].
4. Громова ОА, Торшин ИЮ, Путилина МВ и др. Выбор нейропротективной терапии у пациентов с хронической ишемией головного мозга с учетом синергизма лекарственных взаимодействий. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2020;120(8):42-50. doi: 10.17116/jnevro202012008142 [Gromova OA, Torshin IYu, Putilina MV, et al. Choice of neuroprotective therapy regimens in patients with chronic cerebral ischemia, taking into account the synergy of drug interactions. *Zhurnal neurologii i psikhiiatrii im. S.S. Korsakova*. 2020;120(8):42-50. doi: 10.17116/jnevro202012008142 (In Russ.)].
5. Dickenson A. *Drugs in Neurology*. Oxford University Press; 2017. P. 408-9. ISBN 978-0-19-966436-8.
6. Торшин ИЮ, Громова ОА, Сардарян ИС, Федотова ЛЭ. Сравнительный хемореактный анализ мексидола. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2017;117(1-2):75-83. [Torshin IYu, Gromova OA, Sardaryan IS, Fedotova LE. A comparative chemoreactome analysis of mexidol. *Zhurnal neurologii i psikhiiatrii im. S.S. Korsakova*. 2017;117(1-2):75-83 (In Russ.)].
7. Zajdel P, Bednarski M, Sapa J, Nowak G. Ergotamine and nicergoline – facts and myths. *Pharmacol Rep*. 2015 Apr;67(2):360-3. doi: 10.1016/j.pharep.2014.10.010. Epub 2014 Oct 30.
8. Cohen PA. Vinpocetine: An Unapproved Drug Sold as a Dietary Supplement. *Mayo Clin Proc*. 2015 Oct;90(10):1455. doi: 10.1016/j.mayocp.2015.07.008
9. Torshin IY. The study of the solvability of the genome annotation problem on sets of elementary motifs. *Patt Rec Image Analysis*. 2011;21(4):652-62.
10. 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. *Patt Rec Image Analysis*. 2014;24(1):11-23.
11. 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. *Patt Rec Image Analysis*. 2014;24(2):196-208.
12. Wishart DS, Tzur D, Knox C, Eisner R. HMDB: the Human Metabolome Database. *Nucleic Acids Res*. 2007 Jan;35(Database issue):D521-6. doi: 10.1093/nar/gkl923
13. Mering C, Jensen L, Snel B, et al. STRING: known and predicted protein-protein associations, integrated and transferred across organisms. *Nucleic Acids Res*. 2005 Jan 1;33(Database issue):D433-7. doi: 10.1093/nar/gki005
14. 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. *Patt Rec Image Analysis*. 2019;29(4):654-67. doi: 10.1134/S1054661819040175
15. Torshin IYu (ed. Gromova OA). Sensing the change from molecular genetics to personalized medicine. NY, USA: Nova Biomedical Books; 2009, In «Bioinformatics in the Post-Genomic Era» series, ISBN 1-60692-217-0.
16. Bai D, Ueno L, Vogt PK. Akt-mediated regulation of NFκB and the essentialness of NFκB for the oncogenicity of PI3K and Akt. *Int J Cancer*. 2009 Dec 15;125(12):2863-70. doi: 10.1002/ijc.24748
17. Shimada T, Watanabe J, Kawajiri K, et al. Catalytic properties of polymorphic human cytochrome P450 1B1 variants. *Carcinogenesis*. 1999 Aug;20(8):1607-13. doi: 10.1093/carcin/20.8.1607
18. Bernardini G, Hedrick J, Sozzani S, et al. Identification of the CC chemokines TARC and macrophage inflammatory protein-1 beta as novel functional ligands for the CCR8 receptor. *Eur J Immunol*. 1998 Feb;28(2):582-8. doi: 10.1002/(SICI)1521-4141(199802)28:02<582::AID-IMMU582>3.0.CO;2-A
19. Costet P, Lalanne F, Gerbod-Giannone MC, et al. Retinoic acid receptor-mediated induction of ABCA1 in macrophages. *Mol Cell Biol*. 2003 Nov;23(21):7756-66. doi: 10.1128/mcb.23.21.7756-7766.2003
20. Stapels M, Piper C, Yang T, et al. Polycarb group proteins as epigenetic mediators of neuroprotection in ischemic tolerance. *Sci Signal*. 2010 Mar 2;3(111):ra15. doi: 10.1126/scisignal.2000502
21. Liu DZ, Sharp FR, Van KC, et al. Inhibition of SRC family kinases protects hippocampal neurons and improves cognitive function after traumatic brain injury. *J Neurotrauma*. 2014 Jul 15;31(14):1268-76. doi: 10.1089/neu.2013.3250
22. Dai JM, Wang ZY, Sun DC, et al. SIRT1 interacts with p73 and suppresses p73-dependent transcriptional activity. *J Cell Physiol*. 2007 Jan;210(1):161-6. doi: 10.1002/jcp.20831

Поступила/отрецензирована/принята к печати
Received/Reviewed/Accepted
9.12.2020/27.01.2021/7.02.2021

Заявление о конфликте интересов/Conflict of Interest Statement

Работа выполнена при поддержке гранта Российского научного фонда (проект № 20-12-00175) ИГХТУ.

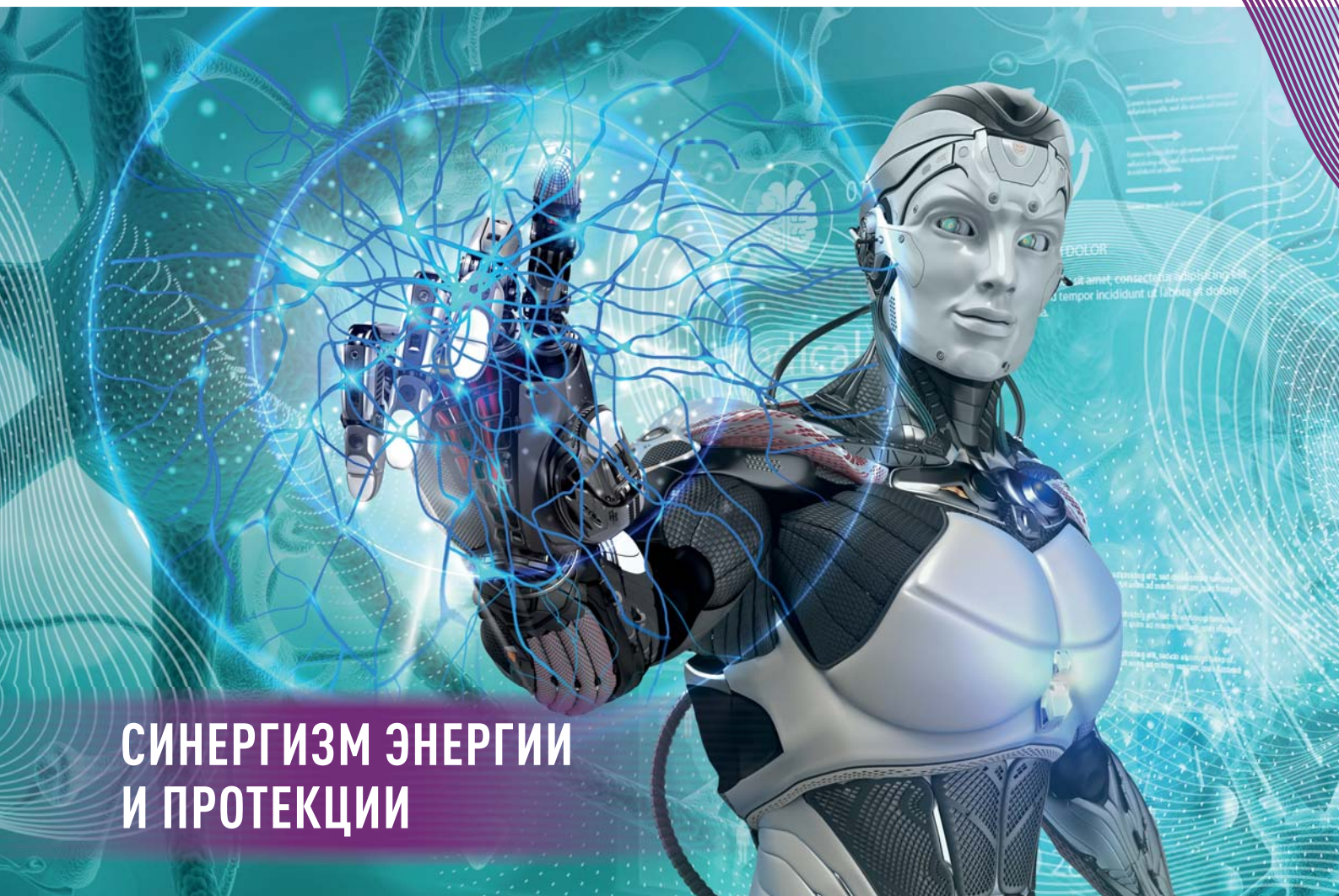
Исследование не имело спонсорской поддержки. Конфликт интересов отсутствует. Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать. Все авторы принимали участие в разработке концепции статьи и написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами.

This work was supported by a grant from the Russian Science Foundation (project No. 20-12-00175) ISUCT.

The investigation has not been sponsored. There are no conflicts of interest. The authors are solely responsible for submitting the final version of the manuscript for publication. All the authors have participated in developing the concept of the article and in writing the manuscript. The final version of the manuscript has been approved by all the authors.

Торшин И.Ю. <https://orcid.org/0000-0002-2659-7998>
Громова О.А. <https://orcid.org/0000-0002-7663-710X>
Майорова Л.А. <https://orcid.org/0000-0003-3172-5621>,
Гришина Т.Р. <https://orcid.org/0000-0002-1665-1188>
Федотова Л.Э. <https://orcid.org/0000-0002-0778-1562>
Громов А.Н. <https://orcid.org/0000-0001-7507-191X>
Сардарян И.С. <https://orcid.org/0000-0002-1528-411X>

НЕЙПИЛЕПТ® & НЕЙРОКС®



СИНЕРГИЗМ ЭНЕРГИИ И ПРОТЕКЦИИ

КОМБИНАЦИЯ НЕЙРОКС® & НЕЙПИЛЕПТ® — ДВОЙНАЯ НЕЙРОПРОТЕКЦИЯ, НАПРАВЛЕННАЯ НА УЛУЧШЕНИЕ КОГНИТИВНЫХ ФУНКЦИЙ ПРИ ИШЕМИИ ГОЛОВНОГО МОЗГА²

СПОСОБСТВУЕТ:

- ВЗАИМНОМУ УСИЛЕНИЮ МЕМБРАНОПРОТЕКТИВНОГО ДЕЙСТВИЯ ОБОИХ ПРЕПАРАТОВ¹
- АКТИВИЗАЦИИ ЭНЕРГОСИНТЕЗИРУЮЩЕЙ ФУНКЦИИ МИТОХОНДРИЙ¹
- УЛУЧШЕНИЮ МИКРОЦИРКУЛЯЦИИ¹

1. Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Нейрокс® таблетки от 22.07.2019

2. Соловьева Э.Ю., Амелина П.П. Церебральная микроангиопатия в развитии ХИМ: подходы к лечению. 2020;2:16-24

Перед назначением ознакомьтесь с инструкциями по медицинскому применению лекарственных препаратов Нейрокс® и Нейпилепт®

ЗАО «ФармФирма «Сотекс», 115201, г. Москва, Каширское шоссе, д. 22, корп. 4, +7 (495) 231-15-12, info@dsotex.ru

Информация предназначена для медицинских и фармацевтических работников



РУ.ЛП - 003116

РУ.ЛП - 003817

РУ.ЛП - 0074397/09

РУ.ЛП - 005670