экспериментальная гастроэнтерология
experimental gastroenterology

BY-NC-SA

EDN: JTNRZK https://doi.org/10.31146/1682-8658-ecg-199-3-74-85

Хемореактомный анализ природных и синтетических статинов указывает на более благоприятный профиль безопасности монаколина К

Громова О. А., Торшин И. Ю.

Федеральный исследовательский центр «Информатика и управление» Российской академии наук, институт фармакоинформатики, ул. Вавилова, д. 4, Москва 2119333, Россия

Для цитирования: Громова О. А., Торшин И. Ю. Хемореактомный анализ природных и синтетических статинов указывает на более благоприятный профиль безопасности монаколина К. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2022;199(3): 74–85. DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-199-3-74-85

✉ *Для переписки:*
Громова Ольга Алексеевна
unesco.gromova@gmail.com

Громова Ольга Алексеевна, д.м.н., профессор, ведущий научный сотрудник, научный руководитель
Торшин Иван Юрьевич, кандидат химических наук, старший научный сотрудник

Резюме

Повышение эффективности и безопасности фармакотерапии гиперлипидемии — насущная задача гастроэнтерологии и кардиологии. Статиновые препараты могут существенно отличаться не только по эффективности нормализации липидного профиля, но и по спектру проявляемых побочных эффектов. В работе представлены результаты сравнительного хемореактомного анализа «природных» (монаколины K, J, L, симвастатин) и синтетических статинов (аторвастатин, флувастатин). Важно отметить, что приём «природного» монаколина К не вызывает негативных изменений метаболизма, характерных для синтетических статинов. В целом, оценки накопления исследованных молекул в различных клетках и тканях человека, воздействия на метаболом и протеом человека человека, и оценки побочных эффектов терапии указывают на более благоприятный профиль безопасности «природного» статина монаколин К.

Ключевые слова: гиперлипидемия, детоксикация печени, хемоинформатика, статиновые препараты, монаколины, Лактофлорен Холестерол

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

https://doi.org/10.31146/1682-8658-ecg-199-3-74-85

BY-NC-SA

Chemoreactome analysis of natural and synthetic statins indicates a more favorable safety profile of monacolin K

O. A. Gromova, I. Yu. Torshin
Federal Research Center "Informatics and Management", Russian Academy of Sciences, 4 Vavilov Str., Moscow 2119333, Russia

For citation: Gromova O. A., Torshin I. Yu. Chemoreactome analysis of natural and synthetic statins indicates a more favorable safety profile of monacolin K. *Experimental and Clinical Gastroenterology.* 2022;199(3): 74–85. (In Russ.) DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-199-3-74-85

Olga A. Gromova, MD, PhD, DSc, professor, leading research fellow, research director of the Institute of Pharmacoinformatics; *ORCID: 0000–0002–7663–710X*
Ivan Yu. Torshin, PhD in Chemistry, senior research fellow at the Institute of Pharmacoinformatics; *ORCID: 0000–0002–2659–7998*

✉ *Corresponding author:*
Olga A. Gromova
unesco.gromova@gmail.com

Summary

Increasing the effectiveness and safety of pharmacotherapy of hyperlipidemia is an urgent task of gastroenterology and cardiology. Statin drugs can differ significantly not only in the effectiveness of lipid profile normalization, but also in the spectrum of side effects. The paper presents the results of a comparative chemoreactomic analysis of "natural" statins (monacolins K, J, L, simvastatin) and synthetic statins (atorvastatin, fluvastatin). It is important to note that "natural" monacolin K does not cause the negative metabolic changes characteristic of synthetic statins. In general, the assessments of the accumulation of the studied molecules in various human cells and tissues, effects on the human metabolome and proteome, and assessments of the side effects of therapy indicate a more favorable safety profile of the "natural" statin monacolin K.

Keywords: hyperlipidemia, liver detoxification, chemoinformatics, statin drugs, monacolins

Conflict of interest. Authors declare no conflict of interest.

Введение

Высокий уровень общего холестерина (наряду с повышенными артериальным давлением, индексом массы тела, уровнем глюкозы в крови, курением, гиподинамией и нерациональным питанием) является одним из главных модифицируемых факторов риска сердечнососудистой патологии [1]. Поэтому, эффективная и безопасная фармакотерапия гиперхолестеринемии – насущная задача врача.

Статины, хотя и остаются основными лекарственными средствами для лечения гипехолестеринемии, могут применяться не у всех пациентов. В результате приема определённых статинов уровень креатинкиназы может повышаться в 10–40 раз (прежде всего, вследствие рабдомиолиза). Тяжелые формы статин-индуцированной миопатии характеризуются выраженной фибромиагией, мышечным некрозом и миоглобинурией, приводящей к почечной недостаточности [2]. Факторами риска статин-индуцированной миопатии также являются недостаточная масса тела, пожилой возраст, диета с низким содержанием белка, дефицит витамина D и ряд коморбидных патологий (сахарный диабет, гипотиреоз, хронические заболевания печени и почек, воспалительные нервно-мышечные заболевания). Кроме того, долговременный прием статинов может вызывать дисбиоз кишечника и снижать обеспеченность организма каротиноидами и жирорастворимыми витаминами A, D, E, которые важны для поддержания иммунитета, мышечной и соединительной ткани [3].

Для пациентов с непереносимостью статинов, пациентов пожилого возраста, с недостаточной массой тела, с дефицитами витамина D и других микронутриентов и с перечисленными выше коморбидными патологиями перспективно использовать т.н. «природные статины» (входящие, в частности, в состав ферментированных экстрактов красного риса). Экстракты красного риса, содержащие значительные количества полифенольных проантоцианидинов, флавоноидов и природных статинов (не менее 13 разновидностей, в т.ч. монаколин К), проявляют антиоксидантные, противовоспалительные и антигиперлипидемические свойства, способствующие улучшению обмена углеводов, модуляции липидного профиля и снижению жесткости стенок сосудов [4].

В экстрактах красного риса найдены различные формы монаколинов: монаколин К (также известен как ловастатин), α, β-дегидромонаколин L, монаколин L2 и др. [5]. Монаколин К, ингибирующий гидроксиметилглутарил-КоА редуктазу, был также найден в вешенках. Монаколин К оказывает антипролиферативное и апоптотическое действие [6] и действительно может применяться у пациентов с непереносимостью других статинов [7].

Представляет интерес проведение сравнительных исследований монаколинов и других статинов для оценки их эффективности и профиля безопасности. К сожалению, клинические и доказательные данные по парным сравнениям статиновых препаратов крайне редки, уже не говоря о сравнении нескольких препаратов. Поэтому, одним из возможных решений для проведения комплексного сравнительного анализа различных статинов является использование хемоинформационного подхода.

В настоящей работе представлены результаты сравнительного хемореактомного анализа эффектов монаколинов K, J, L, симвастатина и двух синтетических статиновых препаратов (аторвастатин, флувастатин). Оценка и сравнение свойств этих молекул проводились с использованием современных методов прикладной математики и интеллектуального анализа данных, которые разрабатываются в рамках алгебраического подхода к распознаванию научной школы акад. РАН Ю. И. Журавлёва. Методы применения хемореактомной технологии для анализа различных лекарств [8–10] и их сочетаний [8, 11, 12] были более подробно ранее и представлены на интернет-ресурсе www.chemoinformatics.ru.

Материалы 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, т.е. путём сопоставления химической структуры изучаемой молекулы со структурами миллионов других молекул, фармакологические свойства которых были ранее изучены в экспериментальных и клинических исследованиях. «Обучение» алгоритмов ИИ осуществляется на основе «больших данных», собранных в таких ресурсах, как PubChem/PHARMGKB [13], HMDB [14], STRING [15] и др. и реализуется с использованием многоуровневого контроля качества обучения в рамках топологического подхода к распознаванию информативных паттернов [16–18].

Теория топологического распознавания суть развитие алгебраического подхода к проблемам распознавания и является полезным инструментом изучения описаний характеристик (признаков) объектов. В случае хемореактомного анализа объектами исследования являются *хемогра́фы* (χ-гра́фы) – 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 [16].

Для обработки собранных данных используются новейшие методы топологической теории машинного обучения [19]. На первом этапе, используя способ вычисления расстояния d_χ, устанавливается список молекул, наиболее близких к исследуемому веществу (например, монаколину K). На втором этапе, для каждой молекулы из базы данных извлекаются 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. [17].

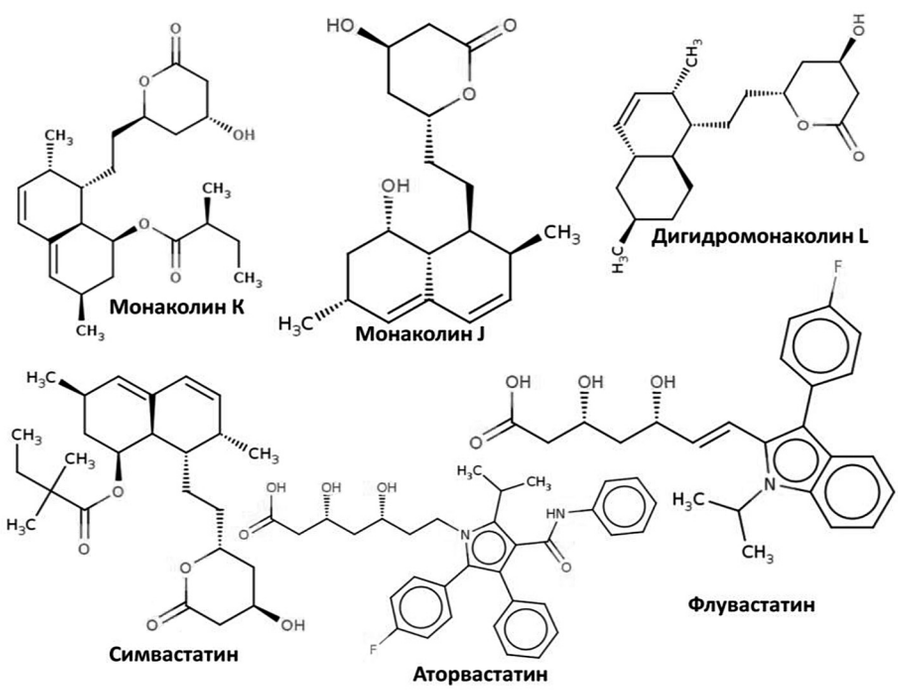


Рисунок 1.
Химические структуры исследованных молекул. Сплошные треугольные стрелки обозначают связи, направленные из условной плоскости рисунка к читателю, штрих-пунктирные – из плоскости рисунка от читателя.

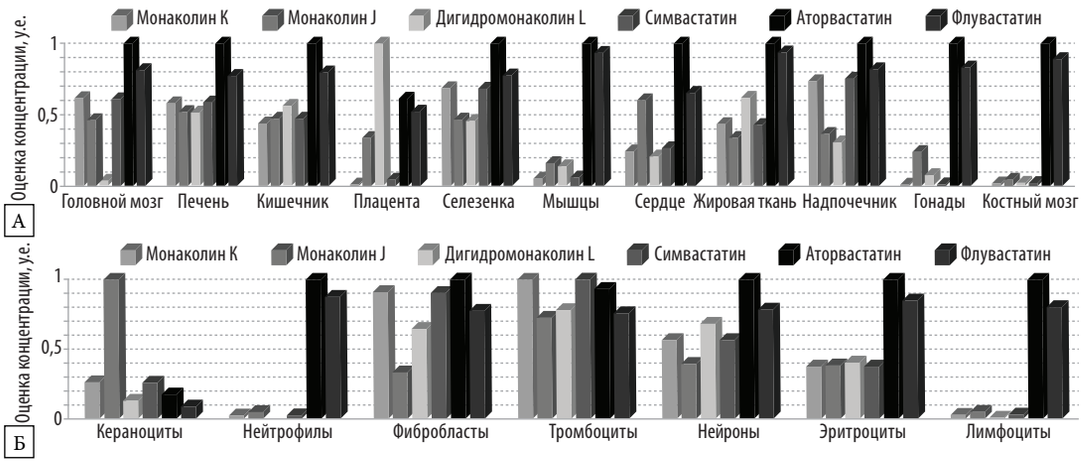


Рисунок 2.
Оценки вероятностей накопления исследованных молекул в различных клетках и тканях человека (по результатам хемореактомного анализа). А) накопление в тканях и органах, Б) накопление в различных типах клеток.

Результаты и обсуждение

Хемореактомный 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 в распределении, в фармакокинетических и фармакодинамических параметрах. В частности, в результате проведения хемореактомного анализа были получены (1) оценки накопления исследованных молекул в различных клетках и тканях человека, (2) оценки воздействия исследованных молекул на метаболом человека, (3) оценки воздействия на протеом человека, (4) оценки различий в фармакологических активностях, полученных на экспериментальных моделях гиперхолестеринемии и (5) оценки побочных эффектов терапии соответствующими препаратами.

Хемореактомные оценки накопления исследованных молекул в различных клетках и тканях человека

Все 6 исследованных молекул существенно отличались по сродству к накоплению в различных тканях организма человека. Синтетические статины аторвастатин и флувастатин могут неселективно накапливаться практически во всех исследованных тканях (головной мозг, печень, кишечник, плацента, селезенка, мышцы, сердце, жировая ткань, надпочечники, гонады, костный мозг) с высокой вероятностью (0.7–1.0 у.е., *Рис. 2А*). В то же время, оценки для природных статинов показывают более дифференцированное накопление в тканях. Например, монаколин К может умеренно (0.5 у.е.) накапливаться в головном мозге, печени, кишечнике, селезёнке, надпочечниках и практически не накапливается (<0.1 у.е.) в плаценте, мышцах, гонадах, и костном мозге. Синтетические статины накапливаются в нейтрофилах, фибробластах, тромбоцитах, нейронах, эритроцитах, лимфоцитах (*см. Рис. 2Б*). Монаколин К может умеренно накапливаться преимущественно в фибробластах и тромбоцитах.

Хемореактомные оценки воздействия исследованных молекул на метаболом человека

Хемореактомные оценки показали, что синтетические и природные статины *по-разному влияют на метаболом человека*. Было проведено сравнение хемореактомных оценок влияния исследуемых молекул на 1322 фермента (которые, собственно, и участвуют в формировании метаболома человека). В результате, были найдены достоверные отличия для 625 ферментов. Применение метода функциональных связей (T2009) позволило выделить 22 функциональные категории белков по международной номенклатуре GO, отличающих метаболомные эффекты синтетических и природных статинов. Рассмотрим эти эффекты на примере монаколина К и аторвастатина (*Рис. 3*).

Для метаболомных эффектов монаколина К по сравнению с аторвастатином было характерно участие в *липидном метаболизме* (катаболизм липидов, Ca^{2+}-зависимая фосфолипаза А2, биосинтез церамидов), метаболизме *сигнальных молекул инозитолов* (биосинтез фосфатидилинозитола, синтез фосфатидилхолина), других сахаридов (катаболизм олигосахаридов, метаболизм глюкозы) и в *регуляции воспаления* (хемотаксис нейтрофилов, дегрануляция тучных клеток, секреция арахидоновой кислоты, сигнальный путь Т-клеточного рецептора, связывание ионов Ca^{2+}, поддержка приобретённого иммунитета).

В то же время, для метаболомных эффектов синтетического аторвастатина были более характерны ответы, связанные с *активацией систем детоксикации организма в ответ на ксенобиотические лекарственные препараты* (ответ на лекарства, метаболизм ксенобиотиков, эпоксигеназы цитохромы Р450, связывание гема, связывание ионов железа, связывание флавин аденин динуклеотида, митохондриальный матрикс) и позитивная регуляция *клеточной пролиферации* (*Рис. 3*). Таким образом, результаты анализа показывают, что приём «природного» монаколина К не вызывает метаболического отклика организма, характерного для синтетических статинов (которые, по определению, являются ксенобиотиками).

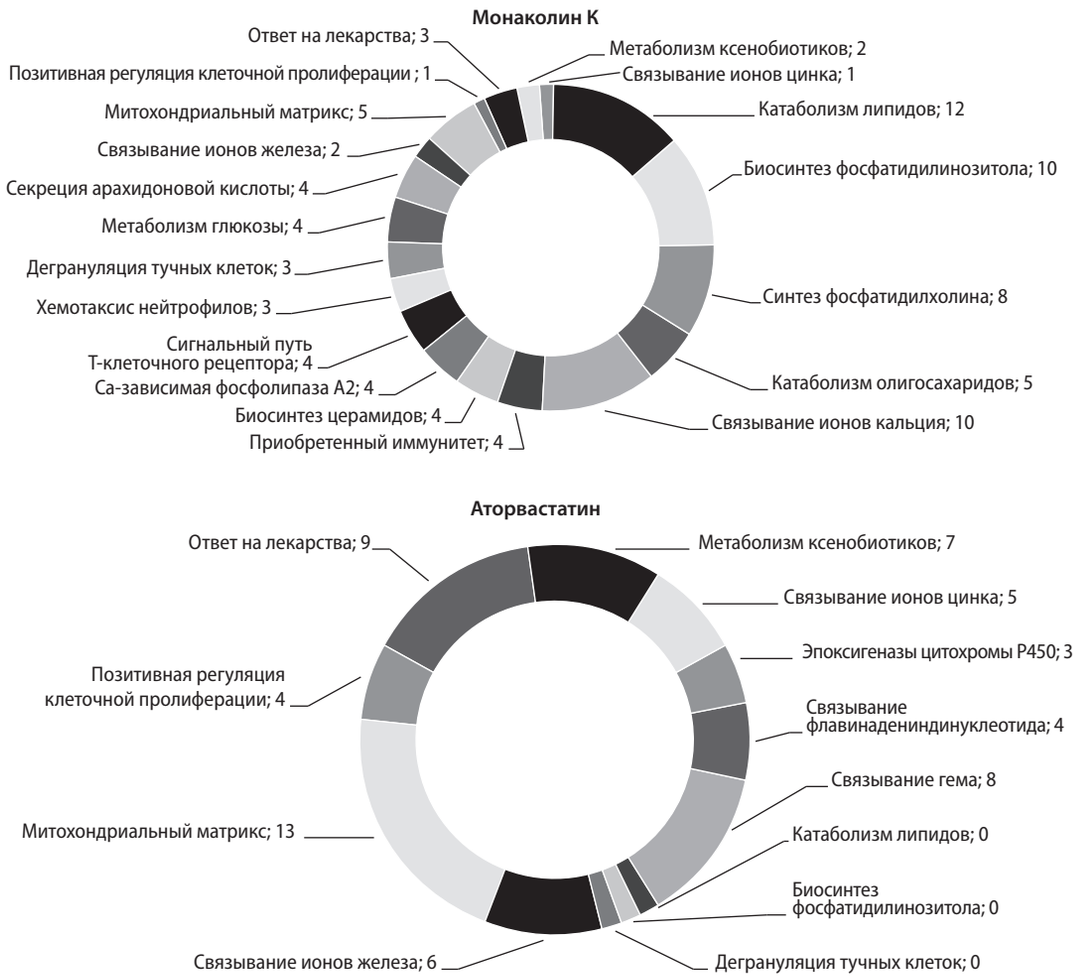


Рисунок 3.
Достоверные отличия между монаколином К и аторвастатином в профилях воздействия на метаболом человека. Приведены числа метаболических ферментов, относящихся к 22 указанным функциональным категориям белков по международной номенклатуре GO.

Хемореактомные оценки воздействия статинов на протеом человека

Описанные выше отличия метаболомных эффектов исследованных молекул сопровождались и существенными различиями в воздействии на активацию и ингибирование белков протеома человека, из которых и складываются фармакологические эффекты любого препарата. Для систематического анализа всех этих отличий для каждой из 6 молекул был построен профиль взаимодействий с 520 белками протеома. Метрическая диаграмма *на Рис. 4А* наглядно обобщает различия в протеомных (и, следовательно, в фармакологических) свойствах исследуемых молекул.

Диаграмма *на Рис. 4А* была построена на основе оценки расстояний между профилями взаимодействия молекул с протеомом посредством метрики Колмогорова. Из метрической диаграммы очевидно, что наиболее близкими были протеомные профили природных статинов (монаколины и симвастатин, левый нижний угол диаграммы), которые существенно отличались по своим свойствам от синтетических статинов (аторвастатин, флувастатин, верхний правый угол диаграммы).

Расшифровка осей метрической диаграммы *на Рис. 4А* методом принципиальных компонент показала, что горизонтальная ось диаграммы характеризует отличия между молекулами в терминах снижения воспаления и коагуляции крови, а вертикальная ось – различиями в воздействии на цитопротекцию. Очевидно, что молекулы монаколина К и аторвастатина являются репрезентативными примерами, представляющими свойства природных и синтетических статинов, соответственно (*Рис. 4Б, В*).

Сравнение протеомных профилей синтетических и природных статинов позволило выделить 3 группы белков, для которых были установлены статистически достоверные отличия между этими молекулами (*Рис. 4В*). В соответствии с этими различиями, для природных статинов были более характерны противовоспалительные (*Таблица 1*), цитопротекторные (*Таблица 2*) и противоопухолевые свойства (*Таблица 3*), чем для синтетических статинов.

Противовоспалительные свойства исследованных молекул статинов связаны с ингибированием белков-рецепторов провоспалительных факторов (лейкотриенов и цитокинов) и сигнальных белков, передающих сигнал от белков-рецепторов. Хемореактомный анализ показал, что *монаколины в большей степени, чем синтетические статины могут ингибировать белки-рецепторы лейкотриенов*: рецептор лейкотриена LTB4R (участвует в воспалении и в иммунном ответе) и цистеинил-лейкотриеновый рецептор CYSLTR2 (рецептор провоспалительных лейкотриенов LTC4, LTD4, также участвует в релаксации эндотелия

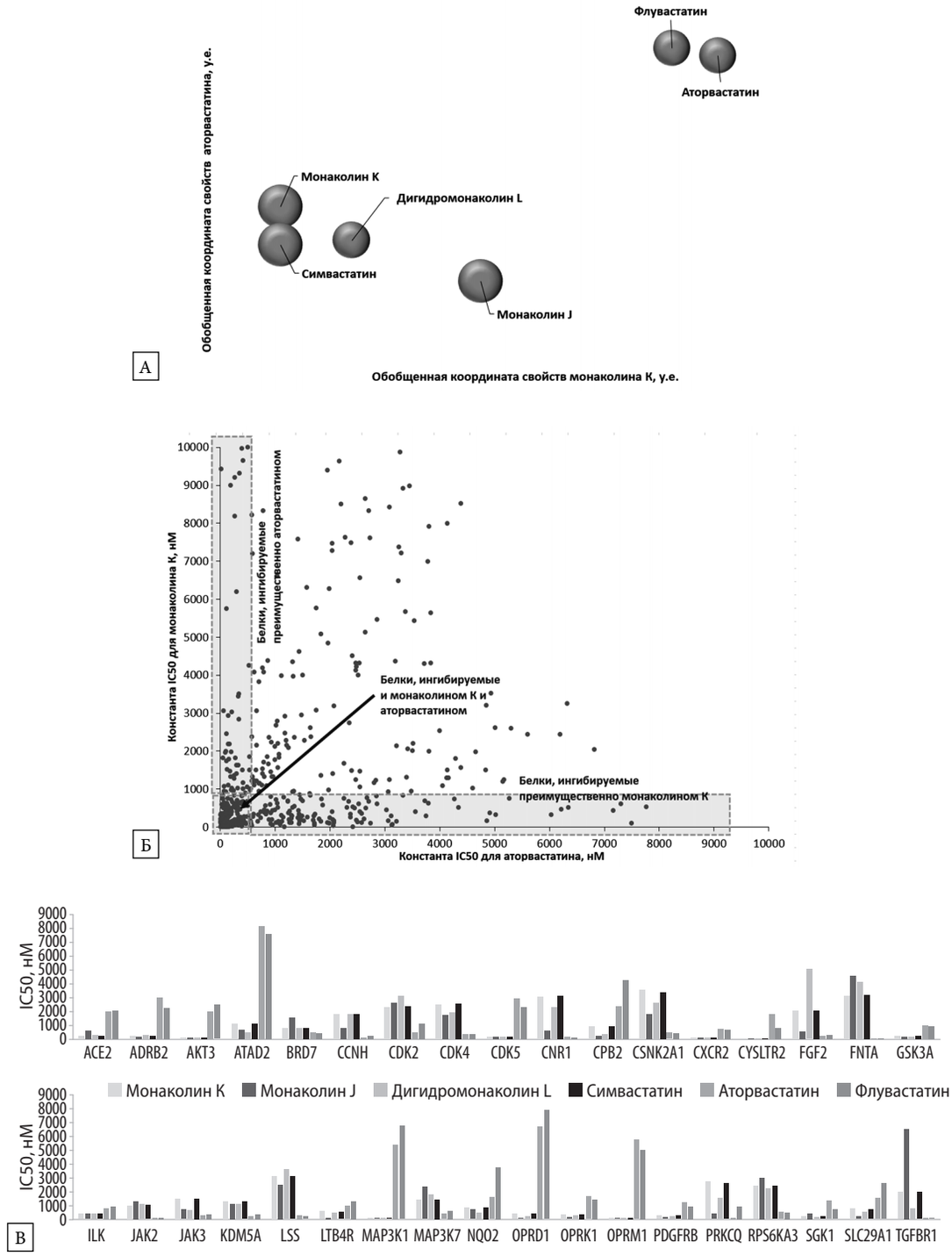


Рисунок 4.
Результаты хемореактомного анализа взаимодействий исследуемых молекул с протеомом человека. (А) Метрическая диаграмма, обобщающая различия в фармакологических свойствах исследуемых молекул, оцененных как расстояния между профилями взаимодействий молекул с белками протеома человека. Расстояния между протеомными профилями оценивались по метрике Колмогорова. (Б) Константа IC50 для монаколина К и аторвастатина для исследованных белков протеома человека. Показаны области белков, ингибируемых преимущественно аторвастатином и монаколином К. (В) Константы ингибирования IC50 для некоторых тарегтных белков. Обозначения белков и генов расшифрованы *в таблицах 1–3* и в тексте статьи. Белки на диаграмме расположены по алфавиту.

Белок	Ген	Функция
Протеинкиназа B	AKT3	Активирует MMP13 через ИЛ-13
Каннабиноидный рецептор 1	CNR1	Вызывает провоспалительный ответ в макрофагах, включая активацию инфламмасомы NLRP3
Рецептор ИЛ-8	CXCR2	Рецептор ИЛ-8, вызывающий активацию нейтрофилов
Цистеиниллейкотриеновый рецептор 2	CYSLTR2	Рецептор провоспалительных лейкотриенов LTC4, LTD4
Тирозинкиназа JAK2	JAK2	Передача сигнала от рецепторов интерферонов
Тирозинкиназа JAK3	JAK3	Передача сигнала от рецепторов интерлейкинов
Рецептор лейкотриена B4	LTB4R	Рецептор лейкотриена B4
Митоген-активируемая протеинкиназа 3K1	MAP3K1	Активирует IKBKB протеинкиназу активации сигнального пути NF-κB
Митоген-активируемая протеинкиназа 3K7	MAP3K7	Передача сигналов от рецепторов хемокинов
Протеинкиназа C-тета	PRKCQ	Выживание Т-клеток путем активации NF-κB

Таблица 1.
Противовоспалительные свойства монаколина К: примеры белков протеома, активность которых ингибируется преимущественно монаколином К. Белки упорядочены по алфавиту.

Таблица 2.
Цитопротекторные свойства монаколина К: примеры белков протеома, активность которых ингибируется преимущественно монаколином К.

Белок	Ген	Функция
Ангиотензин превращающий фермент	ACE2	Конверсия ангиотензинов
Бромодомен белок 7	BRD7	Активатор сигнального пути Wnt выживания клеток, ингибирующий GSK3B
Циклин-зависимая киназа 5	CDK5	Апоптоз и регуляция миграции клеток
Карбоксипептидаза B2A	CPB2	Подавляет фибринолиз, удаляя С-концевые остатки лизина из фибрина
Казеинкиназа II альфа	CSNK2A1	Тормозит апоптоз через фосфорилирование каспаз CASP9 и CASP2 и регулятор апоптоза NOL3
Фактор роста фибробластов 2	FGF2	Регуляция выживания, деления, дифференцировки клеток
Фарнезилтрансфераза	FNTA	Активирует развитие нервно-мышечных соединений
Киназа-3 гликогенсинтазы	GSK3A	Контролирует апоптоз в ответ на дефицит ростовых факторов
Ланостерол синтаза	LSS	Биосинтез стероидов
Рибозил дигидроникотинамид дегидрогеназа	NQO2	Витамин К-зависимое гамма-карбоксилирование остатков глутамата при биосинтезе тромбина
Опиоидный рецептор μ	OPRM1	Регуляция NF-kB
Рибосомная киназа S6A3	RPS6KA3	Опосредует выживание и дифференцировку клеток модулирования передачи сигналов mTOR
Протеинкиназа Sgk1	SGK1	Поддержка инсулин- и соле-зависимой регуляции артериального давления
TGF-бета-рецептор типа I	TGFBR1	Деление и дифференцировка мезенхимальных клеток

Таблица 3.
Противоопухолевые свойства монаколина К: примеры белков протеома, активность которых ингибируется преимущественно монаколином К.

Белок	Ген	Функция
АТФаза-2 с доменом AAA	ATAD2	Эстроген-индуцированная пролиферация клеток
Циклинзависимая киназа 7	CCNH	Участвует в контроле клеточного цикла и в транскрипции РНК посредством РНК-полимеразы-II
Циклин-зависимая киназа 2	CDK2	Предотвращает инициацию митотического деления клеток с поврежденной ДНК.
Циклинзависимая киназа 4	CDK4	Комплекс циклин-D-CDK4 – основной интегратор митогенных и антимитогенных сигналов
Гистон-деацетилаза 4	HDAC4	Эпигенетическая регуляция экспрессии рецептора эстрогенов при раке молочной железы
Протеинкиназа ILK-1	ILK	Сверхэкспрессируется при нескольких типах рака
Лизин-специфическая деметилаза 5A	KDM5A	Способствует пролиферации опухолевых клеток
Рецептор тромбоцитарного фактора роста	PDGFRB	Регуляция деления, выживания, дифференцировки, хемотаксиса и миграции клеток
Переносчик нуклеозидов ENT1	SLC29A1	Транспорт нуклеозидов через клеточную мембрану, таргетный белок противоопухолевых препаратов

легочных сосудов). Монаколины также ингибируют рецептор интерлейкина-8 (CXCR2), который вызывает активацию нейтрофилов.

В то же время, синтетические статины в значительно большей степени ингибируются сигнальные белки, передающие сигнал от белков-рецепторов провоспалительных факторов: тирозинкиназы JAK2/3, митоген-активируемые протеинкиназы, протеинкиназы B и C. *Тирозинкиназа JAK3* осуществляет поддержку передачи сигнала от рецепторов интерлейкинов: IL2R, IL4R, IL7R, IL9R, IL15R и IL21R [20]. *Митоген-активируемые протеинкиназы* MAP3K1 и MAP3K7 участвуют в активации провоспалительного сигнального пути NF-κB [21], толл-рецепторов и рецептора ФНОα CD40 [22]. *Протеинкиназа C-тета* опосредует активацию, деление, дифференцировку и выживание Т-клеток путем активации NF-κB, JUN, NFATC1, ингибирует передачу сигналов инсулина путем фосфорилирования IRS1, что, в свою очередь, блокирует фосфорилирование тирозина IRS1 и активацию пути PI3K/AKT [23].

Цитопротекторные свойства исследованных молекул статинов (*Таблица 2*) связаны с *регуляцией активности гликогенсинтетазы киназы GSK3*. В частности, бромодоменсодержащий белок BRD7 является активатором сигнального пути выживания клеток Wnt, который ингибирует киназу GSK3B посредством дефосфорилирования [24]. Ингибирование GSK3B является одним из перспективных направления повышения выживаемости клеток в условиях ишемии. Поэтому, более выраженное ингибирование белка BRD7 синтетическими статинами (*см. Рис. 4B*) может снижать выживание кардиомиоцитов и нейронов.

Наоборот, *природные статины в большей степени ингибируют протеинкиназу Sgk1*, которая участвует в инсулин- и соле-зависимой регуляции артериального давления, активации Na-каналов SCNN1A, SCN5A, глутамат-транспортеров и в регуляции GSK3B и NF-kB. *Специфические ингибиторы киназы SGK1 предотвращают индуцированное ангиотензином II воспаление и фиброз миокарда, блокируя инфламмасому NLRP3* и тормозят

пролиферацию опухолевых клеток [25]. Следует подчеркнуть, что монаколины в большей степени, чем синтетические статины, ингибируют ангиотензинпревращающий фермент (АПФ, ген ACE2), который осуществляет синтез ангиотензина-II. Как известно, ингибиторы АПФ снижают повышенное артериальное давление [26].

Цитопротекторные эффекты монаколинов также связаны с меньшим вмешательством последних в молекулярно-физиологические процессы, связанные с реализацией активности ростовых факторов. Так, синтетические статины в значительно большей степени (IC50=100…300 нМ) блокируют активность ростовых факторов TGF, FGF2, FNTA, RPS6KA3, чем монаколины (IC50=2000…4000 нМ). Напомним, что бóльшие значения константы IC50 соответствуют меньшему ингибированию соответствующего таргетного белка.

Адекватная активность перечисленных выше ростовых факторов важна для выживания клеток и репарации тканей. TGF-рецептор TGFBR1 передает сигналы от ростовых фаткоров TGFB1, TGFB2 и TGFB3 с клеточной поверхности в цитоплазму, контролируя пролиферацию и дифференцировку мезенхимальных клеток, заживление ран, продукцию внеклеточного матрикса [27]. Фактор роста фибробластов FGF2 важен для регуляции выживания, деления, дифференцировки, миграции клеток [28].

Фарнезилтрансфераза FNTA активирует развитие нервно-мышечных соединений посредством пренилирования белка MUS/RAC1. Пренилирование – пост-трансляционная биохимическая модификация белков, заключающаяся в присоединении к белку изопреновых групп, модулирующих гидрофобность белков и белок-белковые взаимодействия.

Рибосомная киназа RPS6KA3 опосредует выживание и дифференцировку клеток путем модулирования передачи сигналов mTOR и подавления проапоптотических функций белков BAD/DAPK1. В частности, RPS6KA3 способствует выживанию клеток печени путем фосфорилирования CEBPB (например, в ответ на гепатотоксин четыреххлористый углерод CCl_4) [29]. Таким образом, монаколины в меньшей степени подавляют действие факторов роста и репарации тканей.

Монаколины в значительно большей степени (IC50=50…600 нМ) блокируют активность про-опухолевых белков ATAD2, ILK-1, PDGFRB, HDAC4 и ENT1 (*Таблица 3*), чем синтетические статины (IC50=1000…7000 нМ). Белки ATAD2 и HDAC4 участвуют в *эпигенетической регуляции пролиферации клеток посредством ацетилирования гистонов* – белков, принципиально необходимых для структурной стабильности геномной ДНК. АТФаза ATAD2 участвует в гиперацетилировании гистонов при эстроген-индуцированной пролиферации клеток в случае рака молочной железы [30]. Гистон-деацетилаза HDAC4, наоборот, осуществляет деацетилирование гистонов H2/3/4 и в эпигенетической регуляции экспрессии рецептора эстрогенов ESR1 при раке молочной железы [31].

Заметим, что *белки ILK-1, PDGFRB и ENT1 являются таргетными белками противоопухолевых препаратов*. Экспрессия протеинкиназы ILK-1 чрезвычайно повышена при нескольких типах рака человека. Ингибиторы ILK-1 подавляют активацию протеинкиназы B и индуцируют апоптоз опухолевых клеток [32]. Ингибиторы *рецептора PDGFRB* были одобрены для лечения опухолевых заболеваний и интерстициального легочного фиброза [33]. *Переносчик нуклеозидов ENT1,* осуществляющий транспорт нуклеозидов через клеточную мембрану, также является таргетным белком противоопухолевых препаратов.

Оценки различий в фармакологических активностях, полученных на экспериментальных моделях гиперхолестеринемии

Хемореактомный анализ позволил получить оценки эффектов исследованных молекул статинов на моделях гиперхолестеринемии (*Таблица 4, Рис. 5*). Снижение уровня общего холестерина в крови крыс на диете с высоким содержанием жиров и холестерина были сопоставимы для всех исследованных статинов (40–50%, кроме флувастатина – 15%). Аналогичная ситуация наблюдалась в случае изменения уровней липопротеина высокой плотности (ЛПВП) у крыс с гиперхолестеринемией (33–48%, флувастатин – 17%). Интересно отметить, что значение константы ингибирования IC50 ГМГ-КоА-редуктазы крыс *in vitro* было наименьшим именно для флувастатина (28 нМ, остальные молекулы – 150…30 нМ). Тем не менее, ингибирование ГМГ-КоА-редуктазы печени крыс в процентном отношении было наименьшим для синтетических статинов (10–14%, монаколины – 31…53%).

Монаколины в большей степени (IC50=540–770 нМ), чем синтетические статины (IC50=1715–2079 нМ), могут ингибировать рецептор эндотелина А в гладкомышечных клетках сосудов почечной артерии кролика. Как известно, ингибирование рецептора эндотелина А селективными антагонистами усиливает аналгезию и используется для лечения легочной артериальной гипертензии. Монаколин К также характеризовался наименьшим значением константы ингибирования SYK киназы (IC50=777.6 нМ), ингибиторы которой используются в терапии опухолевых и аутоиммунных заболеваний, иммунной тромбоцитопении и нейродегенеративной патологии.

Оценки побочных эффектов терапии соответствующими препаратами

Хемореактомномный анализ позволил получить оценки частоты встречаемости 21 побочного эффекта, которые различались между исследованными молекулами статинов. В диаграмме *на Рис. 6А* отражены корреляции между встречаемостью различных побочных эффектов. Очевиден основной кластер, включающий, преимущественно, неврологические и сердечнососудистые побочные эффекты (нарушения походки, усталость, бессонница, нервозность, скелетно-мышечная боль, боль в спине и др.) и малый кластер побочных эффектов со стороны дыхательной системы (гиперреактивность

Таблица 4.
Фармакологические активности на экспериментальных моделях гиперхолестеринемии *in vivo*. Обозначения: Конст., название константы; Ед., единицы измерения; М-К, Монаколин К; М-J, Монаколин J; ДМ–L, Дигидро-монаколин L, СМВ, Симвастатин, АТРВ, Аторвастатин, ФЛВ, Флувастатин; НЗ, оценка активности незначима.

Активность	Ед.	Конст.	М-К	М-J	ДМ–L	СМВ	АТРВ	ФЛВ
Блокада сокращений гладкой мускулатуры аорты кролика	нМ	Kb	225.1	181.9	158.1	305.3	97.16	НЗ
Индекс аритмогенной безопасности (отношение аритмогенной концентрации к минимальной положительной инотропной эффективной концентрации, вызывающей сокращение миокарда) у морских свинок	У.е.	–	7.258	8.833	6.931	7.47	6.41	НЗ
Изменение общего холестерина после пищи с высоким содержанием холестерина у крыс	%	%	43.96	48.27	50.95	43.21	40.56	15
Изменение ЛПВП у крыс с гиперхолестеринемией	%	%	38.54	33.93	36.75	35.55	48.92	17.0
Индукция мышечной релаксации у мышей при пероральном приёме	мг/кг	ED50	12.31	18.31	9.701	9.406	26.07	4.617
Антагонизм рецептора эндотелина А в гладкомышечных клетках	нМ	IC50	781.9	541.8	713.7	771.7	2079	1715
Ингибирование ГМГ-КоА-редуктазы печени крыс	%	%	53.22	31.23	57.98	48.16	10.73	14
Ингибирование ГМГ-КоА-редуктазы крыс *in vitro*	нМ	IC50	151.6	162.8	157.7	151.7	300.1	28.81
Ингибирование стероидсульфатазы	нМ	IC50	445.4	362.4	445.4	436.9	49.64	65.88
Ингибирование SYK киназы	нМ	IC50	777.6	777.6	1166	777.6	3110	НЗ

Рисунок 5.
Оценки эффектов исследованных молекул на моделях гиперхолестеринемии

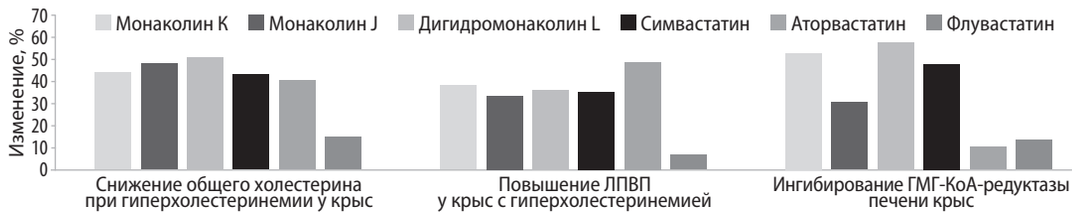
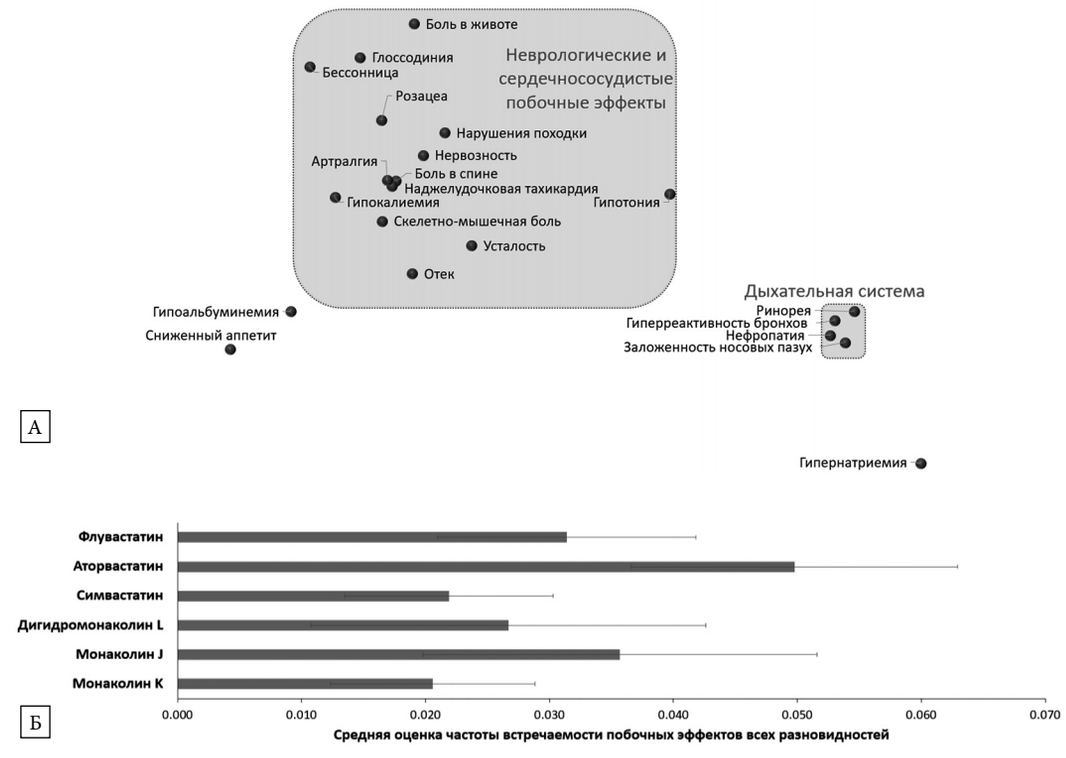


Рисунок 6.
Фармакоинформационный анализ побочных эффектов исследованных статинов. А) метрическая диаграмма, отражающая степень корреляции между встречаемостью различных побочных эффектов (чем ближе точки, тем больше корреляция). Б) Суммарные оценки частот исследованных побочных эффектов для различных статинов.



бронхов, ринорея, заложенность носовых пазух). К внекластерным эффектам относятся гипоальбуминемия, гипернатриемия и сниженный аппетит. В среднем по всем оцененным побочным эффектам, монаколин К характеризовался наиболее низкой частотой побочных эффектов (*Рис. 6Б*).

Хемореактомные оценки частоты встречаемости отдельных побочных эффектов подтвердили более благоприятный профиль безопасности монаколина К (*Рис. 7*). В среднем, природные статины характеризовались более низкими частотами побочных эффектов со стороны *нервной системы* (наруше-

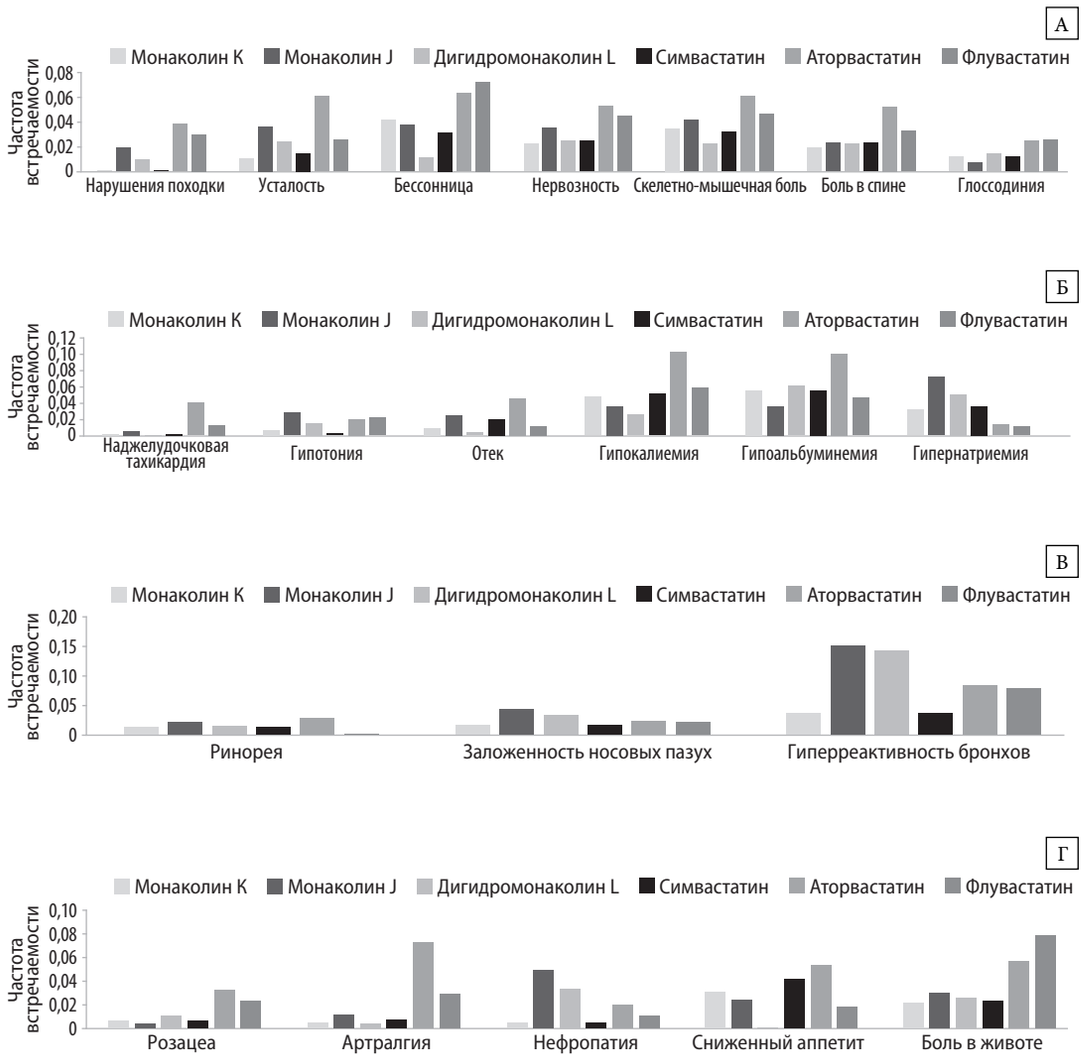


Рисунок 7.
Хемореактомные оценки частоты встречаемости побочных эффектов исследованных молекул по клиническим подгруппам: А) неврологические, Б) сердечно-сосудистые, В) со стороны органов дыхания, Г) со стороны других органов.

ния походки, усталость, бессонница, нервозность, скелетно-мышечная боль, боль в спине, глоссодиния), *сердечно-сосудистой системы* (наджелудочковая тахикардия, гипотония, отек, гипокалиемия, гипоальбуминемия), *органов дыхания* (ринорея, заложенность носовых пазух, гиперреактивность бронхов) и со стороны других органов (розацеа, артралгия, нефропатия, сниженный аппетит, боль в животе).

Заключение

Современная фармакотерапия гиперхолестеринемии должна учитывать индивидуальные особенности пациентов (возраст, двигательная активность, характер диеты, наличие коморбидных заболеваний и др.). При назначении статиновых препаратов только по результатам измерения липидограммы, без учёта особенностей пациента, получается «лечение анализа», а не лечение пациента. Терапия статиновыми препаратами предполагает длительный приём (годы или пожизненно), поэтому выбор статина, наиболее безопасного для данного пациента, имеет принципиальное значение.

Применение статинов у пациентов пожилого возраста с саркопенией, миопатией, патологией печени должно обязательно учитывать не только показатели липидного профиля, но и спектр проявляемых побочных эффектов статинов. Сравнительный хемореактомный анализ природных статинов (монаколины K, J, L, симвастатин) и синтетических статинов (аторвастатин, флувастатин) указал на потенциальные преимущества природных статинов: (1) дифференцированное накопление в тканях, (2) отсутствие избыточной активации систем переработки ксенобиотиков, (3) наличие более выраженного противовоспалительного, цитопротекторного и противоопухолевого действия.

В России представлен ферментированный экстракт красного риса «Лактофлорене Холестерол», стандартизированный по монаколину К (350,9 мг, 3% монаколина) и содержащий ряд синергидных компонентов: пребиотики сорбитол (1253 мг) и мальтодекстрин (1575,5 мг), пробиотические бактерии bifidobacterium longum BB536 (37,5 мг лиофилизата), коэнзим Q10 (21 мг) и витамин PP (никотинамид, 19,4 мг), которые поддерживают метаболизм жиров и способствуют улучшению липидного профиля при гиперлипидемии.

Литература | References

1. Roth G. A., Johnson C. O., Abate K. H., Abd-Allah F., Ahmed M., Alam K., Murray C. J.L. The Burden of Cardiovascular Diseases Among US States, 1990–2016. *JAMA Cardiol*. 2018 May 1;3(5):375–389. doi: 10.1001/jamacardio.2018.0385. PMID: 29641820.
2. Catapano A. L., Graham I., De Backer G., et al. 2016 ESC/EAS Guidelines for the Management of Dyslipidaemias. *Eur Heart J*. 2016 Oct 14;37(39):2999–3058. doi: 10.1093/eurheartj/ehw272. PMID: 27567407.
3. Gromova O. A., Rebrov V. G. Vitamins, macro- and microelements. Educational Programs of the RSC of the UNESCO Microelement Institute. Geotar-Media Publ., 2008. 954 P. (in Russ.)

   Громова О. А., Ребров В. Г. "Витамины, макро- и микроэлементы. Обучающие программы РСЦ института микроэлементов ЮНЕСКО" ISBN: 978–5–9704–0814–8. Издательство: Гэотар-Медиа Год издания: 2008. С. 954.
4. Torshin I. Yu., Gromova O. A. Alternative Approaches to Correcting Hypercholesterolemia: Effects of Standardized Red Rice Extracts and Its Synergists. *Medical business*. 2021, No. 1, pp.89–98. (in Russ.)

   Торшин ИЮ., Громова ОА. Альтернативные подходы к коррекции гиперхолестеринемии: эффекты стандартизированных экстрактов красного риса и его синергистов. Лечебное дело, № 1, 2021, с. 89–98, DOI: 10.24412/2071–5315–2021–12283
5. Li X. M., Shen X. H., Duan Z. W., Guo S. R. A new monacolin analogue from Xuezhikang capsule. *Yao Xue Xue Bao*. 2011 May;46(5):564–7. PMID: 21800545.
6. Del Gaudio F., Guerrera I. C., Riccio R., Monti M. C. Quantitative proteomics discloses monacolin K-induced alterations in triple-negative breast cancer cell proteomes and phosphoproteomes. *Mol Omics*. 2020 Feb 17;16(1):19–30. doi: 10.1039/c9mo00140a. PMID: 31859329.
7. Stefanutti C., Mazza F., Mesce D., Morozzi C., Di Giacomo S., Vitale M., Pergolini M. Monascus purpureus for statin and ezetimibe intolerant heterozygous familial hypercholesterolaemia patients: A clinical study. *Atheroscler Suppl*. 2017 Nov;30:86–91. doi: 10.1016/j.atherosclerosissup.2017.05.021. PMID: 29096866.
8. Torshin I. Yu., Gromova O. A., Mayorova L. A., Grishina T. R., Fedotova L. E., Gromov A. N., Sardaryan I. S. Chemoreactom analysis of cytidyldiphosphocholine indicates synergistic combinations of neuroprotective agents. *Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2021;13(2):144–156. (In Russ.) doi: 10.14412/2074–2711–2021–2–144–156

   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
9. Gromova O. A., Torshin I. Yu., Grishina T. R., Demidov V. I., Bogacheva T. E. Molecular and clinical aspects of the effect of cytidyndiphosphocholine on cognitive functions. *S. S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry = Zhurnal nevrologii i psikhiatrii imeni S. S. Korsakova*. 2021;121(5):81–90. (In Russ.). doi:10.17116/jnevro202112105181

   Громова О. А., Торшин И. Ю., Гришина Т. Р., Демидов В. И., Богачева Т. Е. Молекулярные и клинические аспекты действия цитидиндифосфохолина на когнитивные функции. Журнал неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова. 2021;121(5):81–90. https://doi.org/10.17116/jnevro202112105181
10. Gromova O. A., Torshin I. Iu., Putilina M. V., Stakhovskaya L. V., Rudakov K. V. The chemoreactomic analysis of the central mechanisms of action of non-steroidal anti-inflammatory drugs. *Zhurnal Nevrologii i Psikhiatrii imeni S. S. Korsakova*. 2020;120(1):70–77. (In Russ.). doi:10.17116/jnevro202012001170

    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. DOI: 10.17116/jnevro202012001170
11. Torshin I. Yu., Gromova O. A., Stakhovskaya L. V., Semenov V. A., Gromov A. N. Differential chemoreactome analysis of synergistic combinations of tolperisone and nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2019;11(2):78–85. (In Russ.) doi:10.14412/2074–2711–2019–2–78–85

    Торшин И. Ю., Громова О. А., Стаховская Л. В., Семёнов В. А., Громов А. Н. Дифференциальный хемореактомный анализ синергидных комбинаций толперизона и нестероидных противовоспалительных препаратов. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2019. Т. 11. № 2. С. 78–85.
12. Gromova O. A., Torshin I. Yu., Lila A. M., Naumov A. V., Rudakov K. V. Chemoreactome analysis of the antithrombotic effects of glucosamine sulfate and nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Modern Rheumatology Journal*. 2019;13(1):129–134. (In Russ.) doi:10.14412/1996–7012–2019–1–129–134

    Громова ОА, Торшин ИЮ, Лила АМ и др. Хемореактомный анализ антитромботических эффектов глюкозамина сульфата и нестероидных противовоспалительных препаратов. Современная ревматология. 2019;13(1):129–134. doi:10.14412/1996–7012–2019–1–129–134
13. Bolton E., Wang Y., Thiessen P. A., Bryant S. H. PubChem: Integrated Platform of Small Molecules and Biological Activities. Chapter 12 IN Annual Reports in Computational Chemistry, Volume 4, American Chemical Society, Washington, DC, 2008 Apr. (pubchem.ncbi.nlm.nih.gov).
14. Wishart D. S., Tzur D., Knox C., et al. HMDB: the Human Metabolome Database. *Nucleic Acids Res*. 2007;35. Databas: D521-D526.
15. Mering C., Jensen L., Snel B., Hooper S., Krupp M. STRING: known and predicted protein–protein associations, integrated and transferred across organisms. *Nucleic Acids Research*. 2005, Vol. 33, Database issue D433–D437. doi:10.1093/nar/gki005
16. Torshin I. Y. 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.
17. Torshin I. Y., Rudakov K. V. On the application of the combinatorial theory of solvability to the analysis of chemographs. part 1: fundamentals of modern chemical bonding theory and the concept of the chemograph. *Pattern Recognition and Image Analysis (Advances in Mathematical Theory and Applications)*. 2014;24(1):11–23.
18. Torshin I. Y., Rudakov K. V. On the application of the combinatorial theory of solvability to the analysis of chemographs: part 2. local completeness of invariants

of chemographs in view of the combinatorial theory of solvability. *Pattern Recognition and Image Analysis (Advances in Mathematical Theory and Applications)*. 2014;24(2):196–208.

19. Torshin I. Yu., Rudakov K. V. On the Procedures of Generation of Numerical Features over Partitions of Sets of Objects in the Problem of Predicting Numerical Target Variables. *Pattern Recognition and Image Analysis*, 2019;29(4): 654–667. doi: 10.1134/S1054661819040175
20. Johnston J. A., Kawamura M., Kirken R. A., et al. Phosphorylation and activation of the Jak-3 Janus kinase in response to interleukin-2. *Nature*. 1994 Jul 14;370(6485):151–3. doi: 10.1038/370151a0. PMID: 8022485.
21. Xia Y., Wu Z., Su B., Murray B., Karin M. JNKK1 organizes a MAP kinase module through specific and sequential interactions with upstream and downstream components mediated by its amino-terminal extension. *Genes Dev*. 1998 Nov 1;12(21):3369–81. doi: 10.1101/gad.12.21.3369. PMID: 9808624.
22. Shirakabe K., Yamaguchi K., Shibuya H., et al. TAK1 mediates the ceramide signaling to stress-activated protein kinase/c-Jun N-terminal kinase. *J Biol Chem*. 1997 Mar 28;272(13):8141–4. doi: 10.1074/jbc.272.13.8141. PMID: 9079627.
23. Gruber T., Hermann-Kleiter N., Hinterleitner R., Fresser F., Schneider R., Gastl G., Penninger J. M., Baier G. PKC-theta modulates the strength of T cell responses by targeting Cbl-b for ubiquitination and degradation. *Sci Signal*. 2009 Jun 23;2(76): ra30. doi: 10.1126/scisignal.2000046. PMID: 19549985.
24. Burrows A. E., Smogorzewska A., Elledge S. J. Polybromo-associated BRG1-associated factor components BRD7 and BAF180 are critical regulators of p53 required for induction of replicative senescence. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2010 Aug 10;107(32):14280–5. doi: 10.1073/pnas.1009559107. Epub 2010 Jul 26. PMID: 20660729.
25. Gan W., Ren J., Li T., Lv S., Li C., Liu Z., Yang M. The SGK1 inhibitor EMD638683, prevents Angiotensin II-induced cardiac inflammation and fibrosis by blocking NLRP3 inflammasome activation. *Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis*. 2018 Jan;1864(1):1–10. doi:10.1016/j.bbadis.2017.10.001. Epub 2017 Oct 3. PMID: 28986310.
26. Li W., Moore M. J., Vasilieva N., et al. Angiotensin-converting enzyme 2 is a functional receptor for the SARS coronavirus. *Nature*. 2003 Nov 27;426(6965):450–4. doi:10.1038/nature02145. PMID: 14647384.
27. Abdollah S., Macías-Silva M., Tsukazaki T., Hayashi H., Attisano L., Wrana J. L., Tbeta RI phosphorylation of Smad2 on Ser465 and Ser467 is required for Smad2-Smad4 complex formation and signaling. *J Biol Chem*. 1997 Oct 31;272(44):27678–85. doi: 10.1074/jbc.272.44.27678. PMID: 9346908.
28. Mori S., Tran V., Nishikawa K., et al. A dominant-negative FGF1 mutant (the R50E mutant) suppresses tumorigenesis and angiogenesis. *PLoS One*. 2013;8(2): e57927. doi: 10.1371/journal.pone.0057927. Epub 2013 Feb 28. PMID: 23469107.
29. Wingate A. D., Campbell D. G., Peggie M., Arthur J. S. Nur77 is phosphorylated in cells by RSK in response to mitogenic stimulation. *Biochem J*. 2006 Feb 1;393(Pt 3):715–24. doi: 10.1042/BJ20050967. PMID: 16223362.
30. Zou J. X., Revenko A. S., Li L. B., Gemo A. T., Chen H. W. ANCCA, an estrogen-regulated AAA+ ATPase coactivator for ERalpha, is required for coregulator occupancy and chromatin modification. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2007 Nov 13;104(46):18067–72. doi:10.1073/pnas.0705814104. Epub 2007 Nov 12. PMID: 17998543.
31. Wang A. H., Bertos N. R., Vezmar M., Pelletier N., Crosato M., Heng H. H., Th'ng J., Han J., Yang X. J. HDAC4, a human histone deacetylase related to yeast HDA1, is a transcriptional corepressor. *Mol Cell Biol*. 1999 Nov;19(11):7816–27. doi: 10.1128/MCB.19.11.7816. PMID: 10523670.
32. Delcommenne M., Tan C., Gray V., Rue L., Woodgett J., Dedhar S. Phosphoinositide-3-OH kinase-dependent regulation of glycogen synthase kinase 3 and protein kinase B/AKT by the integrin-linked kinase. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1998 Sep 15;95(19):11211–6. doi: 10.1073/pnas.95.19.11211. PMID: 9736715.
33. Roskoski R. Jr. The role of small molecule platelet-derived growth factor receptor (PDGFR) inhibitors in the treatment of neoplastic disorders. *Pharmacol Res*. 2018 Mar;129:65–83. doi: 10.1016/j.phrs.2018.01.021. Epub 2018 Feb 3. PMID: 29408302.