



Хемореактомное исследование эффектов Актитропила (фонтурацетама): молекулярные механизмы влияния на метаболизм жировой ткани

О.А. Громова[✉], И.Ю. Торшин

ФГУ «Федеральный исследовательский центр „Информатика и управление“ Российской академии наук», Москва, Россия

Аннотация

Цель. Фонтурацетам (фенилпирacetам) рекомендован для лечения широкого круга заболеваний центральной нервной системы, включая цереброваскулярную патологию и астенический синдром. Кроме того, фонтурацетам является единственным ноотропным препаратом, показанным для терапии ожирения. Однако механизмы воздействия данного препарата на патофизиологию ожирения практически не известны. Цель работы – выявление этих молекулярных механизмов.

Материалы и методы. Хемореактомный анализ эффектов фонтурацетама на углеводный и жировой метаболизм осуществлен с использованием новейших технологий машинного обучения, разрабатываемых в научной школе академиков РАН Ю.И. Журавлева и К.В. Рудакова. Молекулами сравнения являлись фонтурацетам, пирacetам, анирacetам, прамирацетам, леветирacetам.

Результаты. Хемореактомный анализ указал на новые молекулярные механизмы фармакологического действия Актитропила, обеспечивающие снижение избыточного аппетита и нормализацию массы тела. Они могут заключаться в активации β_3 -адренорецепторов, рецепторов аденозина, глюкагоноподобного пептида, сфингозин-фосфата и пролифераторов пероксисом, а также специфическом ингибировании каннабиноидных, опиоидных, гистаминовых, глутаматных, ноцицептивных, орексиновых рецепторов и рецепторов неuropeптида Y, вследствие чего фонтурацетам будет способствовать нормализации аппетита и улучшению метаболизма жировой ткани.

Заключение. Результаты анализа позволяют утверждать, что эти эффекты будут проявляться гораздо слабее для других рацетамов (пирacetам, анирacetам, прамирацетама, леветирacetам).

Ключевые слова: нейропротекторы, фонтурацетам, ноотропы, рацетамы, ожирение, фармакоинформатика, топологический анализ данных

Для цитирования: Громова О.А., Торшин И.Ю. Хемореактомное исследование эффектов Актитропила (фонтурацетама): молекулярные механизмы влияния на метаболизм жировой ткани. Терапевтический архив. 2024;96(10): . DOI: 10.26442/00403660.2024.10.202714

© ООО «КОНСИЛИУМ МЕДИКУМ», 2024 г.



ORIGINAL ARTICLE

Chemoreactomic study of the effects of Actitropil (fonturacetam): molecular mechanisms of influence on the metabolism of adipose tissue

Olga A. Gromova[✉], Ivan Yu. Torshin

Federal Research Center “Computer Science and Control” of the Russian Academy of Sciences, Moscow, Russia

Abstract

Purpose. Fonturacetam (phenylpiracetam) is recommended for the treatment of a wide range of diseases of the central nervous system, including cerebrovascular pathology and asthenic syndrome. In addition, fonturacetam is the only nootropic drug indicated for the treatment of obesity. However, the mechanisms of action of this drug on the pathophysiology of obesity are practically unknown. The goal of the work is to identify these molecular mechanisms.

Materials and methods. Chemoreactomic analysis of the effects of fonturacetam on carbohydrate and fat metabolism was carried out using the latest machine learning technologies developed at the scientific school of Acad. RAS Yu.I. Zhuravlev and K.V. Rudakov. The comparison molecules were fonturacetam, piracetam, aniracetam, pramiracetam, and levetiracetam.

Results. Chemoreactomic analysis of fonturacetam indicated new molecular mechanisms of the pharmacological action of the molecule, providing a decrease in excess appetite and normalization of body weight. They may involve activation of β_3 -adrenoceptors, adenosine receptors, glucagon-like peptide, sphingosine phosphate and peroxisome proliferators, as well as specific inhibition of cannabinoid, opioid, histamine, glutamate, nociceptin, orexin receptors and neuropeptide Y receptors, as a result of which fonturacetam will help normalize appetite and improve metabolism of adipose tissue.

Conclusion. The results of the analysis suggest that these effects will be much weaker for other racetams (piracetam, aniracetam, pramiracetam, levetiracetam).

Keywords: neuroprotectors, fonturacetam, nootropics, racetams, obesity, pharmacoinformatics, topological data analysis

For citation: Gromova OA, Torshin IYu. Chemoreactomic study of the effects of Actitropil (fonturacetam): molecular mechanisms of influence on the metabolism of adipose tissue. Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh.). 2024;96(10): . DOI: 10.26442/00403660.2024.10.202714

Введение

Фонтурацетам (Актитропил) является ноотропным препаратом рацетамового ряда [1], дополнительно проявляющим антиастеническое, адаптогенное, противовоспалительное и нейромодуляторное действие [2]. Фонтурацетам эффективен

при ишемии головного мозга, нейродегенеративной патологии, эпилепсии, астении, психических расстройствах, в том числе при алкогольной интоксикации и зависимости [3].

Интересным свойством фонтурацетама является его терапевтический эффект в отношении ожирения, заключа-

Информация об авторах / Information about the authors

[✉]Громова Ольга Алексеевна – д-р мед. наук, проф., науч. рук. Института Фармакоинформатики, вед. науч. сотр. ФИЦ ИУ РАН. E-mail: unesco.gromova@gmail.com

[✉]Olga A. Gromova. E-mail: unesco.gromova@gmail.com; ORCID: 0000-0002-7663-710X

Торшин Иван Юрьевич – канд. физ.-мат. наук, канд. хим. наук, вед. науч. сотр. ФИЦ ИУ РАН

Ivan Yu. Torshin. ORCID: 0000-0002-2659-7998

ющийся в снижении прибавки массы тела и гипергликемии на диете с высоким содержанием углеводов и жиров [4], особенно на фоне микронутриентных дефицитов [5]. Метаболический синдром (МС) – доказанный фактор риска не только цереброваскулярных заболеваний [6], но и нейродегенеративной патологии, в том числе болезни Альцгеймера [7]. Изменения количества и размеров адипоцитов при ожирении влияют на состояние окружающих структур, сопровождаются изменениями секреции адипокинов, гибелью адипоцитов, локальной гипоксией. В результате возрастают неконтролируемые воспалительные реакции, приводящие к системному процессу и появлению резистентности к инсулину [8]. В связи с этим положительное влияние фонтуретама на углеводный и жировой обмен, наряду с противовоспалительными эффектами, может существенно повысить эффективность лечения пациентов с МС и коморбидной неврологической патологией.

Однако молекулярные механизмы влияния фонтуретама на метаболизм жировой ткани в настоящий момент остаются не вполне изученными. Делаются предположения, что фонтуретам может улучшать чувствительность к лептину [4] (возможно, посредством усиления дофаминергической нейротрансмиссии), снижая чувство голода и процесс отложения жира [9, 10]. При этом следует учитывать, что активация дофаминовых рецепторов D_2 может предрасполагать к ожирению [11], а антагонисты (а не агонисты) D_2 -рецепторов дофамина снижают гликемию при ожирении [12].

Для выявления потенциальных механизмов фармакологических эффектов фонтуретама перспективным представляется подход в соответствии с постгеномной парадигмой [13]. В рамках постгеномного подхода молекула любого лекарственного средства «имитирует» под определенные метаболиты (вследствие наличия тех или иных сходств в химической структуре) и, связываясь с теми или иными белками протеома, производит соответствующие данному лекарству эффекты (как терапевтические, так и нежелательные). Хемореактомный анализ – информационная технология постгеномных исследований, позволяющая, в частности, оценивать профиль взаимодействий молекулы с заданной структурой с белками протеома (профиль сродства) [14, 15].

В настоящей работе хемореактомный метод [16] применен для анализа эффектов фонтуретама на углеводный и жировой метаболизм в сравнении с другими ретамами. Анализ проводился с использованием новейших технологий машинного обучения (ошибочно называемого «искусственным интеллектом»), разрабатываемых в научной школе академиков РАН Ю.И. Журавлева и К.В. Рудакова [17].

Материалы и методы

Хемореактомный, фармакоинформационный и хемонейроцитологический анализы свойств молекул основаны на хемореактомной методологии – новейшем направлении приложения систем машинного обучения в области постгеномной фармакологии [15]. Анализ фармакологических «возможностей» молекул в рамках хемореактомной методологии проводится посредством сравнения химической структуры исследуемой молекулы со структурами миллионов других молекул, для которых молекулярно-фармакологические свойства уже были изучены в экспериментальных и клинических исследованиях. «Обучение» алгоритмов искусственного интеллекта проводится на основе информации типа *big data*, представленной в базах данных

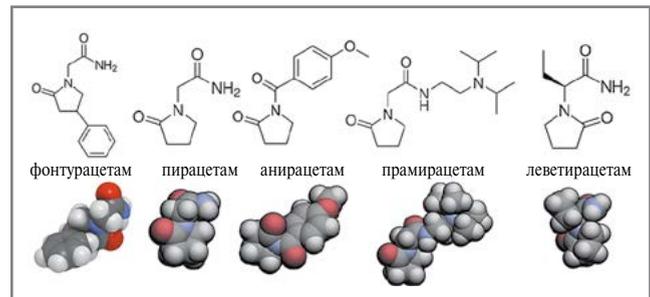


Рис. 1. Химические структуры фонтуретама и других исследованных молекул.

Fig. 1. Chemical structures of fonturacetam and other studied molecules.

PubChem, HMDB, STRING, PharmGKB [18], осуществляется с многоуровневым контролем качества обучения в рамках дизайна «скользящий контроль» по комбинаторной теории разрешимости в рамках топологического подхода к анализу данных [16, 17]. Структуры молекул, исследованных в настоящей работе, приведены на **рис. 1**.

Вычисления активностей молекул (фонтуретама, пиретама, анирацетама, прамирацетама, леветирацетама) проводились с использованием инфраструктуры Центра коллективного пользования «Информатика» ФИЦ ИУ РАН, включающую гибридные высокопроизводительные вычислительные комплексы архитектуры Intel на основе серверной платформы Huawei Fusion Server G5500 (2.1 GHz, 24 Core) и на основе Huawei Server XN620 (2.1 GHz, 16 Core) по сертифицированным методикам, разработанным в отделе интеллектуальных систем ФИЦ ИУ РАН.

Результаты и обсуждение

В результате проведения хемореактомного анализа фонтуретама и молекул сравнения получены оценки различных эффектов ретамамов:

- 1) хемонейроцитологических;
- 2) протеомных;
- 3) рецепторных;
- 4) фармакоинформационных.

Анализ полученных результатов позволил сформулировать молекулярные механизмы воздействия фонтуретама на патофизиологию ожирения.

Хемонейроцитологический анализ

На основе хемонейроцитологического анализа выявлено, что в концентрациях 0,1–1 ммоль/л исследованные молекулы характеризуются прямым нейротропным эффектом при оценке выживаемости нейронов в культуре в условиях среднетяжелого глутаматного стресса (100 мкмоль/л глутамата, выживаемость 50% клеток); **рис. 2**.

Характерной особенностью фонтуретама являлось выраженное повышение выживаемости нейронов почти до 72% при концентрации веществ в 0,1 мМ. Этому же эффекту соответствует и наивысшее прогнозируемое значение наклона кривой «концентрация-выживание» (фонтуретам – 0,26 у.е., остальные молекулы – 0,13–0,19 у.е.). При этом, в отличие, например, от пиретама, не происходило существенного снижения нейротропности при возрастании концентрации фонтуретама. Таким образом, фонтуретам может проявлять нейротропные свойства при малых концентрациях – 0,1 мМ, что соответствует приему ~170 мг фонтуретама взрослым человеком.

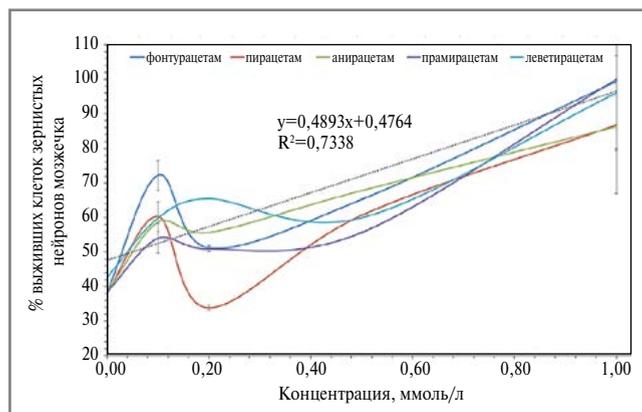


Рис. 2. Результаты хемонейроцитологического анализа фонтурацетама и молекул сравнения. Штрихпунктирной линией обозначена линейная аппроксимация возрастания выживаемости нейронов (при усреднении по всем веществам).

Fig. 2. Results of chemoneurocytological analysis of fonturacetam and reference molecules. The dash-dotted line indicates the linear approximation of the increase in neuronal survival (averaged over all substances).

Анализ протеомных эффектов рацетамов

Хемопротеомное профилирование позволило оценить взаимодействия исследованных молекул более чем с 1500 белками протеома человека. Проценты белков протеома со схожим воздействием существенно отличались между молекулами (табл. 1).

На метрической диаграмме (рис. 3) каждому соединению соответствует одна точка, которой соответствует, в свою очередь, 1500-мерный вектор, отражающий взаимодействия соединения с выборкой белков протеома. Чем больше расстояние между точками, тем больше различия в протеомных профилях соответствующих соединений.

Из рис. 3 видно, что профили взаимодействия фонтурацетама, пирацетама, анирацетама и прамирацетама с белками протеома более похожи, чем профиль леветирацетама. Дифференциальный анализ (см. далее) позволил выявить спектр функциональных различий между исследованными рацетамами с точки зрения воздействия на патофизиологию ожирения.

Воздействие рацетамов на рецепторы, модуляция активности которых важна для терапии/профилактики ожирения

Дифференциальный хемореактомный анализ заключается в нахождении фармакологических активностей,

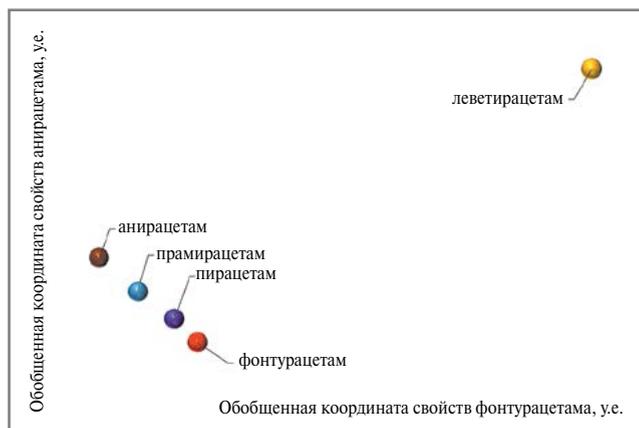


Рис. 3. Метрическая диаграмма схожести профилей протеомного воздействия исследованных соединений.

Fig. 3. Metric diagram of similarity of proteomic effect profiles of the studied compounds.

которые позволяют максимально отличать каждую из исследованных молекул от всех остальных. Активности оценивались через вычисление значений констант полуингибирования (IC_{50}) или полуактивации (EC_{50}) белков-рецепторов. Напомним, что более низкие значения констант ингибирования/активации соответствуют большему сродству молекулы к рецептору. После получения списка таких «дифференцирующих» активностей методом функциональных взаимосвязей [13] выбирались активности, связанные с патофизиологией ожирения (рис. 4).

В результате проведения дифференциального хемореактомного анализа получены оценки констант активации EC_{50} для рецепторов аденозина, адреналина, глюкагоноподобного пептида (GLP-1), сфингозин-1-фосфата, пролифераторов пероксисом и констант ингибирования IC_{50} для рецепторов каннабиноидов (CB1), опиоидов, грелина, гистамина, глутамата, нейропептида Y (NPY), ноцицептина (OPRL1) и орексина (ORX).

Ингибирование эффектов NPY

В эксперименте передача сигналов NPY в латеральном гипоталамусе модулирует выбор животными тех или иных компонентов диеты. Хемореактомный анализ показал, что исследованные молекулы могут ингибировать рецепторы NPY, участвующего в регуляции потребления пищи. Значение IC_{50} было ниже для фонтурацетама для рецепторов NPY2R ($IC_{50}=530$ нМ, остальные молекулы – 636–744 нМ) и NPY5R ($IC_{50}=97$ нМ, остальные молекулы – 140–287 нМ). Антагонисты рецепторов NPY тестируются в качестве препаратов против ожирения [19]. Периферическое введение

Таблица 1. Проценты белков протеома человека (на выборке из 1500 белков) со схожим воздействием каждой пары молекул

Table 1. Percentage of human proteome proteins (on a sample of 1500 proteins) with similar effects of each pair of molecules

Молекула	Фонтурацетам	Пирацетам	Анирацетам	Прамирацетам	Леветирацетам
Фонтурацетам	100	97	80	90	36
Пирацетам	97	100	88	95	36
Анирацетам	80	88	100	94	33
Прамирацетам	90	95	94	100	35
Леветирацетам	36	36	33	35	100

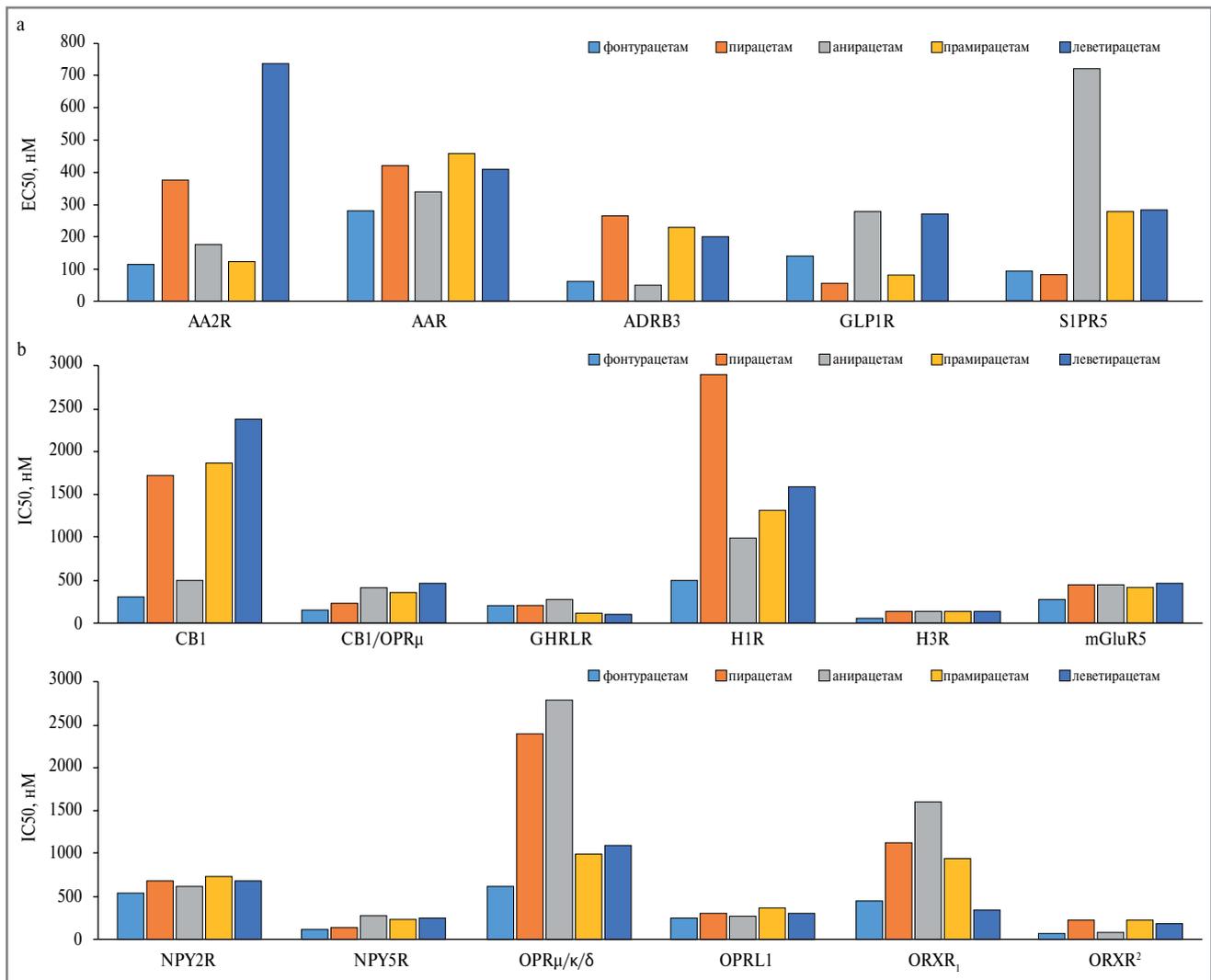


Рис. 4. Основные результаты дифференциального хемореактомного анализа фонтурацетама и молекул сравнения: а – константы активации (EC₅₀) целевых белков протеома. AA2R, аденозиновый рецептор A_{2A}; AAR, аденозиновый рецептор любого типа; ADRB3; GLP1R, рецептор GLP-1; S1PR5, сфингозин-1-фосфатный рецептор 5; б – константы ингибирования белков (IC₅₀). CB1, каннабиноидный рецептор 1; CB1/OPRμ, каннабиноидный рецептор 1/μ-типа опиоидного рецептора; GHRLR, рецептор грелина; H1R, гистаминовый рецептор H₁; H3R, гистаминовый рецептор H₃; mGluR5, метаботропный рецептор глутамата 5; NPY2R, рецептор-2 NPY; NPY5R, рецептор-5 NPY; OPRμ/κ/δ, μ/κ/δ опиоидные рецепторы; OPRL1, рецептор ноцицептина; ORXR₁, рецептор орексина 1-го типа; ORXR₂, рецептор орексина 2-го типа.

Fig. 4. Main results of differential chemoreactome analysis of fonturacetam and reference molecules: а – activation constants (EC₅₀) of target proteome proteins. AA2R, adenosine receptor A_{2A}; AAR, adenosine receptor of any type; ADRB3, beta-3-adrenergic receptor; GLP1R, glucagon-like peptide GLP-1 receptor; S1PR5, sphingosine-1-phosphate receptor 5; б – protein inhibition constants (IC₅₀). CB1, cannabinoid receptor 1; CB1/OPRμ, cannabinoid receptor 1/mu-type opioid receptor; GHRLR, ghrelin receptor; H1R, H₁ histamine receptor; H3R, H₃ histamine receptor; mGluR5, metabotropic glutamate receptor 5; NPY2R, neuropeptide Y receptor 2; NPY5R, neuropeptide Y receptor 5; OPR μ/κ/δ, mu/kappa/delta opioid receptors; OPRL1, nociceptin receptor; ORXR₁, orexin type 1 receptor; ORXR₂, orexin type 2 receptor.

антагониста NPY-рецептора предотвращает ожирение, вызванное «западной диетой» у мышей [20]. Таким образом, ингибирование фонтурацетамом рецепторов NPY может способствовать профилактике ожирения.

Ингибирование рецепторов грелина

Грелин – пептидный гормон из 28 аминокислот, иногда называется «гормоном голода». Рецептор грелина (GHSR; также известен как рецептор, стимулирующий секрецию гормона роста) экспрессируется в различных ядрах гипоталамуса и проявляет орексигенное действие совместно с белком AgRP и NPY. Активация GHSR увеличивает потребление

пищи [21]. Хемореактомный анализ показал, что фонтурацетам, пирацетам, прамирацетам проявляют практически одинаковую ингибирующую активность GHSR (IC₅₀=73–83 нМ), тогда как ингибирующие эффекты анирацетама и леветирацетама были гораздо слабее (IC₅₀ 392 и 443 нМ соответственно). Ингибирование GHSR предотвращает ожирение, связанное со старением [22], так что ингибирование GHSR фонтурацетамом противодействует ожирению.

Ингибирование рецепторов орексинов

Нейропептиды орексины («орексин») происходят от греческого слова «орейξис», для которого слово «аппетит» явля-

ется допустимым переводом) синтезируются нейронами латерального отдела гипоталамуса, активируют одноименные рецепторы ORXR₁, ORXR₂, влияя на цикл сон/бодрствование, аппетит и базальный уровень метаболизма. Хемореактивный анализ показал, что фонтурацетам (IC₅₀=469 нМ) и леветирацетам (IC₅₀=340 нМ) ингибируют рецептор ORXR₁ (остальные молекулы – 972–1646 нМ). Фонтурацетам (IC₅₀=79 нМ) и прамирацетам (IC₅₀=80 нМ) могут ингибировать рецептор ORXR₂ (остальные молекулы – 185–243 нМ). Ингибирование рецепторов ORXR₁ в миндалевидном теле снижало потребление пищи у крыс с моделью ожирения [23], так что ингибирование ORXR_{1/2} фонтурацетамом может снижать избыточное потребление пищи.

Ингибирование опиоидных рецепторов

Опиоидная система участвует в гедонистической регуляции потребления пищи. Антагонисты опиатов можно использовать при лечении компульсивного переедания [24]. Хемореактивный анализ указал на умеренные антиопиоидные эффекты фонтурацетама по отношению к опиоидным рецепторам (OPR) типов $\mu/\kappa/\delta$ (IC₅₀=642 нМ, остальные молекулы 1030–9438 нМ). Блокада κ -OPR уменьшает ожирение, вызванное дефицитом эстрогенов. Метаанализ доклинических исследований подтвердил анорексигенные эффекты опиоидных антагонистов [25].

Ингибирование CB1

Рецептор CB₁, который также является разновидностью μ -OPR, активируется каннабиноидами и эндогенными опиоидами (β -эндорфин, эндоморфин). CB₁ влияет на прием пищи, моторику желудочно-кишечного тракта, стимулирует высвобождение орексигенного β -эндорфина [26]. Хемореактивный анализ показал, что фонтурацетам может ингибировать рецептор CB₁ (IC₅₀=146 нМ, остальные молекулы – 233–458 нМ). Блокада рецептора CB₁ снижала массу тела, массу внутрибрюшинной жировой ткани, уровень триглицеридов и инсулина в крови на модели гипометаболического и гипоталамического ожирения у крыс [26], также тормозя провоспалительные реакции макрофагов, активацию инфламмосомы NLRP3 и секрецию интерлейкина-1 β [27].

Активация рецептора GLP-1

Коагонист рецептора глюкагона GLP-1 влияет на потерю веса у взрослых с избыточным весом [28]. Метаанализ 15 исследований подтвердил, что агонисты рецептора GLP-1 снижают массу тела и кардиометаболические параметры у лиц с ожирением (артериальное давление, снижение триглицеридов, липопротеидов очень низкой плотности, липопротеидов низкой плотности, повышение уровней липопротеидов высокой плотности) [29]. Хемореактивный анализ показал, что рецептор GLP-1 может активироваться исследованными молекулами: значения константы EC₅₀ лежали в диапазоне 62–283 нМ, значение EC₅₀ для фонтурацетама лежало в середине этого диапазона (EC₅₀=139 нМ).

Активация γ -рецептора пролифераторов пероксисом

Гамма-рецептор пролифераторов пероксисом (PPARG) регулирует выработку грелина, аппетит и потребление пищи. Повышенная экспрессия/активность PPARG снижает потребление пищи на жирной диете [30]. Хемореактивный анализ показал, что фонтурацетам активирует PPARG (EC₅₀=584 нМ), леветирацетам: 296 нМ, остальные молекулы: 1777–2992 нМ). Несомненно, на достаточно слабый

эффект (значения констант в диапазоне сотен наномоль/л), активация PPARG будет способствовать усилению антигрелиновых эффектов фонтурацетама, способствуя дальнейшему снижению аппетита.

Активация адренорецепторов типа β_3

Активация β -адренергических рецепторов (ADRB₃) предотвращает ожирение и дисфункцию жировой ткани, способствует потере избыточной жировой ткани [31]. Хемореактивные оценки позволяют предполагать, что фонтурацетам (EC₅₀=64 нМ) и анирацетам (EC₅₀=54 нМ) – агонисты ADRB₃ (значения EC₅₀ остальных молекул лежали в диапазоне 202–267 нМ). При этом фонтурацетам может также являться достаточно селективным агонистом β_3 -рецепторов: значения EC₅₀ для остальных типов адренорецепторов ($\alpha_{1/2}$, β_2) превышали 600 нМ. Селективные агонисты ADRB₃ исследуются как потенциальные препараты для лечения ожирения. Например, зеаксантин уменьшает ожирение, активируя ADRB₃ и стимулируя термогенез жира у мышей [32].

Ингибирование глутаматных рецепторов

Концентрации глутамата в крови положительно коррелируют с показателями центрального накопления жира (окружность талии, площадь висцеральной жировой ткани и др.), распространенность сахарного диабета 2-го типа, сердечно-сосудистых заболеваний и неалкогольной жировой болезни печени [33]. Хемореактивный анализ показал, что фонтурацетам может являться ингибитором метаболитного глутаматного рецептора (mGluR5) (IC₅₀=35 нМ, остальные молекулы – 100–110 нМ). При этом фонтурацетам, по всей видимости, является специфическим ингибитором mGluR5: значения IC₅₀ для других типов глутаматных рецепторов (метаболитных или ионотропных) превышали 2000 нМ. Аллостерические модуляторы mGluR1 и mGluR5 являются перспективными молекулами-кандидатами для лечения ожирения и расстройств, связанных с перееданием [34]. Ингибирование глутаматных рецепторов может также являться механизмом реализации антиастенических эффектов фонтурацетама [3].

Ингибирование ноцицептивного рецептора

Эндогенный нейропептид ноцицептин, взаимодействуя с одноименным (ноцицептивным) OPR, модулирует восприятие боли и двигательную активность, стимулирует стресс, тревогу и ожирение. Хемореактивный анализ показал, что фонтурацетам, пирарцетам, прамирацетам могут ингибировать OPRL (IC₅₀=15–22 нМ) в большей степени, чем анирацетам (IC₅₀=64 нМ) или леветирацетам (IC₅₀=76 нМ). Антагонизм OPRL противодействует формированию ожирения и депрессивных состояний [35].

Модуляция активности гистаминовых рецепторов

Гистаминергическая система играет ключевую роль в энергетическом гомеостазе: посредством активации гистаминового рецептора-1 (H₁) она увеличивает высвобождение в гипоталамусе гистамина, что снижает потребление пищи и массу тела. Результат хемореактивного анализа показал, что фонтурацетам, вероятнее всего, обладает свойствами ингибитора рецептора H₃ (IC₅₀=55 нМ, остальные молекулы – 142–150 нМ). Соединения, которые усиливают высвобождение гистамина (такие как селективные антагонисты рецептора H₃) исследуются как средства для лечения ожирения [36].

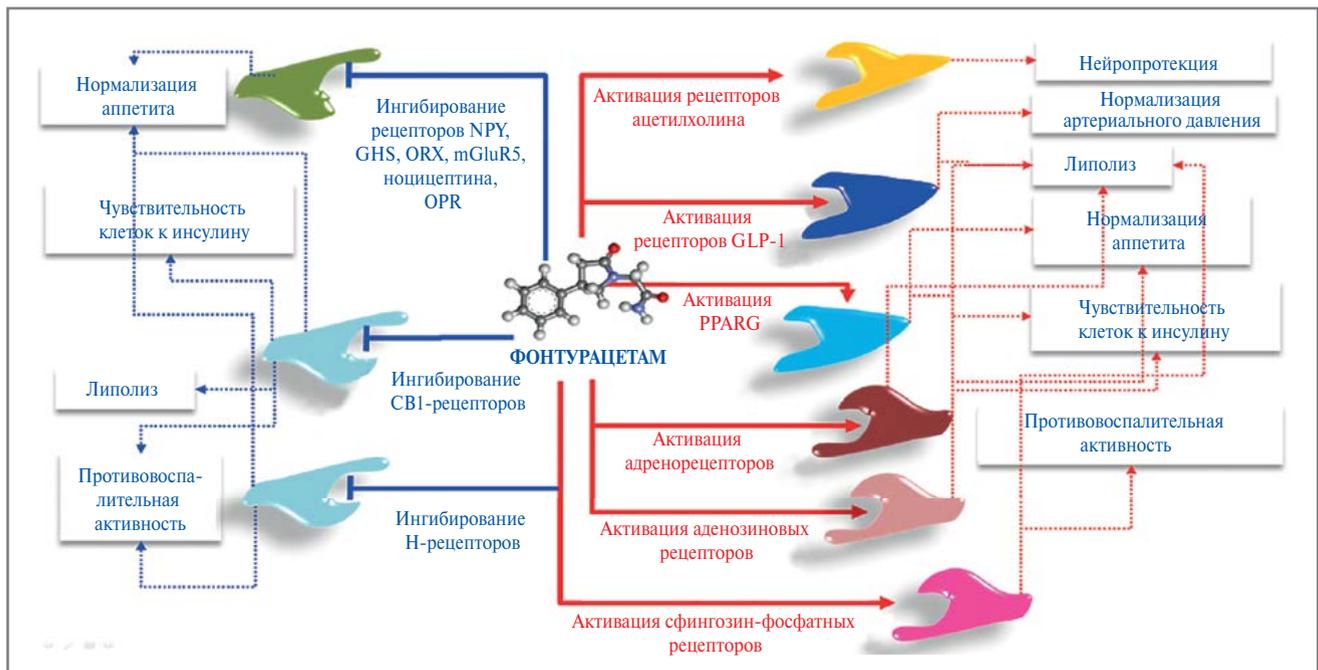


Рис. 5. Молекулярные механизмы воздействия фонтурацетама на ожирение и МС.

Fig. 5. Molecular mechanisms of the fonturacetam effect on obesity and metabolic syndrome (MS).

Активация аденозиновых рецепторов

Рецепторы аденозина экспрессируются в скелетных мышцах и в жировой ткани. Передача сигналов по каскадам аденозиновых рецепторов тормозит возрастную саркопению и противодействует ожирению. Хемореактомный анализ показал, что фонтурацетам может активировать аденозиновые рецепторы типа A_{2A} более эффективно ($EC_{50}=111$ нМ), чем все остальные молекулы ($EC_{50}=137-740$ нМ). Лиганды – активаторы рецепторов A_{2A} – продемонстрировали эффекты против ожирения в исследованиях на мышцах, находящихся на диете с высоким содержанием жиров [37].

Активация сфингозин-фосфатных рецепторов

Сфингозин-1-фосфат – биоактивный лизофосфолипид, регулирующий метаболизм липидов. Хемореактомный анализ показал, что рецептор сфингозин-1-фосфата может активироваться фонтурацетамом и пирацетамом ($EC_{50}=83-92$ нМ, остальные молекулы – 280–726 нМ). В эксперименте аналог сфингозин-1-фосфата FTY720 подавлял ожирение, вызванное насыщенными жирными кислотами [38].

Заключение

МС и ожирение сопровождают процесс старения, усугубляя тяжесть цереброваскулярной и сердечно-сосудистой патологии, заболеваний печени и др. Хемореактомное исследование фонтурацетама (Актитропила) указало на возможные механизмы влияния данного ноотропного препарата на обмен жиров и углеводов, тем самым объясняя

эффективность терапии ожирения и МС в соответствии с показаниями в инструкции по медицинскому применению. Дифференциальный хемореактомный анализ фонтурацетама, пирацетама, анирацетама, прамирацетама и леветипирацетама позволил установить молекулярные механизмы воздействия фонтурацетама на снижение массы тела (рис. 5):

- активация рецепторов адреналина β_3 , аденозина A_{2A} , GLP-1, сфингозин-1-фосфата, PPAR γ ;
- ингибирование рецепторов CB1, OPR $\mu/\kappa/\delta$, H_3 , mGluR5, ноцицептина, ORXR $_{1/2}$, GHSR и NPY.

Раскрытие интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Disclosure of interest. The authors declare that they have no competing interests.

Вклад авторов. Авторы декларируют соответствие своего авторства международным критериям ICMJE. Все авторы в равной степени участвовали в подготовке публикации: разработка концепции статьи, получение и анализ фактических данных, написание и редактирование текста статьи, проверка и утверждение текста статьи.

Authors' contribution. The authors declare the compliance of their authorship according to the international ICMJE criteria. All authors made a substantial contribution to the conception of the work, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the work, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the work.

Список сокращений

МС – метаболический синдром
 ADRB3 – β_3 -адренергический рецептор
 CB1 – каннабиноидный рецептор-1
 GHSR – рецептор грелина
 GHSR – рецептор грелина
 GLP-1 – глюкагоноподобный пептид
 H – гистаминовые рецепторы
 IC50 – константа полунгибирования

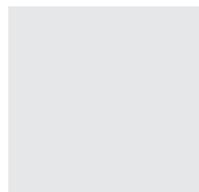
mGluR – метаболотропный глутаматный рецептор
 NPY – нейропептид Y
 OPR – опиоидные рецепторы
 OPRL – рецепторы ноцицептина
 ORXR – рецепторы орексина
 PPAR γ – γ -рецептор пролифераторов пероксисом
 A_{2A} – аденозиновый рецептор
 EC50 – константа полуактивации

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Бадалян О.Л., Савенков А.А., Авакян Г.Н., Юцкова Е.В. Возможности применения ноотропных препаратов в комплексном лечении эпилепсии (обзор литературы). *Эпилепсия и пароксизмальные состояния*. 2013;5(2):24-30 [Badalyan OL, Savenkov AA, Avakyan GN, Yutskova EV. Possibilities of application of nootropic drugs in treatment of epilepsy (literature review). *Epilepsy and Paroxysmal Conditions*. 2013;5(2):24-30 (in Russian)].
- Ковалев Г.И., Ахапкина В.И., Абаймов Д.А., Фирстова Ю.Ю. Фенотропил как рецепторный модулятор синаптической нейротрансдукции. *Нервные болезни*. 2007;4:22-6 [Kovalev GI, Akhapkina VI, Abaimov DA, Firstova IYu. Fenotropil kak retseptorny modulator sinapticheskoi neiropredachi. *Nervnye Bolezni*. 2007;4:22-6 (in Russian)].
- Громова О.А., Торшин И.Ю. Систематический анализ фармакологии фонтуратетама (Актитропила): нейропротекторные и потенциальные гиполлипидемические свойства. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2024;2 [Gromova OA, Torshin IYu. Sistematcheskii analiz farmakologii fonturatsetama (Aktitropila): neiroprotekturnye i potentsial'nye gipolipidemicheskie svoistva. *Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2024;2 (in Russian)].
- Zvejniec L, Svalbe B, Vavers E, et al. S-phenylpiracetam, a selective DAT inhibitor, reduces body weight gain without influencing locomotor activity. *Pharmacol Biochem Behav*. 2017;160:21-9. DOI:10.1016/j.pbb.2017.07.009
- Громова О.А., Торшин И.Ю. Микронутриенты и репродуктивное здоровье. Руководство. 2-е изд. перераб. и доп. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2022 [Gromova OA, Torshin IYu. Mikronutrienty i reproduktivnoe zdorov'e. Rukovodstvo. 2-e izd. pererab. i dop. Moscow: GEOTAR-Media, 2022 (in Russian)].
- Zhang F, Liu L, Zhang C, et al. Association of Metabolic Syndrome and Its Components With Risk of Stroke Recurrence and Mortality: A Meta-analysis. *Neurology*. 2021;97(7):e695-e705. DOI:10.1212/WNL.00000000000012415
- Atti AR, Valente S, Iodice A, et al. Metabolic Syndrome, Mild Cognitive Impairment, and Dementia: A Meta-Analysis of Longitudinal Studies. *Am J Geriatr Psychiatry*. 2019;27(6):625-37. DOI:10.1016/j.jagp.2019.01.214
- Choe SS, Huh JY, Hwang JI, et al. Adipose Tissue Remodeling: Its Role in Energy Metabolism and Metabolic Disorders. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2016;7:30. DOI:10.3389/fendo.2016.00030
- Al-Hussaniy HA, Alburghaif AH, Naji MA. Leptin hormone and its effectiveness in reproduction, metabolism, immunity, diabetes, hopes and ambitions. *J Med Life*. 2021;14(5):600-5. DOI:10.25122/jml-2021-0153
- Beeler JA, Faust RP, Turkson S, et al. Low Dopamine D2 Receptor Increases Vulnerability to Obesity Via Reduced Physical Activity, Not Increased Appetitive Motivation. *Biol Psychiatry*. 2016;79(11):887-97. DOI:10.1016/j.biopsych.2015.07.009
- Labouesse MA, Sartori AM, Weinmann O, et al. Striatal dopamine 2 receptor upregulation during development predisposes to diet-induced obesity by reducing energy output in mice. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2018;115(41):10493-8. DOI:10.1073/pnas.1800171115
- Tabatabaei Dakhili SA, Greenwell AA, Yang K, et al. The Antipsychotic Dopamine 2 Receptor Antagonist Diphenylbutylpiperidines Improve Glycemia in Experimental Obesity by Inhibiting Succinyl-CoA:3-Ketoacid CoA Transferase. *Diabetes*. 2023;72(1):126-34. DOI:10.2337/db22-0221
- 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.
- Torshin IYu, Gromova O.A., Fedotova L.E., et al. Хемореактомный анализ молекул цитруллина и малата. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2017;9(2):30-5 [Torshin IYu, Gromova OA, Fedotova LE, et al. Chemoreactomic analysis of citrulline malate molecules. *Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2017;9(2):30-5 (in Russian)]. DOI:10.14412/2074-2711-2017-2-30-35
- Torshin IYu. Physiology and medicine. NY (USA): Nova Biomedical Books, 2007. In "Bioinformatics in the Post-Genomic Era" series.
- Рудаков К.В., Торшин И.Ю. Об отборе информативных значений признаков на базе критериев разрешимости в задаче распознавания вторичной структуры белка. *Доклады Академии наук. Доклады математики*. 2011;441(1):24-8 [Rudakov KV, Torshin IYu. Selection of informative feature values on the basis of solvability criteria in the problem of protein secondary structure recognition. *Reports of the Academy of Sciences. Doklady Mathematics*. 2011;441(1):24-8 (in Russian)].
- Torshin IYu. On solvability, regularity, and locality of the problem of genome annotation. *Pattern Recognition and Image Analysis. Advances in Mathematical Theory and Applications*. 2010;20(3):386-95. DOI:10.1134/S1054661810030156
- Bolton E, Wang Y, Thiessen PA, Bryant SH. PubChem: Integrated Platform of Small Molecules and Biological Activities. Chapter 12 in *Annual Reports in Computational Chemistry*. 2008;4:217-41. DOI:10.1016/S1574-1400(08)00012-1
- Marcos P, Coveñas R. Regulation of Homeostasis by Neuropeptide Y: Involvement in Food Intake. *Curr Med Chem*. 2022;29(23):4026-49. DOI:10.2174/0929867328666211213114711
- Ailanes L, Vähätalo LH, Salomäki-Myftari H, et al. Peripherally Administered Y2-Receptor Antagonist BIIIE0246 Prevents Diet-Induced Obesity in Mice With Excess Neuropeptide Y, but Enhances Obesity in Control Mice. *Front Pharmacol*. 2018;9:319. DOI:10.3389/fphar.2018.00319
- Wald HS, Ghidewon MY, Hayes MR, Grill HJ. Hindbrain ghrelin and liver-expressed antimicrobial peptide 2, ligands for growth hormone secretagogue receptor, bidirectionally control food intake. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*. 2023;324(4):R547-55. DOI:10.1152/ajpregu.00232.2022
- Guillory B, Chen JA, Patel S, et al. Deletion of ghrelin prevents aging-associated obesity and muscle dysfunction without affecting longevity. *Aging Cell*. 2017;16(4):859-69. DOI:10.1111/acer.12618
- Wang M, Sun X, Guo F, et al. Activation of orexin-1 receptors in the amygdala enhances feeding in the diet-induced obesity rats: Blockade with μ -opioid antagonist. *Biochem Biophys Res Commun*. 2018;503(4):3186-91. DOI:10.1016/j.bbrc.2018.08.120
- Díaz-Rúa A, Chivite M, Comesaña S, et al. The Opioid System in Rainbow Trout Telencephalon Is Probably Involved in the Hedonic Regulation of Food Intake. *Front Physiol*. 2022;13:800218. DOI:10.3389/fphys.2022.800218
- Sandoval-Caballero C, Luarte L, Jiménez Y, et al. Meta-analysis of pre-clinical studies on the effects of opioid receptor ligands on food intake, motivation, and choice. *Neurosci Biobehav Rev*. 2023;152:105288. DOI:10.1016/j.neubiorev.2023.105288
- Chen W, Chen Z, Xue N, et al. Effects of CB1 receptor blockade on glutamate induced hypometabolic and hypothalamic obesity in rats. *Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol*. 2013;386(8):721-32. DOI:10.1007/s00210-013-0875-y
- Jourdan T, Godlewski G, Cinar R, et al. Activation of the Nlrp3 inflammasome in infiltrating macrophages by endocannabinoids

- mediates beta cell loss in type 2 diabetes. *Nat Med.* 2013;19(9):1132-40. DOI:10.1038/nm.3265
28. Friedrichsen MH, Endahl L, Kreiner FF, et al. Results from three phase 1 trials of NNC9204-1177, a glucagon/GLP-1 receptor co-agonist: Effects on weight loss and safety in adults with overweight or obesity. *Mol Metab.* 2023;78:101801. DOI:10.1016/j.molmet.2023.101801
29. Ansari HUH, Qazi SU, Sajid F, et al. Efficacy and safety of glucagon-like-peptide-1 receptor agonists on body weight and cardiometabolic parameters in individuals with obesity and without diabetes: A systematic review and meta-analysis. *Endocr Pract.* 2024;30(2):160-71. DOI:10.1016/j.eprac.2023.11.007
30. Li Q, Yu Q, Lin L, et al. Hypothalamic peroxisome proliferator-activated receptor gamma regulates ghrelin production and food intake. *Neuropeptides.* 2018;69:39-45. DOI:10.1016/j.npep.2018.04.002
31. Hong J, Shi Y, Chen J, et al. Konjac glucomannan attenuate high-fat diet-fed obesity through enhancing β -adrenergic-mediated thermogenesis in inguinal white adipose tissue in mice. *Glycoconj J.* 2023;40(5):575-86. DOI:10.1007/s10719-023-10131-w
32. Xie J, Liu M, Liu H, et al. Zeaxanthin ameliorates obesity by activating the β 3-adrenergic receptor to stimulate inguinal fat thermogenesis and modulating the gut microbiota. *Food Funct.* 2021;12(24):12734-50. DOI:10.1039/d1fo02863d
33. Chaouche L, Marcotte F, Maltais-Payette I, Tchernof A. Glutamate and obesity – what is the link? *Curr Opin Clin Nutr Metab Care.* 2024;27(1):70-6. DOI:10.1097/MCO.0000000000000991
34. Yohn SE, Galbraith J, Calipari ES, Conn PJ. Shared Behavioral and Neurocircuitry Disruptions in Drug Addiction, Obesity, and Binge Eating Disorder: Focus on Group I mGluRs in the Mesolimbic Dopamine Pathway. *ACS Chem Neurosci.* 2019;10(5):2125-43. DOI:10.1021/acscchemneuro.8b00601
35. Witkin JM, Statnick MA, Rorick-Kehn LM, et al. The biology of Nociceptin/Orphanin FQ (N/OFFQ) related to obesity, stress, anxiety, mood, and drug dependence. *Pharmacol Ther.* 2014;141(3):283-99. DOI:10.1016/j.pharmthera.2013.10.011
36. Mika K, Szafarz M, Zadrożna M, et al. KSK-74: Dual Histamine H3 and Sigma-2 Receptor Ligand with Anti-Obesity Potential. *Int J Mol Sci.* 2022;23(13):7011. DOI:10.3390/ijms23137011
37. Kim K, Im H, Son Y, et al. Anti-obesity effects of the dual-active adenosine A2A/A3 receptor-ligand LJ-4378. *Int J Obes (Lond).* 2022;46(12):2128-36. DOI:10.1038/s41366-022-01224-x
38. Rivas DA, Rice NP, Ezzyat Y, et al. Sphingosine-1-phosphate analog FTY720 reverses obesity but not age-induced anabolic resistance to muscle contraction. *Am J Physiol Cell Physiol.* 2019;317(3):C502-12. DOI:10.1152/ajpcell.00455.2018

Статья поступила в редакцию / The article received:



OMNIDOCTOR.RU