



<https://doi.org/10.17749/2070-4909/farmakoeconomika.2024.260>

ISSN 2070-4909 (print)

ISSN 2070-4933 (online)

# Хемореактомное исследование эффектов препарата Актитропил (фонтурацетам): молекулярные механизмы влияния на метаболизм жировой ткани

О.А. Громова, И.Ю. Торшин

Федеральный исследовательский центр «Информатика и управление» Российской академии наук  
(ул. Вавилова, д. 44, корп. 2, Москва 119333, Россия)

Для контактов: Ольга Алексеевна Громова, e-mail: [unesco.gromova@gmail.com](mailto:unesco.gromova@gmail.com)

## РЕЗЮМЕ

**Цель:** провести хемореактомный, фармакоинформационный и хемонейроцитологический анализ свойств рацетамов (пирацетам, анирацетам, прамирацетам, леветирацетам, фонтурацетам).

**Материал и методы.** Хемореактомный, фармакоинформационный и хемонейроцитологический методы анализа свойств молекул основаны на хемореактомной методологии – новейшем направлении приложения систем машинного обучения в области постгеномной фармакологии. Оценка фармакологических возможностей молекул в рамках хемореактомной методологии проводится посредством сравнения химической структуры молекул рацетамов со структурами молекул, для которых молекулярно-фармакологические свойства изучены с использованием алгоритмов обучения искусственного интеллекта на основе информации типа big data, представленной в базах данных PubChem, HMDB, STRING, PharmGKB. На основании всего комплекса различий между молекулами во взаимодействиях с белками-рецепторами для каждой вычисляли балл «противодействия ожирению» как порядковый номер этой молекулы при упорядочении по убыванию значений соответствующих хемореактомных констант IC50, EC50.

**Результаты.** Липолитический эффект прогнозируется именно для фонтурацетама в результате активации этой молекулой  $\beta$ 3-адренорецепторов, рецепторов аденозина, глюкагоноподобного пептида, сфингозинфосфата и пролифераторов пероксисом, а также специфического ингибирования каннабиноидных, опиоидных, гистаминовых, глутаматных, ноцицептиновых, орексиновых рецепторов и рецепторов нейропептида Y. Вследствие действия этих механизмов фонтурацетам будет способствовать нормализации аппетита и улучшению метаболизма жировой ткани. Значения суммарного балла липолитического эффекта, полученные по всем установленным взаимодействиям с рецепторами, составили  $4,3 \pm 0,9$  для фонтурацетама,  $3,0 \pm 1,4$  для прамирацетама и  $2,5 \pm 1,5$  для всех остальных молекул.

**Заключение.** Результаты анализа позволяют утверждать, что липолитические эффекты фонтурацетама (Актитропил – АО «Фармстандарт», Россия) будут проявляться гораздо сильнее, чем для других рацетамов (пирацетама, анирацетама, прамирацетама, леветирацетама). Хемореактомный анализ фонтурацетама указал на новые молекулярные механизмы фармакологического действия молекулы, обеспечивающие снижение избыточного аппетита и нормализацию массы тела. Фонтурацетам является единственным ноотропным препаратом, показанным для терапии ожирения.

## КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА

Нейропротекторы, фонтурацетам, ноотропы, рацетама, ожирение, фармакоинформатика, топологический анализ данных.

## ИНФОРМАЦИЯ О СТАТЬЕ

Поступила: 16.05.2024. В доработанном виде: 19.06.2024. Принята к печати: 28.06.2024. Опубликовано: 30.06.2024.

## Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии необходимости раскрытия конфликта интересов в отношении данной публикации.

## Финансирование

Работа выполнена с использованием инфраструктуры Центра коллективного пользования «Высокопроизводительные вычисления и большие данные» (ЦКП «Информатика») ФИЦ «Информатика и управление» РАН (г. Москва).

## Вклад авторов

Авторы сделали эквивалентный вклад в подготовку публикации.

## Для цитирования

Громова О.А., Торшин И.Ю. Хемореактомное исследование эффектов препарата Актитропил (фонтурацетам): молекулярные механизмы влияния на метаболизм жировой ткани. *ФАРМАКОЭКОНОМИКА. Современная фармакоэкономика и фармакоэпидемиология*. 2024; 17 (2): 172–181. <https://doi.org/10.17749/2070-4909/farmakoeconomika.2024.260>.

## Chemoreactomic study of fonturacetam effects: molecular mechanisms of influence on adipose tissue metabolism

O.A. Gromova, I.Yu. Torshin

Federal Research Center "Computer Science and Control", Russian Academy of Sciences (44 corp. 2 Vavilov Str., Moscow 119333, Russia)

**Corresponding author:** Olga A. Gromova, e-mail: [unesco.gromova@gmail.com](mailto:unesco.gromova@gmail.com)

### SUMMARY

**Objective:** to conduct chemoreactomic, pharmacoinformatic and chemoneurocytological analyzes of the properties of racetams (piracetam, aniracetam, pramiracetam, levetiracetam, fonturacetam).

**Material and methods.** Chemoreactomic, pharmacoinformatic and chemoneurocytological methods of molecule properties analysis are based on chemoreactomic methodology – the latest direction in the application of machine learning systems in the field of postgenomic pharmacology. Analysis of pharmacological capabilities of molecules within the framework of chemoreactomic methodology is carried out by comparing the chemical structure of racetam molecules with the structures of molecules for which pharmacological properties were studied using training artificial intelligence algorithms based on big data information presented in PubChem, HMDB, STRING, PharmGKB databases. Based on the entire complex of differences between molecules in interactions with receptor proteins, an "anti-obesity" score was calculated for each one as a serial number of this molecule in descending order by corresponding IC50, EC50 chemoreactomic constants values.

**Results.** The lipolytic effect is predicted specifically for fonturacetam as a result of activation by this molecule of  $\beta_3$ -adrenoceptors, adenosine receptors, glucagon-like peptide, sphingosine phosphate and peroxisome proliferators, as well as specific inhibition of cannabinoid, opioid, histamine, glutamate, nociceptin, orexin and neuropeptide Y receptors. Due to these mechanisms fonturacetam will contribute to normalizing appetite and improving adipose tissue metabolism. The total lipolytic effect score was calculated for all established interactions with receptors and amounted to  $4.3 \pm 0.9$  for fonturacetam,  $3.0 \pm 1.4$  for pramiracetam, and  $2.5 \pm 1.5$  for all other molecules.

**Conclusion.** The results of the analysis suggest that the lipolytic effects of fonturacetam (Actitropil – Pharmstandard, Russia) will be much stronger than for other racetams (piracetam, aniracetam, pramiracetam, levetiracetam). Chemoreactomic analysis of fonturacetam indicated new mechanisms of pharmacological action of the molecule, providing a decrease in excess appetite and body weight normalization. Fonturacetam is the only nootropic drug indicated for the treatment of obesity.

### KEYWORDS

Neuroprotectors, fonturacetam, nootropics, racetams, obesity, pharmacoinformatics, topological data analysis.

### ARTICLE INFORMATION

**Received:** 16.05.2024. **Revision received:** 19.06.2024. **Accepted:** 28.06.2024. **Published:** 30.06.2024.

### Conflict of interests

The authors declare they have nothing to disclose regarding the conflict of interests with respect to this manuscript.

### Funding

The research was conducted using the infrastructure of the Shared Research Facilities "High Performance Computing and Big Data" (CKP "Informatics"), FRC "Computer Science and Control", RAS (Moscow).

### Authors' contribution

The authors contributed equally to this article.

### For citation

Gromova O.A., Torshin I.Yu. Chemoreactomic study of fonturacetam effects: molecular mechanisms of influence on adipose tissue metabolism. *FARMAKOEKONOMIKA. Sovremennaya farmakoeconomika i farmakoepidemiologiya / FARMAKOEKONOMIKA. Modern Pharmacoeconomics and Pharmacoepidemiology*. 2024; 17 (2): 172–181 (in Russ.). <https://doi.org/10.17749/2070-4909/farmakoeconomika.2024.260>.

## ВВЕДЕНИЕ / INTRODUCTION

Фонтурацетам (Актитропил – АО «Фармстандарт», Россия) 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 т.ч. при алкогольной интоксикации и зависимости) [3].

Интересным свойством фонтурацетама является его терапевтический эффект в отношении ожирения, заключающийся в снижении прибавки массы тела и гипергликемии на диете с высоким содержанием углеводов и жиров [4], особенно на фоне микронутриентных дефицитов [5]. Метаболический синдром – доказанный фактор риска не только цереброваскулярных заболеваний [6], но

и нейродегенеративной патологии (в т.ч. болезни Альцгеймера) [7]. Изменения количества и размеров адипоцитов при ожирении влияют на состояние окружающих структур, сопровождаясь 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 фонтурацетама на углеводный и жировой обмен наряду с противовоспалительными эффектами может существенно повысить эффективность лечения пациентов с метаболическим синдромом и коморбидной неврологической патологией.

Однако молекулярные механизмы влияния фонтурацетама на метаболизм жировой ткани в настоящий момент остаются не вполне изученными. Делаются предположения, что препарат может улучшать чувствительность к лептину [4] (возможно, по-

## Основные моменты

## Что уже известно об этой теме?

- ▶ Метаболический синдром и ожирение сопровождают процесс старения, усугубляя тяжесть цереброваскулярной и сердечно-сосудистой патологии, заболеваний печени
- ▶ Фонтурацетам эффективен при ишемии головного мозга, нейродегенеративной патологии, эпилепсии, астении, психических расстройствах (в т.ч. при алкогольной интоксикации и зависимости)
- ▶ Интересным свойством фонтурацетама является его терапевтический эффект в отношении ожирения, однако механизмы этого фармакологического эффекта неизвестны

## Что нового дает статья?

- ▶ Хемореактомный, фармакоинформационный и хемонейроцитологический методы анализа позволяют утверждать, что липолитические эффекты фонтурацетама будут проявляться гораздо сильнее, чем у других рацетамов
- ▶ Липолитическое действие фонтурацетама потенциально связано с активацией  $\beta 3$ -адреноцепторов, рецепторов аденозина, глюкагоноподобного пептида, сфингозинфосфата и пролифераторов пероксисом
- ▶ Липолитический эффект фонтурацетама может реализовываться посредством ингибирования каннабиноидных, опиоидных, гистаминовых, глутаматных, ноцицептиновых, орексиновых рецепторов

## Как это может повлиять на клиническую практику в обозримом будущем?

- ▶ Хемореактомное исследование фонтурацетама (Актитропил) указало на возможные механизмы влияния данного ноотропного препарата на обмен жиров и углеводов, тем самым объясняя эффективность терапии ожирения и метаболического синдрома

## Highlights

## What is already known about the subject?

- ▶ Metabolic syndrome and obesity accompanies the aging process, exacerbating the severity of cerebrovascular and cardiovascular pathologies, and liver diseases
- ▶ Fonturacetam is effective for cerebral ischemia, neurodegenerative pathology, epilepsy, asthenia, mental disorders (including alcohol intoxication and addiction)
- ▶ An interesting property of fonturacetam is its therapeutic effect on obesity, but the mechanisms of this pharmacological effect are unknown

## What are the new findings?

- ▶ Chemoreactomic, pharmacoinformatic and chemoneurocytological methods of analysis suggest that the lipolytic effects of fonturacetam will be much stronger than of other racetams
- ▶ The lipolytic effect of fonturacetam is potentially associated with activation of  $\beta 3$ -adrenoceptors, adenosine receptors, glucagon-like peptide, sphingosine phosphate and peroxisome proliferators
- ▶ The lipolytic effect of fonturacetam can be realized through inhibition of cannabinoid, opioid, histamine, glutamate, nociceptin, and orexin receptors

## How might it impact the clinical practice in the foreseeable future?

- ▶ A chemoreactomic study of fonturacetam (Actitropil) indicated possible mechanisms of influence of this nootropic drug on fat and carbohydrate metabolism, thereby explaining the effectiveness of obesity and metabolic syndrome treatment

средством усиления дофаминергической нейротрансмиссии), снижая чувство голода и процесс отложения жира [9]. При этом следует учитывать, что активация дофаминовых рецепторов D2 может predisполагать к ожирению [10], а антагонисты (не агонисты) D2-рецепторов дофамина снижают гликемию при ожирении [11].

Для выявления потенциальных механизмов фармакологических эффектов фонтурацетама перспективным представляется подход в соответствии с постгеномной парадигмой [12]. В рамках постгеномного подхода молекула любого лекарственного средства имитирует под определенные метаболиты (вследствие наличия 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 средства) [13, 14].

В настоящей работе хемореактомный анализ [15] применен для оценки эффектов фонтурацетама на углеводный и жировой метаболизм в сравнении с другими рацетамами. Анализ проводили с использованием новейших технологий машинного обучения (ошибочно называемого «искусственным интеллектом»), разрабатываемых в научной школе академика РАН Ю.И. Журавлева и члена корреспондента РАН К.В. Рудакова [16].

**Цель** – провести хемореактомный, фармакоинформационный и хемонейроцитологический анализ свойств рацетамов (пирацетама, анирацетама, прамирацетама, леветирацетама, фонтурацетама).

## МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ / MATERIAL AND METHODS

## Методы анализа / Methods of analysis

Хемореактомный, фармакоинформационный и хемонейроцитологический методы анализа свойств молекул основаны на хеморе-

актомной методологии – новейшем направлении приложения систем машинного обучения в области постгеномной фармакологии [14]. 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 PubChem, HMDB, STRING, PharmGKB [17], и осуществляется с многоуровневым контролем качества обучения согласно дизайну «скользящий контроль» по комбинаторной теории разрешимости в рамках топологического подхода к анализу данных [15, 16].

## Исследуемые молекулы / Studied molecules

Структуры молекул, исследованных в настоящей работе, приведены на рисунке 1.

Дифференциальный хемореактомный анализ заключается в нахождении фармакологических активностей, которые позволяют максимально отличать каждую из исследованных молекул от всех остальных. Активности оценивали через вычисление значений констант полуингибирования (англ. half-maximal inhibitory concentration, IC50) или полуактивации (англ. half-maximal effective concentration, EC50) белков-рецепторов. Более низкие значения констант IC50/EC50 соответствуют большему средству молекулы к рецептору. После получения списка таких «дифференцирующих» активностей методом функциональных взаимосвязей [12] выбирали активности, связанные с патофизиологией ожирения.

Вычисления активностей молекул (фонтурацетама, пирацетама, анирацетама, прамирацетама, леветирацетама) проводили с использованием инфраструктуры Центра коллективного пользования «Информатика» ФИЦ «Информатика и управление» РАН, включающей гибридные высокопроизводительные вычислительные

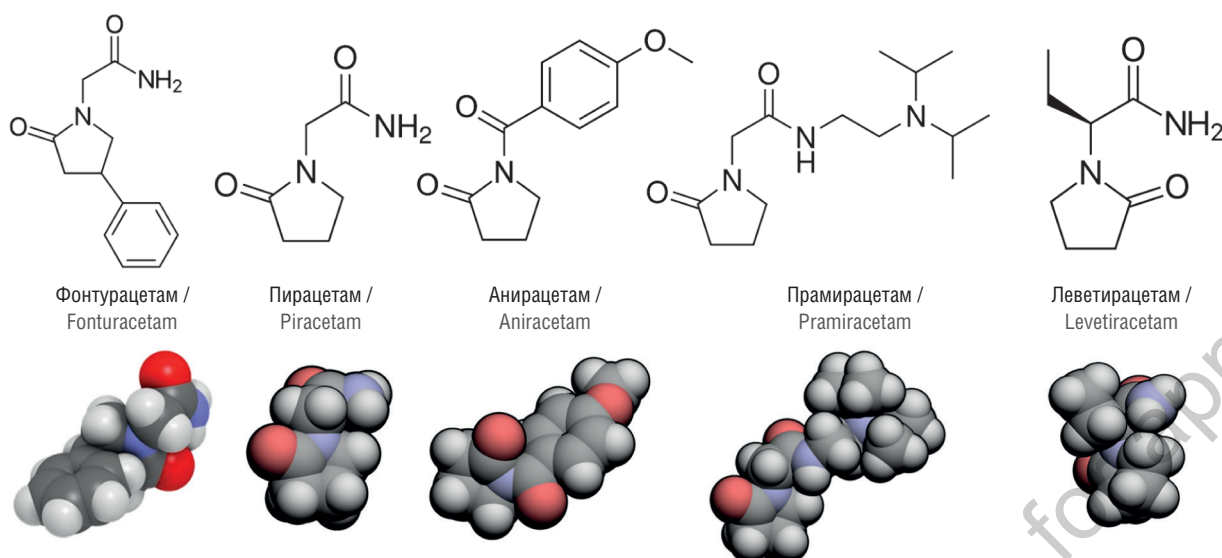


Рисунок 1. Химические структуры фонтурацетама и других исследованных молекул

Figure 1. Chemical structures of fonturacetam and other studied molecules

комплексы архитектуры Intel на основе серверных платформ Fusion Server G5500 (2.1 GHz, 24 Core) и Server XN620 (2.1 GHz, 16 Core) (обе – Huawei, Китай) по сертифицированным методикам, разработанным в отделе интеллектуальных систем ФИЦ «Информатика и управление» РАН.

## РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ / RESULTS AND DISCUSSION

В результате проведения хемореактомного анализа фонтурацетама и молекул сравнения были получены оценки различных эффектов рацетамов: хемонейроцитологических, протеомных, рецепторных, фармакоинформационных. Анализ полученных данных позволил сформулировать молекулярные механизмы воздействия фонтурацетама на патофизиологию ожирения.

### Хемонейроцитологический анализ / Chemoneurocytological analysis

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

Характерной особенностью фонтурацетама являлся выраженный пик выживаемости нейронов при концентрации веществ 0,1 ммоль/л: резкое повышение почти до 72%. Этому же эффекту соответствует и наивысшее прогнозируемое значение наклона кривой «концентрация – выживание» (фонтурацетам: 0,26 у.е., остальные молекулы: 0,13–0,19 у.е.). При этом, в отличие, напри-

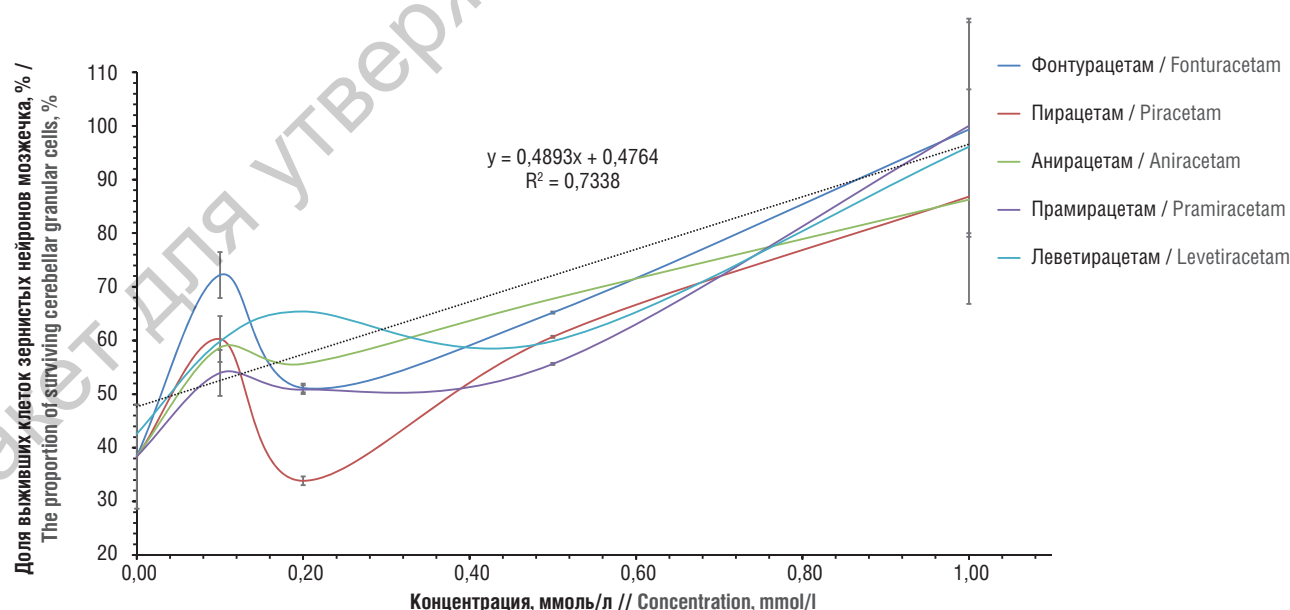


Рисунок 2. Результаты хемонейроцитологического анализа фонтурацетама и молекул сравнения. Штрих-пунктиром обозначена линейная аппроксимация возрастания выживаемости нейронов (при усреднении по всем веществам)

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

мер, от пирасацетама, не происходило существенного снижения нейропротекции при возрастании концентрации фонтурасацетама. Таким образом, фонтурасацетам может проявлять нейропротекторные свойства при малых концентрациях (0,1 ммоль/л, что соответствует приему ~170 мг фонтурасацетама взрослым человеком).

Протеомные эффекты расцетамов / Proteomic effects of racetams

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

На метрической диаграмме (рис. 3) каждому соединению соответствует одна точка, которой, в свою очередь, соответствует 1500-мерный вектор, отражающий взаимодействия соединения с выборкой белков протеома. Чем больше расстояние между точками, тем больше различия в протеомных профилях соответствующих соединений. Видно, что профили взаимодействия фонтурасацетама, пирасацетама, анирасцетама и прамирасцетама с белками протеома более похожи, чем профиль леветирасцетама. Дифференциальный анализ (см. далее) позволил выявить спектр функциональных различий между исследованными расцетамами с точки зрения воздействия на патофизиологию ожирения.

Воздействие расцетамов на рецепторы, модуляция активности которых важна для терапии/профилактики ожирения // The effect of racetams on receptors, which activity modulation is important for obesity treatment/prevention

В результате проведения дифференциального хемореактивного анализа получен список фармакологических активностей, которые позволяют максимально отличать каждую из исследованных молекул от всех остальных. Затем были выбраны активности, связанные с патофизиологией ожирения (рис. 4).

Выполнена оценка констант EC50 для рецепторов аденозина, адреналина, глюкагоноподобного пептида 1 (англ. glucagon-like peptide 1, GLP1), сфингозин-1-фосфата, пролифераторов пероксисом, а также констант IC50 для рецепторов каннабиноидов, опиоидов, грелина, гистамина, глутамата, нейропептида Y (англ. neuropeptide Y, NPY), ноцицептина и орексина.

Фармакоинформационные эффекты / Pharmacoinformatic effects

Ингибирование нейропептида Y

В эксперименте передача сигналов NPY в латеральном гипоталамусе модулирует выбор животными тех или иных компонентов диеты. Хемореактивный анализ показал, что исследованные молекулы могут ингибировать рецепторы NPY, участвующего в регуляции потребления пищи. Значение константы IC50 было ниже у фонтурасацетама для рецепторов NPY2R (530 нМ; остальные

молекулы: 636–744 нМ) и NPY5R (97 нМ; остальные молекулы: 140–287 нМ). Антагонисты рецепторов NPY тестируются в качестве препаратов против ожирения [18]. Периферическое введение антагониста NPY-рецептора предотвращает ожирение, вызванное «западной диетой» у мышей [19]. Таким образом, ингибирование фонтурасацетамом рецепторов NPY может способствовать профилактике ожирения.

Ингибирование рецепторов грелина

Грелин, пептидный гормон из 28 аминокислот, иногда называют «гормоном голода». Рецептор грелина, который также известен как рецептор, стимулирующий секрецию гормона роста (англ. growth hormone secretagogue receptor, GHSR), экспрессируется в различных ядрах гипоталамуса и проявляет орексигенное действие совместно с белком AgRP и нейропептидом NPY. Активация GHSR увеличивает потребление пищи [20]. Хемореактивный анализ продемонстрировал, что фонтурасацетам, пирасацетам, прамирасцетам проявляют практически одинаковую активность по ингибированию GHSR (IC50 73–83 нМ), тогда как ингибирующие эффекты анирасцетама и леветирасцетама были гораздо слабее (IC50 392 и 443 нМ соответственно). Ингибирование GHSR предотвращает ожирение, связанное со старением [21], – таким образом, ингибирование GHSR фонтурасацетамом противодействует ожирению.

Ингибирование рецепторов орексинов

Нейропептиды орексины<sup>1</sup> синтезируются нейронами латерального отдела гипоталамуса, активируют одноименные рецепторы

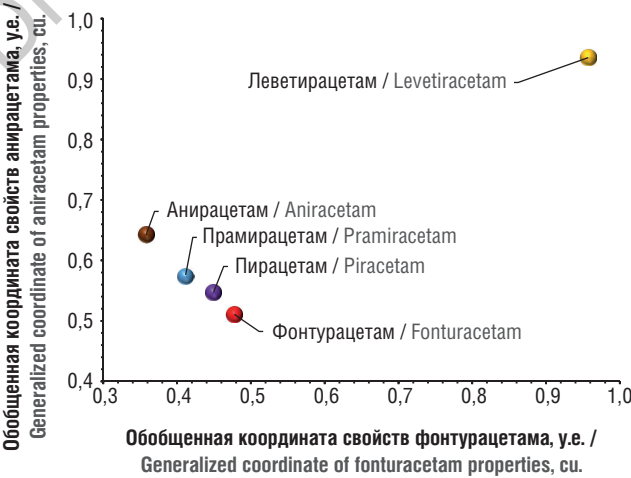


Рисунок 3. Метрическая диаграмма схожести профилей протеомного воздействия исследованных соединений

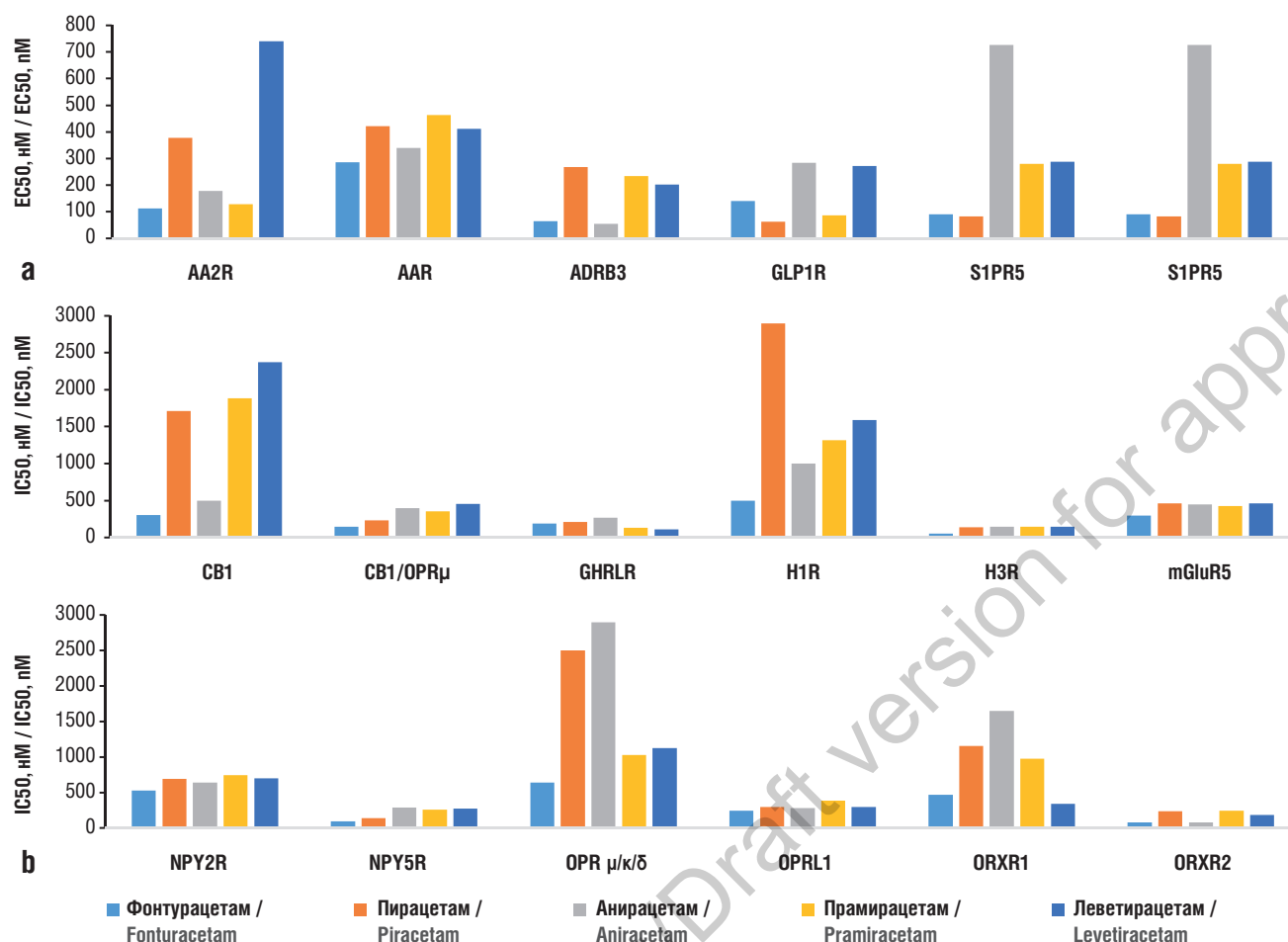
Figure 3. Metric diagram of similarity of proteomic effect profiles of the studied compounds

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

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

| Молекула / Molecule           | Фонтурасацетам / Fonturacetam | Пирасацетам / Piracetam | Анирасцетам / Aniracetam | Прамирасцетам / Pramiracetam | Леветирасцетам / Leviracetam |
|-------------------------------|-------------------------------|-------------------------|--------------------------|------------------------------|------------------------------|
| Фонтурасацетам / Fonturacetam | 100                           | 97                      | 80                       | 90                           | 36                           |
| Пирасацетам / Piracetam       | 97                            | 100                     | 88                       | 95                           | 36                           |
| Анирасцетам / Aniracetam      | 80                            | 88                      | 100                      | 94                           | 33                           |
| Прамирасцетам / Pramiracetam  | 90                            | 95                      | 94                       | 100                          | 35                           |
| Леветирасцетам / Leviracetam  | 36                            | 36                      | 33                       | 35                           | 100                          |

<sup>1</sup> Слово «орексин» происходит от греческого ορεξίς, для которого допустим перевод «аппетит».



**Рисунок 4.** Основные результаты дифференциального хемореактивного анализа фонтурцетама и молекул сравнения:

**а** – константы активации (англ. half-maximal effective concentration, EC50) целевых белков протеома; **б** – константы ингибирования (англ. half-maximal inhibitory concentration, IC50) белков.

AA2R (англ. adenosine A2A receptor) – аденозиновый рецептор A2A; AAR (англ. A adenosine receptor) – аденозиновый рецептор любого типа; ADRB3 (англ. adrenergic receptor beta-3) – адренергический рецептор бета-3; GLP1R (англ. glucagon-like peptide 1 receptor) – рецептор глюкагоноподобного пептида 1; S1PR5 (англ. sphingosine-1-phosphate receptor 5) – сфингозин-1-фосфатный рецептор 5; CB1 (англ. cannabinoid receptor 1) – каннабиноидный рецептор 1; OPRμ (англ. opioid peptide receptor mu-type) – опиоидный рецептор мю-типа; GHRLR (англ. ghrelin receptor) – рецептор грелина; H1R (англ. histamine H1 receptor) – гистаминовый рецептор H1; H3R (англ. histamine H3 receptor) – гистаминовый рецептор H3; mGluR5 (англ. metabotropic glutamate receptor 5) – метаботропный глутаматный рецептор 5; NPY2R (англ. neuropeptide Y receptor Y2) – рецептор-2 нейропептида Y; NPY5R (англ. neuropeptide Y receptor Y5) – рецептор-5 нейропептида Y; OPR μ/κ/δ (англ. opioid peptide receptor mu/kappa/delta types) – опиоидные рецепторы мю-, каппа-, дельта-типов; OPRL1 (англ. opioid related nociceptin receptor 1) – рецептор ноцицептина; ORXR1 (англ. orexin-1 receptor) – рецептор орексина 1-го типа; ORXR2 (англ. orexin-2 receptor) – рецептор орексина 2-го типа

**Figure 4.** Main results of differential chemoreactome analysis of fonturacetam and reference molecules:

**a** – half-maximal effective concentration (EC50); **b** – half-maximal inhibitory concentration (IC50).

AA2R – adenosine A2A receptor; AAR – A adenosine receptor; ADRB3 – adrenergic receptor beta-3; GLP1R – glucagon-like peptide-1 receptor; S1PR5 – sphingosine-1-phosphate receptor 5; CB1 – cannabinoid receptor 1; OPRμ – opioid peptide receptor mu-type; GHRLR – ghrelin receptor; H1R – histamine H1 receptor; H3R – histamine H3 receptor; mGluR5 – metabotropic glutamate receptor 5; NPY2R – neuropeptide Y receptor Y2; NPY5R – neuropeptide Y receptor Y5; OPR μ/κ/δ – opioid peptide receptor mu/kappa/delta types; OPRL1 – opioid related nociceptin receptor 1; ORXR1 – orexin-1 receptor; ORXR2 – orexin-2 receptor

ORXR1, ORXR2, влияя на цикл «сон – бодрствование», аппетит и базальный уровень метаболизма. По данным хемореактивного анализа, фонтурцетам (IC50 469 нМ) и леветирацетам (IC50 340 нМ) ингибируют ORXR1 (остальные молекулы: 972–1646 нМ). Фонтурцетам (IC50 79 нМ) и прамирацетам (IC50 80 нМ) могут ингибировать рецептор ORXR2 (остальные молекулы: 185–243 нМ). Ингибирование ORXR1 в миндалевидном теле снижало потребление пищи у крыс с моделью ожирения [22] – таким образом, ингибирование ORXR1/2 фонтурцетамом может снижать избыточное потребление пищи.

#### Ингибирование опиоидных рецепторов

Опиоидная система участвует в гедонистической регуляции потребления пищи. Антагонисты опиатов можно использовать

при лечении компульсивного переедания [23]. Хемореактивный анализ указал на умеренные антиопиоидные эффекты фонтурцетама по отношению к опиоидным рецепторам μ-, κ-, δ-типов (IC50 642 нМ; остальные молекулы: 1030–9438 нМ). Блокада κ-опиоидных рецепторов уменьшает ожирение, вызванное дефицитом эстрогена. Метаанализ доклинических исследований подтвердил анорексигенные эффекты опиоидных антагонистов [24].

#### Ингибирование каннабиноидных рецепторов

Каннабиноидный рецептор 1 (англ. cannabinoid receptor 1, CB1), который также является μ-опиоидным рецептором, активируется каннабиноидами и эндогенными опиоидами (β-эндорфин, эндаморфин). CB1 влияет на прием пищи, моторику желудочно-кишечного тракта, стимулирует высвобождение орексигенного β-эндорфина

[25]. По результатам хемореактомного анализа, фонтурацетам может ингибировать CB1 (IC50 146 нМ; остальные молекулы: 233–458 нМ). Блокада CB1 снижала массу тела, массу внутрибрюшинной жировой ткани, уровень триглицеридов и инсулина в крови на модели гипометаболического и гипоталамического ожирения у крыс [25], а также тормозила провоспалительные реакции макрофагов, активацию инфламмосомы NLRP3 и секрецию интерлейкина 1 $\beta$  [26].

#### Активация рецептора глюкагоноподобного пептида 1

Коагонист рецептора глюкагона GLP1 влияет на потерю веса у взрослых с избыточной массой тела [27]. Метаанализ 15 исследований подтвердил, что агонисты рецептора GLP1 снижают массу тела и нормализуют кардиометаболические параметры у лиц с ожирением (снижение артериального давления, уровня триглицеридов, липопротеинов очень низкой плотности, липопротеинов низкой плотности, повышение уровней липопротеинов высокой плотности) [28]. Хемореактомный анализ показал, что рецептор GLP1 может активироваться исследованными молекулами: значения константы EC50 лежали в диапазоне 62–283 нМ, для фонтурацетама – в середине этого диапазона (139 нМ).

#### Активация $\gamma$ -рецептора пролифераторов пероксисом

Гамма-рецептор пролифераторов пероксисом гамма (англ. peroxisome proliferator-activated receptor gamma, PPAR- $\gamma$ ) регулирует выработку грелина, аппетит и потребление пищи. Повышенная экспрессия/активность PPAR- $\gamma$  снижает потребление пищи на жирной диете [29]. По данным хемореактомного анализа, фонтурацетам активирует PPAR- $\gamma$  (EC50 584 нМ; леветирацетам: 296 нМ; остальные молекулы: 1777–2992 нМ). Несмотря на достаточно слабый эффект (значения констант в диапазоне сотен наномоль на литр), активация PPAR- $\gamma$  будет приводить к усилению антигрелиновых эффектов фонтурацетама, способствуя дальнейшему снижению аппетита.

#### Активация адренорецепторов $\beta$ 3

Активация  $\beta$ -адренергических рецепторов предотвращает ожирение и дисфункцию жировой ткани, способствует потере избыточной жировой ткани [30]. Хемореактомные оценки позволяют предполагать, что фонтурацетам (EC50 64 нМ) и анирацетам (EC50 54 нМ) – агонисты  $\beta$ 3-адренергических рецепторов (значения EC50 остальных молекул лежали в диапазоне 202–267 нМ). При этом фонтурацетам может также являться достаточно селективным агонистом  $\beta$ 3-рецепторов: значения EC50 для остальных типов адренорецепторов ( $\alpha$ 1/2,  $\beta$ 2) превышали 600 нМ. Селективные агонисты  $\beta$ 3-адренергических рецепторов исследуются как потенциальные препараты для лечения ожирения. Например, зеаксантин уменьшает ожирение, активируя  $\beta$ 3-адренергический рецептор и стимулируя термогенез жира у мышей [31].

#### Ингибирование глутаматных рецепторов

Концентрации глутамата в крови положительно коррелируют с показателями центрального накопления жира (окружность талии, площадь висцеральной жировой ткани и др.), распространенностью сахарного диабета 2-го типа, сердечно-сосудистых заболеваний и неалкогольной жировой болезни печени [32]. Хемореактомный анализ продемонстрировал, что фонтурацетам может ингибировать метаботропный глутаматный рецептор 5 (англ. metabotropic glutamate receptor 5, 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 (метаботропных или

ионотропных) превышали 2000 нМ. Аллостерические модуляторы метаботропных глутамат-рецепторов mGluR1 и mGluR5 являются перспективными молекулами – кандидатами для лечения ожирения и расстройств, связанных с переизбытком [33]. Ингибирование глутаматных рецепторов может также являться механизмом реализации антиастенических эффектов фонтурацетама [3].

#### Ингибирование ноцицептинового рецептора

Эндогенный нейропептид ноцицептин, взаимодействуя с одноименным (ноцицептиновым) опиоидным рецептором, модулирует восприятие боли и двигательную активность, стимулирует стресс, тревогу и ожирение. По результатам хемореактомного анализа, фонтурацетам, пирацетам, прамирацетам могут ингибировать рецептор ноцицептина (IC50 15–22 нМ) в большей степени, чем анирацетам (IC50 64 нМ) или леветирацетам (IC50 76 нМ). Антагонизм ноцицептиновых рецепторов противодействует формированию ожирения и депрессивных состояний [34].

#### Модуляция активности гистаминовых рецепторов

Гистаминергическая система играет ключевую роль в энергетическом гомеостазе: посредством активации H1-рецептора она увеличивает высвобождение в гипоталамусе гистамина, что снижает потребление пищи и массу тела. Хемореактомный анализ показал возможность того, что фонтурацетам – ингибитор гистаминового рецептора H3R (IC50 55 нМ; остальные молекулы: 142–150 нМ). Соединения, которые усиливают высвобождение гистамина (такие как селективные антагонисты H3R), исследуются как средства для лечения ожирения [35].

#### Активация аденозиновых рецепторов

Рецепторы аденозина экспрессируются в скелетных мышцах и жировой ткани. Передача сигналов по каскадам аденозиновых рецепторов тормозит возрастную саркопению и противодействует ожирению. По данным хемореактомного анализа, фонтурацетам может активировать аденозиновые рецепторы типа A2A более эффективно (EC50 111 нМ), чем все остальные молекулы (EC50 137–740 нМ). Лиганды – активаторы рецепторов A2A продемонстрировали эффекты против ожирения в исследованиях на мышах, находящихся на диете с высоким содержанием жиров [36].

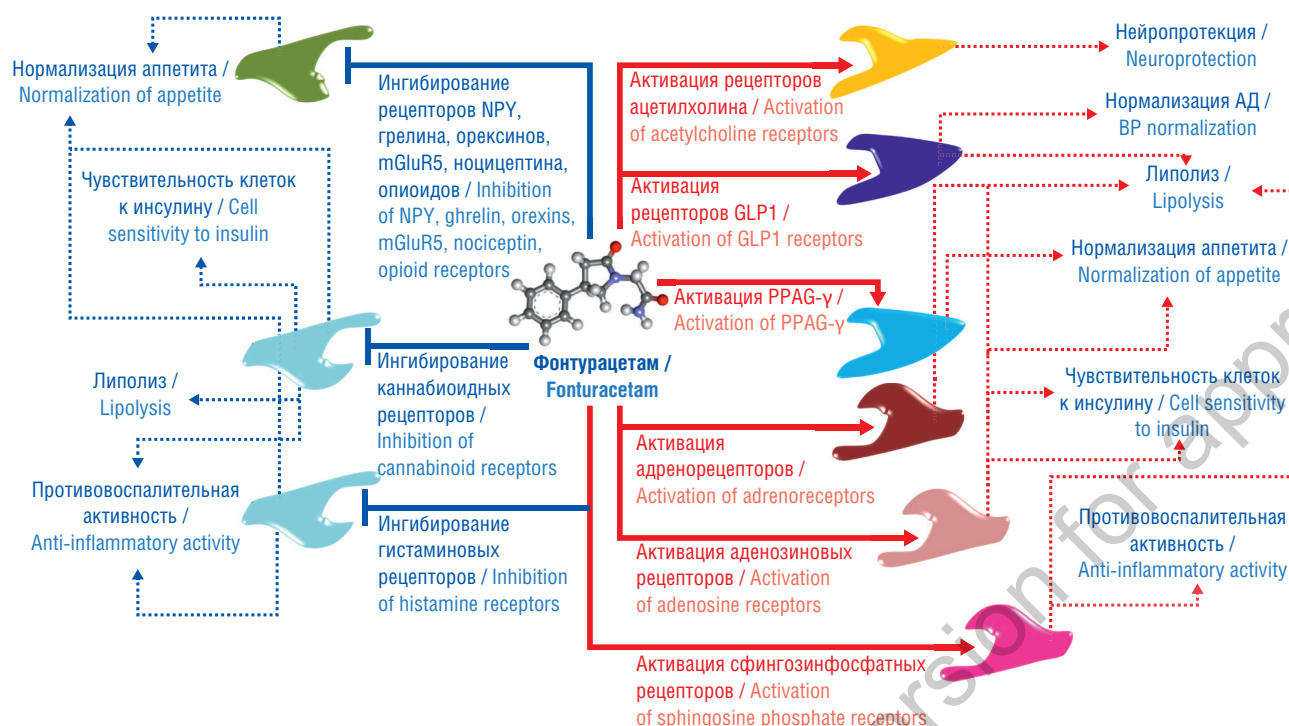
#### Активация сфингозинфосфатных рецепторов

Сфингозин-1-фосфат – биоактивный лизофосфолипид, регулирующий метаболизм липидов. В результате хемореактомного анализа выявлено, что рецептор сфингозин-1-фосфата может активироваться фонтурацетамом и пирацетамом (EC50 83–92 нМ; остальные молекулы: 280–726 нМ). В эксперименте аналог сфингозин-1-фосфата FTY720 подавлял ожирение, вызванное насыщенными жирными кислотами [37].

#### Молекулярные механизмы воздействия фонтурацетама на снижение массы тела / Molecular mechanisms of fonturacetam effect on body weight loss

Дифференциальный хемореактомный анализ фонтурацетама, пирацетама, анирацетама, прамирацетама и леветирацетама позволил установить молекулярные механизмы воздействия фонтурацетама (Актитропил) на снижение массы тела (рис. 5):

- активация рецепторов адреналина  $\beta$ 3, аденозина A2A, GLP1, сфингозин-1-фосфата, PPAR- $\gamma$ ;
- ингибирование рецепторов CB1, опиоидов  $\mu$ -,  $\kappa$ -,  $\delta$ -типов, гистамина H3, глутамата mGluR5, ноцицептина, орексина OPRX 1/2, грелина GHSR, а также NPY.



**Рисунок 5.** Молекулярные механизмы воздействия фонтурацетама на ожирение и метаболический синдром

NPY (англ. neuropeptide Y) – нейрпептид Y; mGluR5 (англ. metabotropic glutamate receptor 5, mGluR5) – метаботропный глутаматный рецептор 5; GLP1 (англ. glucagon-like peptide 1) – глюкагоноподобный пептид 1; PPAR-γ (англ. peroxisome proliferator-activated receptor gamma) – гамма-рецептор пролифераторов пероксисом гамма; АД – артериальное давление

**Figure 5.** Molecular mechanisms of fonturacetam effect on obesity and metabolic syndrome

NPY – neuropeptide Y; mGluR5 – metabotropic glutamate receptor 5, mGluR5; GLP1 – glucagon-like peptide 1; PPAR-γ – peroxisome proliferator-activated receptor gamma; BP – blood pressure

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ / CONCLUSION

Метаболический синдром и ожирение сопровождают процесс старения, усугубляя тяжесть цереброваскулярной и сердечно-сосудистой патологии, заболеваний печени и др. Хемореактомное

исследование фонтурацетама (Актитропил) указало на возможные механизмы влияния данного ноотропного препарата на обмен жиров и углеводов, тем самым объясняя эффективность терапии ожирения и метаболического синдрома в соответствии с показаниями, приведенными в инструкции по медицинскому применению препарата.

## ЛИТЕРАТУРА:

- Бадалян О.Л., Савенков А.А., Авакян Г.Н., Юцкова Е.В. Возможности применения ноотропных препаратов в комплексном лечении эпилепсии. *Эпилепсия и пароксизмальные состояния*. 2013; 5 (2): 24–30.
- Ковалев Г.И., Ахипкина В.И., Абаимов Д.А., Фирстова Ю.Ю. Фенотропил как рецепторный модулятор синаптической нейротрансмиссии. *Нервные болезни*. 2007; 4: 22–26.
- Громова О.А., Торшин И.Ю., Лазебник Л.Б. Фонтурацетам: молекулярные механизмы эффектов действия при ожирении. *Медицинский совет*. 2024; 6: 124–31. <https://doi.org/10.21518/ms2024-204>.
- Zvejniece 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. <https://doi.org/10.1016/j.pbb.2017.07.009>.
- Громова О.А., Торшин И.Ю. Микронутриенты и репродуктивное здоровье. Руководство. 2-е изд. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2022: 832 с.
- 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): e695–705. <https://doi.org/10.1212/WNL.00000000000012415>.
- Atti A.R., 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. <https://doi.org/10.1016/j.jagp.2019.01.214>.
- Choe S.S., Huh J.Y., Hwang I.J., et al. Adipose tissue remodeling: its

- role in energy metabolism and metabolic disorders. *Front Endocrinol*. 2016; 7: 30. <https://doi.org/10.3389/fendo.2016.00030>.
- Beeler J.A., Faust R.P., Turkson S., Ye H. Low dopamine D2 receptor increases vulnerability to obesity via reduced physical activity, not increased appetitive motivation. *Biol Psychiatry*. 2016; 79 (11): 887–97. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2015.07.009>.
- Labouesse M.A., Sartori A.M., 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. <https://doi.org/10.1073/pnas.1800171115>.
- Tabatabaei Dakhili S.A., Greenwell A.A., 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. <https://doi.org/10.2337/db22-0221>.
- Torshin I.Yu. Sensing the change: from molecular genetics to personalized medicine (Bioinformatics in the Post-genomic Era). 1<sup>st</sup> ed. Nova Science Pub Inc; 2012: 366 pp.
- Торшин И.Ю., Громова О.А., Федотова Л.Э. и др. Хемореактомный анализ молекул цитруллина и малата. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2017; 9 (2): 30–5. <http://doi.org/10.14412/2074-2711-2017-2-30-35>.
- Torshin I.Yu. Physiology and medicine (Bioinformatics in the Post-genomic Era). Nova Science Pub Inc; 2007: 302 pp.

15. Рудаков К.В., Торшин И.Ю. Об отборе информативных значений признаков на базе критериев разрешимости в задаче распознавания вторичной структуры белка. *Доклады Академии наук*. 2011; 441 (1): 24–8.
16. Torshin I.Y. On solvability, regularity, and locality of the problem of genome annotation. *Pattern Recognit Image Anal*. 2010; 20 (3): 386–95. <https://doi.org/10.1134/S1054661810030156>.
17. Bolton E., Wang Y., Thiessen P.A., Bryant S.H. PubChem: Integrated platform of small molecules and biological activities. Chapter 12. *Ann Rep Comput Chem*. 2008; 4: 217–41. [https://doi.org/10.1016/S1574-1400\(08\)00012-1](https://doi.org/10.1016/S1574-1400(08)00012-1).
18. Marcos P., Covañas R. Regulation of homeostasis by neuropeptide Y: food intake. *Curr Med Chem*. 2022; 29 (23): 4026–49. <https://doi.org/10.2174/0929867328666211213114711>.
19. Ailanen L., Vähätalo L.H., Salomäki-Myftari H., et al. Peripherally administered Y(2)-receptor antagonist BII0246 prevents diet-induced obesity in mice with excess neuropeptide Y, but enhances obesity in control mice. *Front Pharmacol*. 2018; 9: 319. <https://doi.org/10.3389/fphar.2018.00319>.
20. Wald H.S., Ghidewon M.Y., Hayes M.R., Grill H.J. 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. <https://doi.org/10.1152/ajpregu.00232.2022>.
21. Guillory B., Chen J.A., Patel S., et al. Deletion of ghrelin prevents aging-associated obesity and muscle dysfunction without affecting longevity. *Aging Cell*. 2017; 16 (4): 859–69. <https://doi.org/10.1111/accel.12618>.
22. 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  $\mu$ -opioid antagonist. *Biochem Biophys Res Commun*. 2018; 503 (4): 3186–91. <https://doi.org/10.1016/j.bbrc.2018.08.120>.
23. 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. <https://doi.org/10.3389/fphys.2022.800218>.
24. Sandoval-Caballero C., Duarte 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. <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2023.105288>.
25. Chen W., Chen Z., Xue N., et al. Effects of CB1 receptor blockade on glutamate induced hypometabolic and hypothalamic obesity in rats. *Naunyn Schmiedeberg's Arch Pharmacol*. 2013; 386 (8): 721–32. <https://doi.org/10.1007/s00210-013-0875-y>.
26. 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. <https://doi.org/10.1038/nm.3265>.
27. Friedrichsen M.H., Endahl L., Kreiner F.F., 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. <https://doi.org/10.1016/j.molmet.2023.101801>.
28. Haq Ansari H.U.H., Qazi S.U., 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. <https://doi.org/10.1016/j.eprac.2023.11.007>.
29. 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. <https://doi.org/10.1016/j.npep.2018.04.002>.
30. Hong J., Shi Y., Chen J., et al. Konjac glucomannan attenuate high-fat diet-fed obesity through enhancing  $\beta$ -adrenergic-mediated thermogenesis in inguinal white adipose tissue in mice. *Glycoconj J*. 2023; 40 (5): 575–86. <https://doi.org/10.1007/s10719-023-10131-w>.
31. Xie J., Liu M., Liu H., et al. Zeaxanthin ameliorates obesity by activating the  $\beta$ 3-adrenergic receptor to stimulate inguinal fat thermogenesis and modulating the gut microbiota. *Food Funct*. 2021; 12 (24): 12734–50. <https://doi.org/10.1039/d1fo02863d>.
32. 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. <https://doi.org/10.1097/MCO.0000000000000991>.
33. Yohn S.E., Galbraith J., Calipari E.S., Conn P.J. 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. <https://doi.org/10.1021/acschemneuro.8b00601>.
34. Witkin J.M., Statnick M.A., Rorick-Kehn L.M., et al. The biology of nociceptin/orphanin FQ (N/OFQ) related to obesity, stress, anxiety, mood, and drug dependence. *Pharmacol Ther*. 2014; 141 (3): 283–99. <https://doi.org/10.1016/j.pharmthera.2013.10.011>.
35. Mika K., Szafarz M., Zadrożna M., et al. KSK-74: dual histamine H(3) and sigma-2 receptor ligand with anti-obesity potential. *Int J Mol Sci*. 2022; 23 (13): 7011. <https://doi.org/10.3390/ijms23137011>.
36. Kim K., Im H., Son Y., et al. Anti-obesity effects of the dual-active adenosine A(2A)/A(3) receptor-ligand LJ-4378. *Int J Obes*. 2022; 46 (12): 2128–36. <https://doi.org/10.1038/s41366-022-01224-x>.
37. Rivas D.A., Rice N.P., 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. <https://doi.org/10.1152/ajpcell.00455.2018>.

## REFERENCES:

1. Badalyan O.L., Savenkov A.A., Avakyan G.N., Yutskova E.V. Possibilities of application of nootropic drugs in treatment of epilepsy (literature review). *Epilepsia i paroksizmal'nye sostoania / Epilepsy and Paroxysmal Conditions*. 2013; 5 (2): 24–30 (in Russ.).
2. Kovalev G.I., Akhupkina V.I., Abaimov D.A., Firstova Yu.Yu. Phenotropil as a receptor modulator of synaptic neurotransmission. *Nervnye Bolezni / Nervous diseases*. 2007; 4: 22–26 (in Russ.).
3. Gromova O.A., Torshin I.Yu., Lazebnik L.B. Phenylpiracetam: molecular mechanisms of effects in obesity. *Meditsinskiy Sovet / Medical Council*. 2024; 6: 124–31 (in Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2024-204>.
4. Zvejniece 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. <https://doi.org/10.1016/j.pbb.2017.07.009>.
5. Gromova O.A., Torshin I.Yu. Micronutrients and reproductive health. Guide. 2<sup>nd</sup> ed. M.: GEOTAR-Media; 2022: 832 pp. (in Russ.).
6. 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): e695–705. <https://doi.org/10.1212/WNL.00000000000012415>.
7. Atti A.R., 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. <https://doi.org/10.1016/j.jagp.2019.01.214>.
8. Choe S.S., Huh J.Y., Hwang I.J., et al. Adipose tissue remodeling: its role in energy metabolism and metabolic disorders. *Front Endocrinol*. 2016; 7: 30. <https://doi.org/10.3389/fendo.2016.00030>.
9. Beeler J.A., Faust R.P., Turkson S., Ye H. Low dopamine D2 receptor increases vulnerability to obesity via reduced physical activity, not increased appetitive motivation. *Biol Psychiatry*. 2016; 79 (11): 887–97. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2015.07.009>.
10. Labouesse M.A., Sartori A.M., 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. <https://doi.org/10.1073/pnas.1800171115>.
11. Tabatabaei Dakhili S.A., Greenwell A.A., Yang K., et al. The anti-

psychotic dopamine 2 receptor antagonist diphenylbutylpiperidines improve glycemia in experimental obesity by inhibiting succinyl-CoA:3-ketoacid CoA transferase. *Diabetes*. 2023; 72 (1): 126–34. <https://doi.org/10.2337/db22-0221>.

12. Torshin I.Yu. Sensing the change: from molecular genetics to personalized medicine (Bioinformatics in the Post-genomic Era). 1<sup>st</sup> ed. Nova Science Pub Inc; 2012: 366 pp.

13. Torshin I.Yu., Gromova O.A., Fedotova L.E., et al. Chemoreactive analysis of citrulline malate molecules. *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika / Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2017; 9 (2): 30–5 (in Russ.). <http://doi.org/10.14412/2074-2711-2017-2-30-35>.

14. Torshin I.Yu. Physiology and medicine (Bioinformatics in the Post-genomic Era). Nova Science Pub Inc; 2007: 302 pp.

15. Rudakov K.V., Torshin I.Yu. Selection of informative feature values on the basis of solvability criteria in the problem of protein secondary structure recognition. *Doklady Akademii nauk*. 2011; 441 (1): 24–8 (in Russ.).

16. Torshin I.Y. On solvability, regularity, and locality of the problem of genome annotation. *Pattern Recognit Image Anal*. 2010; 20 (3): 386–95. <https://doi.org/10.1134/S1054661810030156>.

17. Bolton E., Wang Y., Thiessen P.A., Bryant S.H. PubChem: Integrated platform of small molecules and biological activities. Chapter 12. *Ann Rep Comput Chem*. 2008; 4: 217–41. [https://doi.org/10.1016/S1574-1400\(08\)00012-1](https://doi.org/10.1016/S1574-1400(08)00012-1).

18. Marcos P., Coveñas R. Regulation of homeostasis by neuropeptide Y: food intake. *Curr Med Chem*. 2022; 29 (23): 4026–49. <https://doi.org/10.2174/0929867328666211213114711>.

19. Ailanen L., Vähätalo L.H., Salomäki-Mytari H., et al. Peripherally administered Y(2)-receptor antagonist BII0246 prevents diet-induced obesity in mice with excess neuropeptide Y, but enhances obesity in control mice. *Front Pharmacol*. 2018; 9: 319. <https://doi.org/10.3389/fphar.2018.00319>.

20. Wald H.S., Ghidewon M.Y., Hayes M.R., Grill H.J. 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. <https://doi.org/10.1152/ajpregu.00232.2022>.

21. Guillery B., Chen J.A., Patel S., et al. Deletion of ghrelin prevents aging-associated obesity and muscle dysfunction without affecting longevity. *Aging Cell*. 2017; 16 (4): 859–69. <https://doi.org/10.1111/ace.12618>.

22. 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  $\mu$ -opioid antagonist. *Biochem Biophys Res Commun*. 2018; 503 (4): 3186–91. <https://doi.org/10.1016/j.bbrc.2018.08.120>.

23. Díaz-Rúa A., Chivite M., Comesana 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. <https://doi.org/10.3389/fphys.2022.800218>.

24. 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. <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2023.105288>.

25. Chen W., Chen Z., Xue N., et al. Effects of CB1 receptor blockade on glutamate induced hypometabolic and hypothalamic obesity in rats. *Naunyn Schmiedeberg Arch Pharmacol*. 2013; 386 (8): 721–32. <https://doi.org/10.1007/s00210-013-0875-y>.

26. 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. <https://doi.org/10.1038/nm.3265>.

27. Friedrichsen M.H., Endahl L., Kreiner F.F., 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. <https://doi.org/10.1016/j.molmet.2023.101801>.

28. Haq Ansari H.U.H., Qazi S.U., 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. <https://doi.org/10.1016/j.eprac.2023.11.007>.

29. 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. <https://doi.org/10.1016/j.npep.2018.04.002>.

30. Hong J., Shi Y., Chen J., et al. Konjac glucomannan attenuate high-fat diet-fed obesity through enhancing  $\beta$ -adrenergic-mediated thermogenesis in inguinal white adipose tissue in mice. *Glycoconj J*. 2023; 40 (5): 575–86. <https://doi.org/10.1007/s10719-023-10131-w>.

31. Xie J., Liu M., Liu H., et al. Zeaxanthin ameliorates obesity by activating the  $\beta$ 3-adrenergic receptor to stimulate inguinal fat thermogenesis and modulating the gut microbiota. *Food Funct*. 2021; 12 (24): 12734–50. <https://doi.org/10.1039/d1fo02863d>.

32. 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. <https://doi.org/10.1097/MCO.0000000000000991>.

33. Yohn S.E., Galbraith J., Calipari E.S., Conn P.J. 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. <https://doi.org/10.1021/acscchemneuro.8b00601>.

34. Witkin J.M., Statnick M.A., Rorick-Kehn L.M., et al. The biology of nociceptin/orphanin FQ (N/OFQ) related to obesity, stress, anxiety, mood, and drug dependence. *Pharmacol Ther*. 2014; 141 (3): 283–99. <https://doi.org/10.1016/j.pharmthera.2013.10.011>.

35. Mika K., Szafarz M., Zadrożna M., et al. KSK-74: dual histamine H(3) and sigma-2 receptor ligand with anti-obesity potential. *Int J Mol Sci*. 2022; 23 (13): 7011. <https://doi.org/10.3390/ijms23137011>.

36. Kim K., Im H., Son Y., et al. Anti-obesity effects of the dual-active adenosine A(2A)/A(3) receptor-ligand LJ-4378. *Int J Obes*. 2022; 46 (12): 2128–36. <https://doi.org/10.1038/s41366-022-01224-x>.

37. Rivas D.A., Rice N.P., 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. <https://doi.org/10.1152/ajpcell.00455.2018>.

#### Сведения об авторах

Громова Ольга Алексеевна – д.м.н., профессор, ведущий научный сотрудник ФИЦ «Информатика и управление» РАН (Москва, Россия). ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-7663-710X>; WoS ResearcherID: J-4946-2017; Scopus Author ID: 7003589812; РИНЦ SPIN-код: 6317-9833. E-mail: [unesco.gromova@gmail.com](mailto:unesco.gromova@gmail.com).

Торшин Иван Юрьевич – к.ф.-м.н., к.х.н., ведущий научный сотрудник ФИЦ «Информатика и управление» РАН (Москва, Россия). ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-2659-7998>; WoS ResearcherID: C-7683-2018; Scopus Author ID: 7003300274; РИНЦ SPIN-код: 1375-1114.

#### About the authors

Olga A. Gromova – Dr. Med. Sc., Professor, Leading Researcher, Federal Research Center “Computer Science and Control”, RAS (Moscow, Russia). ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-7663-710X>; WoS ResearcherID: J-4946-2017; Scopus Author ID: 7003589812; RSCI SPIN-code: 6317-9833. E-mail: [unesco.gromova@gmail.com](mailto:unesco.gromova@gmail.com).

Ivan Yu. Torshin – PhD (Phys. Math.), PhD (Chem.), Senior Researcher, Federal Research Center “Computer Science and Control”, RAS (Moscow, Russia). ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-2659-7998>; WoS ResearcherID: C-7683-2018; Scopus Author ID: 7003300274; RSCI SPIN-code: 1375-1114.