

Хемореактомный анализ синергизма пропифеназона, кофеина и парацетамола (Новалгин®) в купировании дисменореи

О.А.Громова, И.Ю.Торшин

Федеральный исследовательский центр «Информатика и управление» Российской академии наук, Москва, Российская Федерация

Актуальной проблемой в снижении болевого синдрома при дисменореях является слабый и кратковременный противоболевой эффект, а также резистентность к лечению ибупрофеном. Поэтому применение других обезболивающих средств с синергидным эффектом воздействия на основе кофеина, парацетамола, пропифеназона (препарат Новалгин®) позволяет одновременно воздействовать на боль, спазм, отечность и воспаление – симптомы, характерные для дисменореи. В работе представлены результаты хемореактомного анализа механизмов действия и клинических исследований указанных молекул в сравнении с ибупрофеном. Наибольшим общим сходством протеомных профилей отличались парацетамол и ибупрофен, а протеомные профили кофеина и пропифеназона существенно отличались друг от друга и от профиля парацетамола. Пропифеназон, кофеин, парацетамол могут активировать рецепторы простагландинов, серотонина, каннабиноидов, опиоидов в большей степени, чем ибупрофен. Различия между свойствами кофеина, парацетамола, пропифеназона в ингибировании таргетных белков-регуляторов боли и воспаления простагландинов, лейкотриенов и хемокинов обеспечивают суммацию и потенцирование противоболевого и противовоспалительного эффектов комбинации. Хемореактомное исследование результатов экспериментальных исследований изученных молекул у мышей подтверждает результаты, полученные при хемореактомном анализе протеома (значительное улучшение противоболевых показателей в классических фармакологических моделях боли). При этом Новалгин® проявляет большее витаминно- и минералосберегающее действие, чем ибупрофен, оказывая при этом меньшее негативное действие на ооциты и морфогенез плода. В целом хемореактомный анализ указывает на более высокую эффективность и безопасность комбинации пропифеназона, парацетамола, кофеина для лечения боли при дисменореях.

Ключевые слова: дисменорея, фармакотерапия, машинное обучение, фармакоинформатика, пропифеназон, парацетамол, кофеин (Новалгин®), ибупрофен

Для цитирования: Громова О.А., Торшин И.Ю. Хемореактомный анализ синергизма пропифеназона, кофеина и парацетамола в купировании дисменореи. Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. 2024; 23(4): 81–95. DOI: 10.20953/1726-1678-2024-4-81-95

Chemoreactome analysis of the synergism of propyphenazone, caffeine and paracetamol (Novalgin®) in the management of dysmenorrhea

O.A.Gromova, I.Yu.Torshin

Federal Research Center "Computer Science and Control", Russian Academy of Sciences, Moscow, Russian Federation

A current problem in reducing pain in dysmenorrhea is a weak and short-term analgesic effect and resistance to treatment with ibuprofen. Therefore, the use of other painkillers with a synergistic effect based on caffeine, paracetamol and propyphenazone as part of the medication Novalgin® allows simultaneous action against pain, spasm, swelling and inflammation – symptoms characteristic of dysmenorrhea. This paper presents the results of chemoreactome analysis of the mechanisms of action and clinical studies of the above molecules in comparison with ibuprofen. Paracetamol and ibuprofen had the greatest general similarity in proteomic profiles, while the proteomic profiles of caffeine and propyphenazone differed significantly from each other and from that of paracetamol. Propyphenazone, caffeine and paracetamol can activate the receptors of prostaglandins, serotonin, cannabinoids and opioids to a greater extent than ibuprofen. Differences between the properties of caffeine, paracetamol and propyphenazone in inhibiting target regulatory proteins of pain and inflammation prostaglandins, leukotrienes and chemokines provide summation and potentiation of the analgesic and anti-inflammatory effects of the combination. Chemoreactome study of the results of experimental studies of the investigated molecules in mice confirms the results obtained

Для корреспонденции:

Громова Ольга Алексеевна, доктор медицинских наук, профессор, ведущий научный сотрудник Федерального исследовательского центра «Информатика и управление» Российской академии наук

Адрес: 119333, Москва, ул. Вавилова, 42

Телефон: (499) 135-2489

ORCID: 0000-0002-7663-710X; Scopus Author ID: 7003589812;

Researcher ID: J-4946-2017; SPIN-код: 6317-9833

Статья поступила 09.08.2024, принята к печати 30.09.2024

For correspondence:

Olga A. Gromova, MD, PhD, DSc, Professor, Leading Researcher, Federal Research Centre "Computer Science and Control", Russian Academy of Sciences

Address: 42 Vavilov str., Moscow, 119333, Russian Federation

Phone: (499) 135-2489

ORCID: 0000-0002-7663-710X; Scopus Author ID: 7003589812;

Researcher ID: J-4946-2017; SPIN: 6317-9833

The article was received 09.08.2024, accepted for publication 30.09.2024

by chemoreactome analysis of the proteome (significant improvement in analgesic indicators in classical pharmacological models of pain). At the same time, Novalgin® exhibits a greater vitamin- and mineral-sparing effect than ibuprofen, exerting fewer negative effects on oocytes and fetal morphogenesis compared to ibuprofen. In general, chemoreactome analysis indicates higher efficacy and safety of the combination of propyphenazone, paracetamol and caffeine for the treatment of pain in dysmenorrhea.

Key words: dysmenorrhea, pharmacotherapy, machine learning, pharmacoinformatics, propyphenazone, paracetamol, caffeine (Novalgin®) and ibuprofen

For citation: Gromova O.A., Torshin I.Yu. Chemoreactome analysis of the synergism of propyphenazone, caffeine and paracetamol (Novalgin®) in the management of dysmenorrhea. *Vopr. ginekol. akus. perinatol. (Gynecology, Obstetrics and Perinatology)*. 2024; 23(4): 81–95. (In Russian). DOI: 10.20953/1726-1678-2024-4-81-95

Дисменорея (греч. Δυσμηνόρροια – затрудненное менструальное истечение), согласно определению Всемирной организации здравоохранения (МКБ-11), «...характеризуется циклической тазовой болью, предшествующей или сопровождающей менструацию, которая мешает повседневной деятельности, ... острая, пульсирующая, жгучая или стреляющая боль, которая может распространяться на бедра и поясницу» [1]. Дисменорея может быть идиопатической (первичной) или обусловленной эндометриозом, аденомиозом, кистами яичников (вторичной) [2, 3]. Дисменорея не только существенно ухудшает самочувствие женщин, но нарушает репродуктивную функцию [4].

Распространенность первичной дисменореи ассоциирована с нарушениями режима дня и стрессами. Мета-анализ 96 исследований ($n = 78\ 068$, студентки, средний возраст 19 лет) выявил постоянный рост распространенности первичной дисменореи: с 1991 по 2010 г. она возросла на 68%, с 2010 по 2021 г. – на 71%. Факторы риска первичной дисменореи включают дефицит массы тела, пропуск завтрака, плохое качество сна, учеба допоздна, отсутствие физических упражнений, неадекватная одежда (приводящая к переохлаждению), употребление холодной или острой пищи во время менструации, семейный анамнез, нерегулярный менструальный цикл, выраженный хронический стресс, негативные эмоции во время менструации [5].

Дисменорейная боль (острая пульсирующая боль, спастическая боль внизу живота, постоянная тупая боль в области матки и поясницы, боли в области матки с иррадиацией в нижние конечности, в прямую кишку, в мочевого пузырь) наиболее выражена в первый день менструации, интенсивность боли может удерживаться до 72 ч [1, 2]. Болевой синдром при первичной и вторичной дисменорее может дополняться головной болью, нарушениями сна, болезненностью молочных желез, раздражительностью [6].

В силу разносторонности клинической картины боли при дисменорее, в ряде случаев с иррадиацией в различные органы, следует выбирать безопасный обезболивающий препарат с минимумом побочных эффектов. Нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП) широко применяются для терапии болевых и воспалительных состояний. Снижая синтез провоспалительных простагландинов посредством ингибирования циклооксигеназы-2 (ЦОГ-2), НПВП представляют собой один из наиболее актуальных методов фармакотерапии первичной дисменореи при отсутствии противопоказаний к ним (доказательность IA) [7, 8].

При лечении дисменореи и предменструального синдрома посредством НПВП наблюдается резистентность пациенток к данной группе препаратов: в среднем у 30% девушек-подростков отмечается невосприимчивость к ингибиторам ЦОГ-2 в плане лечения боли [9, 10]. Например, в поперечном исследовании женщин с дисменореей ($n = 678$, возраст 14–42 года) доля пациенток, считающих лечение НПВП неэффективным, составила 29,3–35,6%. Соответствующий процент был еще выше для комбинированных пероральных контрацептивов (39,3%) и ацетаминофена (50%). Резистентность к лечению ибупрофеном и другими НПВП может быть обусловлена симптоматическим фенотипом, клиническими и поведенческими факторами пациенток. Женщины с более неблагоприятным фенотипом боли и с более высокой частотой хронических болевых состояний чаще воспринимают лечение ибупрофеном как неэффективное [11].

Поэтому для лечения болевого синдрома при дисменорее перспективно использование препаратов, воздействующих на разные механизмы патофизиологии боли (ноцицепции). Например, препарат Новалгин®, включающий пропифеназон (200 мг), парацетамол (200 мг) и кофеин (50 мг) в качестве действующих начал, может являться альтернативой повсеместно используемому ибупрофену. Пропифеназон и парацетамол – НПВП, анальгетики и антипиретики с противовоспалительной активностью. Кофеин, алкалоид пуринового ряда, стимулирует центральную нервную систему (ЦНС), усиливает сердечную деятельность, снимает спазм кровеносных сосудов матки, почек, сердца, в т.ч. головного мозга, что важно для устранения болей спастической этиологии. Известно, что дисменорея достаточно часто сопровождается головной болью. У женщин с мигренью дисменорея может провоцировать приступы мигрени [1].

В рамках парадигмы постгеномных исследований в фармакологии хемопротеомный и хемотранскриптомный методы изучения фундаментальных механизмов ноцицептивного действия молекул являются наиболее точными и информативными.

Этими методами исследования фармакологических свойств молекул проведены количественные оценки эффектов лекарств на протеом (совокупность белков организма) с целью поиска целевых белков, отвечающих за то или иное воздействие (боль, отек, спазм) [12]. Применение такие методов позволяет оценивать «спектры» фармакологического действия препаратов [13], анализируя различия в молекулярно-фармакологических механизмах действия препаратов [14–16].

В настоящей работе представлены результаты хемореактомного анализа пропифеназона, парацетамола, кофеина и ибупрофена. Получены оценки констант активации (EC50) и ингибирования (IC50) целевых белков для всех четырех молекул, молекулярных механизмов синергидного противоболевого действия пропифеназона, парацетамола, кофеина (в т.ч. при дисменорее). Проведены качественный (на основе полученной информации о целевых белках) и количественный (на основе полученных значений констант) анализ сопоставления механизмов ноцицепции трех синергидных компонентов Новалгина и ибупрофена. Фармакологические/биологические свойства молекул оценивались посредством конгломерата методов хемоинформационного анализа молекул, развиваемых в научной школе академиков РАН Ю.И.Журавлёва и К.В.Рудакова.

Материалы и методы

В рамках постгеномной парадигмы молекула любого лекарственного средства «мимикрирует» под определенные метаболиты и, связываясь с теми или иными белками протеома, производит соответствующие данному лекарству эффекты [17]. Анализ фармакологических «возможностей» компонентов Новалгина и ибупрофена был проведен на основе хемоинформационного подхода, т.е. сравнения химической структуры исследуемых молекул со структурами миллионов других молекул, молекулярно-фармакологические свойства которых известны. Процедура анализа основана на новейших технологиях машинного обучения, разрабатываемых в теории топологического и метрического анализа признаков описаний [18–20]. Хемоинформационный анализ позволяет найти молекулы, схожие с исследуемыми (рис. 1), и, соответственно, оценить физиологические, фармакологические и другие свойства исследуемых молекул на основе их структур.

Хемореактомный анализ механизмов центрального действия НПВП проводился в три этапа. На первом этапе формировалась выборка исходных данных. С этой целью по ключевым словам, описывающим действие на белки-рецепторы протеома человека, из базы данных PUBCHEM извлекались соответствующие биологические активности молекул (всего найдено 2631 активность для 27 319 молекул).

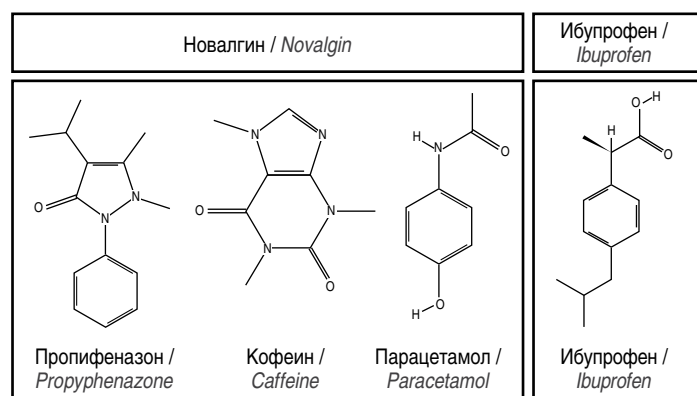


Рис. 1. Химические формулы исследованных молекул.

Fig. 1. Chemical formulas of the studied molecules.

На втором этапе анализа устанавливался список молекул с известными свойствами, наиболее близкими к каждой из исследуемых молекул (рис. 1). Это осуществлялось посредством вычисления «метрического химического расстояния» d_x между молекулами. Процедуры вычисления метрики d_x основаны на комбинаторной теории разрешимости в применении к хемографам (χ -графам) – математическим объектам, используемым для описания структур молекул [18, 19].

На третьем этапе для каждой молекулы из баз данных извлекались все имеющиеся данные экспериментального измерения различных биологических свойств этой молекулы и проводились оценки биологических активностей с вычислением соответствующих констант (констант связывания, констант ингибирования и др.). Настройка весов метрик d_x и прогнозирование центральных свойств исследуемых НПВП проводилось современными методами прогнозирования целевых числовых переменных [21].

Как и в работах [14, 15], для количественной оценки эффектов НПВП проводилось вычисление констант ингибирования (K_i , IC50) и активации (EC50) соответствующих рецепторов, а также оценка степени активации/ингибирования рецепторов (в процентах от эффектов соответствующих эндогенных лигандов). Для получения оценок значений констант, представленных в последующих таблицах, анализировались результаты от 5 до 116 независимых хемопропротеомных экспериментов (в среднем 11 экспериментов на один тип рецептора).

Результаты

Результаты хемопропротеомного профилирования четырех молекул со свойствами НПВП (пропифеназон, парацетамол, кофеин и ибупрофена) на протеоме человека позволили сформулировать механизмы противовоспалительного и противоболевого действия Новалгина при дисменорее: воздействие на обмен простагландинов, провоспалительных хемокинов, активность адренергических, серотониновых, дофаминовых, ангиотензиновых, опиоидных, каннабиноидных, глутаматных и других рецепторов. Различия между свойствами кофеина, парацетамола, пропифеназона в ингибировании целевых белков-регуляторов боли и воспаления простагландинов, лейкотриенов и хемокинов обеспечивают суммацию и потенцирование противоболевого и противовоспалительного эффектов комбинации.

Общий анализ профилей взаимодействия исследованных молекул с протеомом человека

В рамках хемопропротеомного профилирования изучаемых молекул был проведен анализ взаимодействий (прежде всего ингибирования) белков протеома человека. Достоверные отличия в эффектах исследованных молекул были найдены для 386 белков. Проценты белков протеома со схожим воздействием существенно отличались между молекулами (табл. 1).

При оценке белков протеома, на которые воздействует пропифеназол, с парацетамолом не совпали ни один белок (0% в табл. 1). В то же время для пропифеназона и кофеина было выявлено 45% совпадающих активностей.

Таблица 1. Проценты белков протеома человека (на выборке из 386 белков) со схожим воздействием соответствующей пары молекул. Общее количество всех белков принято за 100%.
 Table 1. Percentages of proteins in the human proteome (based on a sample of 386 proteins) with similar effects of the corresponding pair of molecules. The total number of all proteins is taken as 100%.

Молекулы / Molecules	Пропифеназон / Propyphenazone	Кофеин / Caffeine	Парацетамол / Paracetamol	Ибупрофен / Ibuprofen
Пропифеназон / Propyphenazone	100%	45%	0%	10%
Кофеин / Caffeine	45%	100%	5%	12%
Парацетамол / Paracetamol	0%	5%	100%	88%
Ибупрофен / Ibuprofen	10%	12%	88%	100%

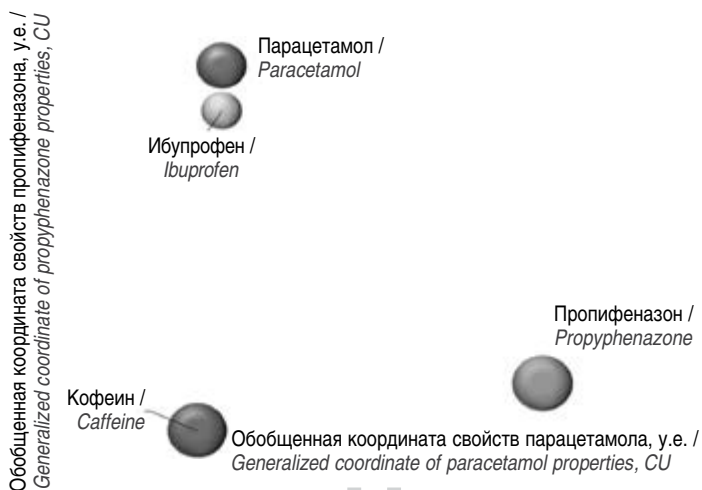


Рис. 2. Метрическая диаграмма схожести профилей воздействия исследованных соединений на протеом человека. Диаграмма получена посредством проецирования 386-мерных векторов для каждого соединения на плоскость. Чем больше расстояние между точками, тем больше различия в механизмах анальгетического действия, обусловленного профилями взаимодействий каждого из соединений в составе Новалгина® с протеомом (табл. 1).

Fig. 2. Metric diagram of the similarity of proteomic effect profiles of the studied compounds. The diagram was obtained by projecting 386-dimensional vectors for each compound onto the plane. The greater the distance between the points, the greater the differences in the mechanisms of analgesic action due to the interaction profiles of each compound in Novalgine® with the proteome (table 1).

На метрической диаграмме (рис. 2) каждому соединению соответствует одна точка, которой, в свою очередь, соответствует 386-мерный вектор, отражающий взаимодействия соединения с выборкой белков протеома. Из рис. 2 видно, что оси диаграммы образованы условными суммарными эффектами парацетамола (вертикальная ось) и пропифеназона (горизонтальная ось). При этом наибольшим общим сходством протеомных профилей отличались парацетамол и ибупрофен, а протеомные профили кофеина и пропифеназона существенно отличались друг от друга и от профиля парацетамола.

Дифференциальный хемореактивный анализ исследованных соединений

Из табл. 1 следует, что профиль взаимодействия ибупрофена с протеомом человека наиболее схож с профилем действия парацетамола (88%). Дифференциальный анализ результатов хемореактивного моделирования направлен на выявление биологических активностей (таргетных белков протеома человека), которые наиболее отличают молекулы друг от друга.

Результаты проведенного хемопротеомного исследования позволили выявить такие различия в оценках взаимодействия всех исследованных молекул с рецепторами регуляторами активации противовоспалительной, противоболевой активностей и подавления провоспалительной активности белков-рецепторов (рис. 3–6). Подробная расшифровка ролей каждого из белков, перечисленных на рис. 3–6 с разъяснениями их биологических функций и важности для лечения дисменореи, представлена в тексте статьи.

Как представлено на рис. 3, хемопротеомный анализ указал на различные значения концентраций для снижения противовоспалительной активности для пропифеназона, ибупрофена, кофеина, парацетамола не только по пути т.н. «классического каскада воспаления через активацию арахидоновой кислоты»: на синтез (1) простагландинов (PTGDR2), (2) лейкотриенов (LTA4H, LTB4R), (3) липоксигеназы (ALOX 15). Установлены также новые пути противоболевого действия молекул – влияние на ингибирование хемокинов (CCR1), регуляцию фактора свертывания (VII), снижающего образования микротромбов, матриксных протеиназ, также улучшающих параметры микроциркуляции. Влияние на обмен простагландинов и улучшение микроциркуляции вносят свой вклад в снижение воспалительного отека и боли в матке. На рис. 4 наглядно представлены оценки ингибирования компонентами Новалгина глутамитергических, пуринергических, киназных и других сигнальных путей, участвующих в регуляции воспаления и боли. Обращает на себя внимание выраженное разнообразие воздействия на боль у исследованных молекул. Например, кофеин в минимальных количествах задействует влияние на ренин (отвечающий, в частности, за регуляцию тонуса сосудов, артериальное давление, ускоряющий диурез, что приводит к снижению отека матки при дисменорее и снижает боль). Напротив, влияние на ароматазу (эффекты влияния ароматазы на боль подробнее рассмотрены ниже) для кофеина минимально, тогда как ибупрофен воздействует на нее в минимальных количествах.

Кроме того, как следует из данных, представленных на рис. 5, компоненты Новалгина (особенно пропифеназол) оказывают противоболевое действие путем активации трех подтипов серотониновых рецепторов, снижающих восприятие боли, а также активации каннабиоидных рецепторов (CNR2) и опиоидных рецепторов (OPRD1) с анальгетическим профилем действия в минимальных концентрациях. В частности, действие ибупрофена на рецептор OPRD1 в 5–7 раз меньше, чем активность кофеина или активность парацетамола в составе Новалгина.

Как следует из данных, представленных на рис. 6, компоненты Новалгина оказывают минимальное вмешательство в нетаргетные белки протеома. Особенно следует отметить

невмешательство и нейтральность в отношении влияния на гормоны, связанные с фолликулогенезом (рецептор LHCGR – регулятор лютропина и хориогонадотропина), синтезом эстрогена, а также нейтральность в отношении митогенеза, что указывает на отсутствие пролиферативного и канцерогенного воздействия. Отсутствие активации обмена мелатонина (рецептор мелатонина – MTNR1A) интерпретируется как отсутствие влияния на циркадианный ритм сна-бодрствования. Ибупрофен, напротив, вмешивается в обмен нетаргетных белков даже в минимальных концентрациях.

Представленные на рис. 3–6 взаимодействия компонентов Новалгина с белками протеома целесообразно разделить на 4 группы:

- оценки ингибирования белков протеома, характеризующихся провоспалительным действием (ALK, AURKA, CCR1, CCR9 и др.) (рис. 3);
- оценки ингибирования белков ноцицептивных каскадов (GRM5, GRIA1, OPRL1, P2RX3 и др.) (рис. 4);
- оценки активации противобольевых белков протеома человека (HTR18, HTR2A, HTR3A, CNR2, OPRD1) (рис. 5);

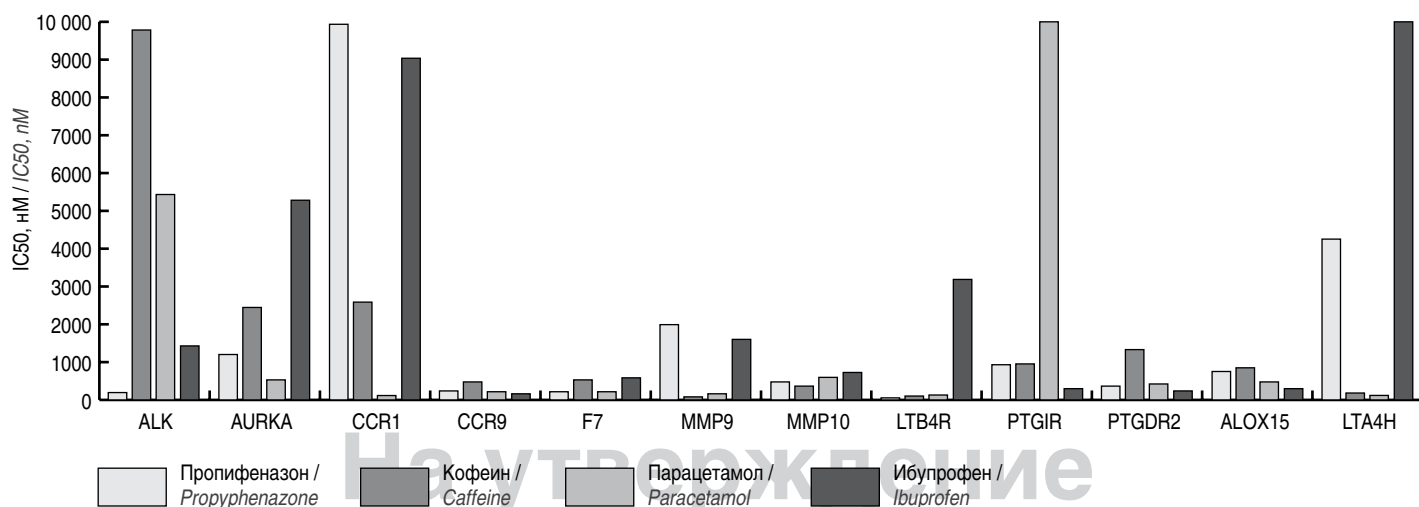


Рис. 3. Хемопротеомные оценки различий в протеомных профилях исследованных соединений, влияющие на боль и воспаление при дисменорее. Оценки ингибирования белков протеома: противовоспалительное действие. ALK киназа; AURKA – аврора киназа A; CCR1 – C-C рецептор хемокина 1; CCR9 – C-C рецептор хемокина 9; F7 – фактор свертывания 7; MMP10 – матриксная металлопротеиназа-10; LTB4R – лейкотриеновый рецептор B4; PTGIR2 – рецептор простаглицина; PTGDR2 – рецептор простагландина D2, тип 2; ALOX15 – фермент 15-липоксигеназа-1; LTA4H – лейкотриен-A4-гидролаза.

Fig. 3. Chemoproteomic evaluation of differences in the proteomic profiles of the studied compounds affecting pain and inflammation in dysmenorrhea. Assessment of proteome protein inhibition: anti-inflammatory effect. ALK kinase; AURKA – aurora kinase A; CCR1 – C-C chemokine receptor type 1; CCR9 – C-C chemokine receptor type 9; F7 – coagulation factor 7; MMP10 – matrix metalloproteinase-10; LTB4R – leukotriene B4 receptor; PTGIR2 – prostacyclin receptor; PTGDR2 – prostaglandin D2 receptor 2; ALOX15 – 15-lipoxygenase-1; LTA4H – leukotriene-A4 hydrolase.

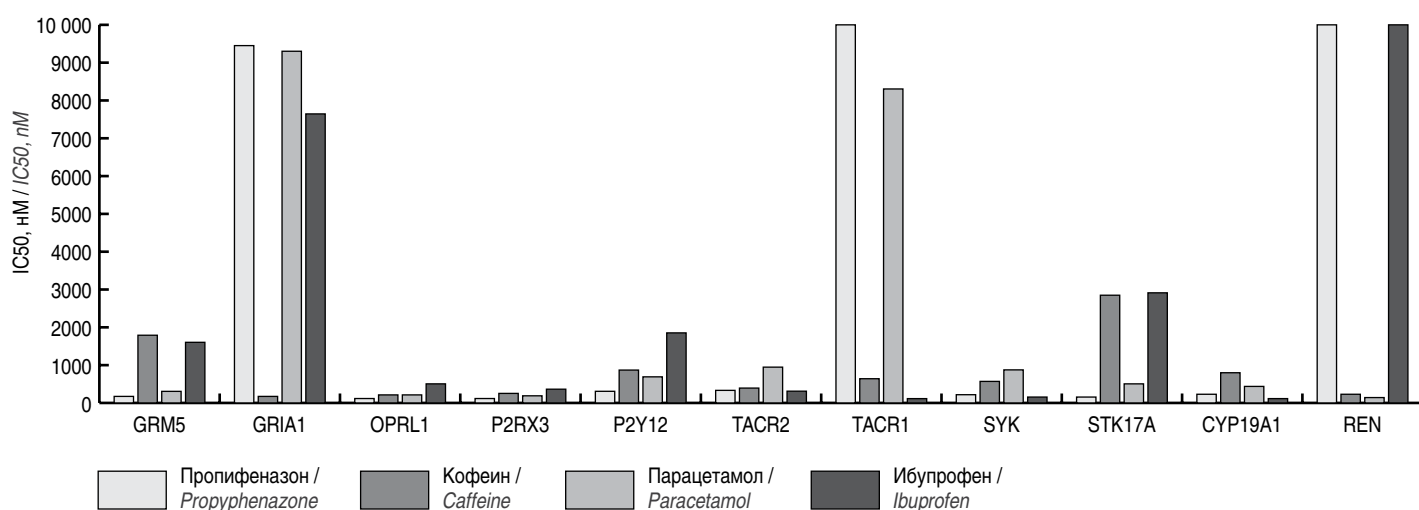


Рис. 4. Оценки ингибирования белков ноцицептивных каскадов. GRM5 – метаботропный глутаматный рецептор 5; GRIA1 – глутаматный рецептор; OPRL1 – опиоидный рецептор; P2RX3 – пуриновые рецепторы; P2Y12 – пуриновые рецепторы; TACR2 – рецептор нейропептидного вещества К; TACR1 – рецептор тахикина, нейропептидного вещества Р; STK17A – серин/треонин киназа; SYK – тирозин киназа; CYP19A1 – ароматаза; REN – ренин.

Fig. 4. Assessment of nociceptive cascade protein inhibition. GRM5 – metabotropic glutamate receptor 5; GRIA1 – glutamate receptor 1; OPRL1 – opioid receptor-like 1; P2RX3 – purinergic receptors; P2Y12 – purinergic receptors; TACR2 – neuropeptide substance K receptor; TACR1 – tachykinin receptor 1; STK17A – serine/threonine kinase 17A; SYK – tyrosine-protein kinase; CYP19A1 – aromatase; REN – renin.

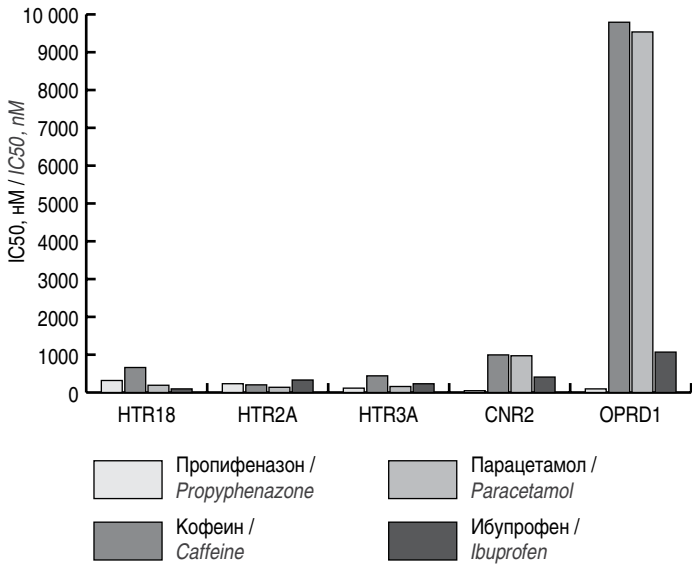


Рис. 5. Оценки активации противоболовых белков протеома человека. HTR18, HTR2A и HTR3A серотониновые рецепторы; CNR2 – каннабиодный рецептор; OPRD1 – опиоидный рецептор.

Fig. 5. Assessment of the activation of analgesic proteins in the human proteome. HTR18, HTR2A and HTR3A serotonin receptors; CNR2 – cannabinoid receptor 2; OPRD1 – opioid receptor delta 1.

• оценки безопасности (минимальное вмешательство в нетаргетные белки протеома – HSD11B1, MGMT, AR, MAP2K1 и др.) (рис. 6).

В то время как первые три группы относятся к оценке эффективности исследованных молекул как действующих начал терапевтических средств (рис. 3–5), оценки минимальности воздействия на протеом (рис. 6) имеют прямое отношение к безопасности (иными словами, лекарства не должны изменять активность белков, не имеющих отношения к патофизиологии соответствующего заболевания). Как следует из рис. 6, компоненты Новалгина оказывали более предпочтительное действие с точки зрения эффективности и безопасности, чем ибупрофен.

Этот результат соответствует большему «окну возможностей» в противоболовом действии Новалгина при дисменорее. Действительно, обычно считается, что НПВП только ингибируют ЦОГ-2 и это является единственным механизмом их противовоспалительного и противоболового действия. Настоящее хемореактомное исследование показало, что пропифеназон, кофеин, парацетамол в составе Новалгина не только влияют на ЦОГ-2, но и могут активировать рецепторы серотонина, каннабиодов, опиоидов, также влияющих на восприятие боли. Исследование указало на ряд различий между компонентами Новалгина и ибупрофеном в ингибировании ряда таргетных белков, участвующих в ноцицепции и воспалении (в т.ч. в метаболизме простагландинов, лейкотриенов, модуляции активности хемокинов и их рецепторов). Процесс сенсibilизации нервной системы к боли опосредован пуринергическими рецепторами, ноцицептинами, веществом P, веществом K, провоспалительными цитокинами и др. Как показано далее, компоненты Новалгина сильнее влияют на перечисленные виды рецепторов, чем ибупрофен.

Оценки ингибирования белков протеома: противовоспалительное действие

Хемореактомное исследование указало на ряд различий между компонентами Новалгина и ибупрофеном в ингибировании ряда таргетных белков, участвующих в ноцицепции и воспалении, в т.ч. в метаболизме простагландинов, лейкотриенов, модуляции активности хемокинов и их рецепторов.

Рецептор лейкотриена B4, мощного хемоаттрактанта, участвующего в воспалении и в иммунном ответе. Пропифеназон (55 нМ), кофеин (87 нМ), парацетамол (100 нМ) ингибировали рецептор лейкотриена B4 в меньших дозах, чем ибупрофен (3191 нМ). **Лейкотриенгидролаза** – эпоксидгидролаза, катализирующая заключительный этап биосинтеза провоспалительного медиатора лейкотриена B4 [25]. Из изученных молекул данный фермент ингибируется только кофеином (161 нМ) и парацетамолом (101 нМ).

Фермент липоксигеназы ALOX15 необходим для биосинтеза лейкотриенов с помощью ALOX5 (5-липоксигеназы), т.к. играет важную роль в переносе арахидоновой кислоты на ALOX5. Ингибирование фермента блокирует биосинтез провоспалительных лейкотриенов [26]. Наилучшими ингибиторами ALOX15 являлись ибупрофен (290 нМ) и парацетамол (476 нМ).

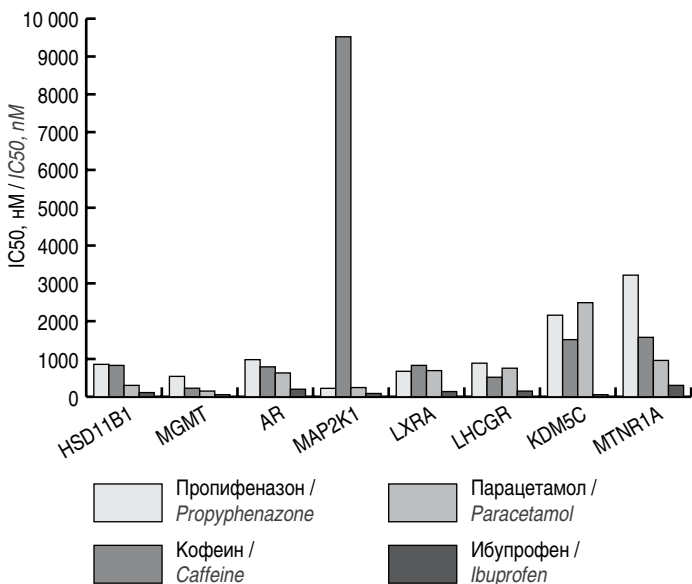


Рис. 6. Оценки безопасности компонентов Новалгина®. HSD11B1 – фермент 11-бета-гидроксистероид дегидрогеназа; MGMT – 6-О-метилгуанин-ДНК-метилтрансфераза; AR – андрогенный рецептор; MAP2K1 – митоген-активируемая киназа; LXRA – альфа-рецептор печени X; LHCGR – рецептор лютропина-хориогонадотропного гормона; KDM5C – лизин-специфическая деметилаза; MTNR1A – рецептор мелатонина.

Fig. 6. Assessment of the safety of Novalgin® components. HSD11B1 – 11 beta-hydroxysteroid dehydrogenase type 1; MGMT – O-6-methylguanine-DNA-methyltransferase; AR – androgen receptor; MAP2K1 – mitogen-activated protein kinase 1; LXRA – liver X receptor alpha; LHCGR – luteinizing hormone/choriogonadotropin receptor; KDM5C – lysine-specific demethylase 5C; MTNR1A – melatonin receptor type 1A.

Ароматаза CYP19A1 – железосодержащая диоксигеназа, катализирующая перекисное окисление ω 3- и ω 6-полиненасыщенных жирных кислот с образованием биоактивных липидных медиаторов. В частности, из арахидоновой кислоты при участии фермента CYP19A1 синтезируются провоспалительные сигнальные молекулы – лейкотриены и др. [27]. Наилучшими ингибиторами являлись ибупрофен (96 нМ) и пропифеназон (205 нМ).

Активность **рецептора простагландина** (простагландин I2 или PGI2) опосредуется белками G(s), которые активируют аденилатциклазу. Ибупрофен в большей степени ингибировал данный рецептор (279 нМ) по сравнению с остальными молекулами (929–11000 нМ).

Рецептор простагландина PGD2, связанный с G(i)-белком, реализует эффекты простагландинов через Ca^{2+} /инозитолфосфатный каскад. Активация рецептора соответствует аллергическим и воспалительным реакциями иммунной системы [28]. Пропифеназон (356 нМ) и парацетамол (413 нМ) проявляли эффекты, сопоставимые с ибупрофеном (225 нМ).

Компоненты Новалгина могут модулировать активность провоспалительных хемокинов, причем на уровне как рецепторов хемокинов, так и соответствующих сигнальных каскадов. **Рецептор хемокинов CCR9** связывается с белками эотаксин-3, MCP-3, MCP-4, RANTES и MIP-1 Δ , увеличивая внутриклеточный уровень ионов кальция и способствуя реализации эффектов провоспалительных цитокинов. Среди компонентов Новалгина парацетамол наилучшим образом ингибировал рецептор CCR9 (IC50 208 нМ), что сопоставимо с эффектом ибупрофена (133 нМ). Парацетамол может ингибировать рецептор **хемокинов CCR1** (100 нМ), что существенно выше, чем эффект ибупрофена (9034 нМ, т.е. отсутствие соответствующей активности).

ALK-киназа управляет активацией провоспалительного транскрипционного фактора NF- κ B через сигнальный белок IRS1 и протеинкиназу AKT [29]. Среди компонентов Новалгина наиболее эффективным ингибитором ALK был пропифеназон (IC50 190 нМ), ибупрофен ингибировал ALK гораздо слабее (1419 нМ).

Тирозинкиназа SYK опосредует передачу сигнала от трансмембранных рецепторов, регулирует врожденный и адаптивный иммунитет, клеточную адгезию, созревание остеокластов, активацию тромбоцитов, выработку АФК, а также активирует NF- κ B-опосредованную транскрипцию провоспалительных хемокинов и цитокинов [30]. Пропифеназон (188 нМ) проявлял эффект на ингибирование киназы SYK, сопоставимый с ибупрофеном (140 нМ).

Противовоспалительное действие компонентов препарата Новалгин® также может реализоваться и рядом других молекулярных механизмов, среди которых следует особо отметить ингибирование оксидативного стресса и коллагеназ. **Серин/треонинкиназа STK17A** участвует в активации апоптоза и действует как регулятор уровней активных форм кислорода [31]. Пропифеназон ингибировал STK17A в меньших концентрациях (111 нМ), чем ибупрофен (2904 нМ).

Коллагеназа ММП9 (металлопротеиназа-9) необходима для локального протеолиза внеклеточного матрикса и миграции лейкоцитов, расщепляет коллаген типа IV на

S-концевые и более короткие N-концевые фрагменты, деградирует фибронектин и другие белки внеклеточного матрикса, способствуя инвазии провоспалительных лейкоцитов и метастазированию опухолей. Кофеин (67 нМ) и парацетамол (126 нМ) в наибольшей степени ингибировали ММП9, чем ибупрофен (1587 нМ).

Металлопротеиназа ММП12 деградирует соединительную ткань, расщепляя фибронектин, коллагены I, III, IV и V типов, активирует проколлагеназу, тем самым способствуя инвазии лейкоцитов в ткани. Пропифеназон (456 нМ) и кофеин (356 нМ) ингибировали ММП12 сильнее, чем ибупрофен (703 нМ) [32].

Киназа Aurora A участвует в регуляции клеточного цикла, требуется для активации циклин-зависимой киназы CDK1 и регуляторного компонента путей p53/TP53, имеющих решающее значение для онкогенной трансформации клеток. Ингибиторы киназы Aurora A – перспективные противовоспалительные и противоопухолевые лекарства [33]. Из исследованных молекул наилучшим ингибитором AURKA был парацетамол (IC50 518 нМ, у ибупрофена – 5290 нМ).

Ренин представляет собой высокоспецифичную эндопептидазу, единственная известная функция которой заключается в выработке ангиотензина I из ангиотензиногена в плазме, инициируя каскад реакций, которые приводят к повышению артериального давления и увеличению задержки натрия почками. Ренин ингибируется кофеином (214 нМ) и парацетамолом (122 нМ), что способствует снижению отечности и нормализации повышенного артериального давления.

Ингибирование белков ноцицептивных каскадов пропифеназоном, кофеином, парацетамолом, ибупрофеном

Хроническая боль, в т.ч. при дисменорее, возникает в результате нейрохимической и фенотипической сенсibilизации периферических и центральных сенсорных нервов, которая характеризуется повышенной чувствительностью к болевым раздражителям (гипералгезия) и восприятием боли в ответ на обычные, незначительные раздражители (аллодиния). Этот процесс сенсibilизации ЦНС и периферической нервной системы к боли может быть опосредован многими проноцицептивными нейротрансмисситами и нейротрофическими факторами, включая активацию пуринергических рецепторов, глутамат, ноцицептин, вещество P, вещество K и провоспалительные цитокины [34].

Опиоидный рецептор OPRL1, связанный с G-белком, реализует эффекты эндогенного про-болевого нейропептида ноцицептина через ингибирование активности аденилатциклазы и активности кальциевых каналов. Играет роль в модуляции ноцицепции и восприятия боли [35]. Пропифеназон (76 нМ), кофеин и парацетамол (180, 190 нМ) ингибировали его в большей степени, чем ибупрофен (492 нМ).

Активация **пуринергической нейротрансмиссии** усиливает болевые ощущения, связанные с воспалением, что опосредовано активацией пуринорецепторов P2RX3 на центральных и дистальных отростках периферических нервов и активацией пуриноцепторов P2X (P2RX3) и P2Y глии и в спинном мозге [34]. Пропифеназон (123 нМ) и парацета-

мол (156 нМ) ингибировали пуриноцептор P2RX3 в большей степени, чем ибупрофен (343 нМ). Пуринергический рецептор P2Y12 может ингибироваться пропифеназоном (287 нМ) и парацетамолом (681 нМ); ибупрофен ингибировал данный рецептор слабее (1849 нМ).

Рецептор TACR1 – рецептор тахикинина, нейропептидно-го вещества P, реализующий биологические эффекты через каскад «фосфатидил–инозитол–кальций». Распределение этих рецепторов на венах и на поверхности нейтрофилов, наряду с продемонстрированной провоспалительной ролью агонистов TACR1, позволяет предполагать противовоспалительные, противоболевые роли ингибиторов [36]. Кофеин ингибировал TACR1 в меньшей степени (630 нМ), чем ибупрофен (92 нМ).

Рецептор TACR2 нейропептидного вещества K (нейрокинина A) – рецептор тахикининов, связанный с G-белками и с активацией фосфатидилинозитол–кальциевых каскадов [37]. Пропифеназон (321 нМ) проявлял эффект, сопоставимый с ибупрофеном (281 нМ).

L-глутамат действует как возбуждающий и про-болевой нейромедиатор во многих синапсах ЦНС. Связывание глутамата метаболитом **рецептором GRM5** запускает передачу сигналов через белки, связывающие гуаниновые нуклеотиды (G-белки), что модулирует активность нижестоящих каскадов. Передача сигналов активирует систему вторичного мессенджера фосфатидилинозитол–кальций и генерирует активируемый кальцием хлоридный ток. Гиперактивность глутаматергической системы – не только фактор ишемии, но и способствует обострению болевых реакций [38]. Пропифеназон (145 нМ) и парацетамол (300 нМ) ингибировали метаболитный рецептор GRM5 сильнее, чем ибупрофен (1591 нМ). Наилучший ингибитор глутаматного рецептора GRIA1 – кофеин (168 нМ, другие молекулы – 7640–9461 нМ).

Оценка активации белков протеома

Хемореактивное исследование указало на то, что пропифеназон, кофеин, парацетамол могут активировать рецепторы серотонина, каннабиоидов, опиоидов. Рецепторы серотонина, связанные с G-белком, регулируют секрецию серотонина, дофамина и ацетилхолина в мозге, тем самым влияя на ноцицепцию, настроение и поведение [22]. По результатам хемореактивного анализа значение EC50 для рецептора HTR1B составило 76 нМ для ибупрофена, среди компонентов Новалгина наименьшее значение EC50 отмечено для парацетамола (184 нМ). Для рецептора HTR2A EC50 = 125 нМ для парацетамола и 332 нМ для ибупрофена, для HTR3A – 119 нМ для пропифеназона и 239 нМ для ибупрофена.

Каннабиоидный рецептор CNR2 является G-белок-зависимым рецептором-2 эндоканнабиоида 2-арахидоноилглицерина, модулирующим ноцицепцию и участвующим в противодействии нейродегенерации [23]. Молекула пропифеназона (EC50 65 нМ) в наибольшей степени активировала CNR2 (ибупрофен – гораздо слабее, EC50 409 нМ).

Опиоидный рецептор OPRD1 – G-белковый рецептор, реализующий эффекты эндогенных энкефалинов и других опиоидов. Связывание лигандов вызывает изменение конформации и, через G-белки, ингибирует аденилатциклазы. Рецептор OPRD1 играет роль в восприятии боли и опосредо-

ванной опиатами анальгезии [24]. Пропифеназон являлся наиболее эффективным активатором рецептора OPRD1 (EC50 75 нМ, ибупрофен – 1094 нМ).

Оценка безопасности и минимальности вмешательства пропифеназона в активность белков протеома

Минимизация вмешательства молекул – действующих начал лекарств в активность очевидно-нетаргетных белков соответствует минимизации побочных эффектов соответствующих препаратов. С этой точки зрения более слабые (по сравнению с ибупрофеном) взаимодействия компонентов Новалгина с перечисленными ниже ферментами метаболизма стероидов, метилирования, сигнальными белками и др. весьма важны для безопасности (т.е. снижения рисков формирования побочных эффектов терапии). Хемореактивный анализ указал на ряд преимуществ синергидного состава по сравнению с ибупрофеном при воздействии на рассмотренные ниже «нежелательные» белки.

Фермент 11-β-гидроксистероиддегидрогеназа (HSD11B1) катализирует обратимое превращение кортизола в неактивный кортизон. Вмешательство лекарств в активность HSD11B1 нарушает эндогенный метаболизм кортикостероидов. Ибупрофен оказывал наибольшее влияние на активность фермента (IC50 69 нМ, компоненты Новалгина – значительно слабее, 180–547 нМ). Таким образом, Новалгин® может слабее нарушать обмен кортикостероидов.

6-О-метилгуанин-ДНК-метилтрансфераза (ген MGMT) участвует в защите ДНК, восстанавливая метилированные азотистые основания в ДНК путем стехиометрического переноса метильной группы на остаток цистеина в ферменте. Ингибирование данного фермента нежелательно, т.к. соответствует накоплению необратимых повреждений ДНК, что соответствует повышению рисков фолат-зависимых пороков развития. Наиболее выраженным ингибитором MGMT являлся ибупрофен (69 нМ), компоненты Новалгина – заметно слабее, 181–547 нМ.

Лизин-специфическая деметилаза 5C (ген KDM5C) деметилирует аминокислотный остаток лизина-4 в гистоне H3, тем самым играя центральную роль в эпигенетическом наследовании через белки-гистоны, на которые «наматывается» двойная спираль ДНК [39]. Воздействия лекарств на данный белок могут способствовать нарушению эпигенетической регуляции и, соответственно, отклонениям в развитии эмбриона и плода. В то время как ибупрофен может ингибировать деметилазу 5C (69 нМ), компоненты Новалгина проявляли крайне слабую активность по отношению к этому белку (1530–2509 нМ).

Андрогенный рецептор (ген AR) – фактор транскрипции, регулирующий экспрессию генов, тем самым реализуя молекулярно-биологические эффекты андрогенов [40]. Ингибирование рецептора AR соответствует функциональному дефициту андрогенов. В наибольшей степени ингибировал рецептор AR ибупрофен (221 нМ), в наименьшей – все компоненты Новалгина (649–995 нМ).

Рецептор лютропина / хориогонадотропного гормона (ген LHCGR) реализует свои эффекты через G-белки, активирующие аденилатциклазу [41]. Основная функция рецептора

Таблица 2. Результаты хемореактомной оценки противоболевых эффектов для разных фармакологических моделей боли *in vivo* у мышей. «Конст.», обозначение константы, «Ед.», единицы измерения
 Table 2. Results of the chemoreactome evaluation of analgesic effects for different pharmacological models of pain *in vivo* in mice. "Const.", designation of a constant, "U", units of measurement

Эксперимент / Experiment	Конст. / Const.	Ед. / U	Пропифеназон / Propyphenazone	Кофеин / Caffeine	Парацетамол / Paracetamol	Ибупрофен / Ibuprofen
Антиноцицептивная активность у мышей линии CD1 как ингибирование корчей, вызванных уксусной кислотой, при дозе 10 мг/кг подкожно, с провокацией уксусной кислотой через 10 мин (% по сравнению с контролем) / Antinociceptive activity in CD1 mice as inhibition of acetic acid-induced writhing at a dose of 10 mg/kg subcutaneously, with acetic acid administration after 10 min (% compared to control)	–	%	16,6	35,1	17,9	7,0
Анальгетическая активность у мышей-альбиносов по времени облизывания лап (доза 100 мг/кг, перорально), через 2 часа в тесте на отдергивание хвоста (% по сравнению с контролем) / Analgesic activity in albino mice by paw licking time (at a dose of 100 mg/kg, orally), after 2 hours in the tail flick test (% compared to control)	–	%	35,5	35,8	35,8	26,0
Анальгетическая активность при тесте отдергивания хвоста, подкожное введение / Analgesic activity in the tail flick test, subcutaneous administration	ED50	мг/кг / mg/kg	1,8	3,1	10,5	8,2
Анальгезирующая активность по методу Д'Амура-Смита, подкожное введение / Analgesic activity according to D'Amour & Smith method, subcutaneous administration	ED50	мг/кг / mg/kg	3,2	3,2	0,3	3,3
Анальгетическая активность у мышей линии CF1S при подкожном введении в тесте на корчи с фенилхиноном / Analgesic activity in CF1S mice when administered subcutaneously in the phenylquinone-induced writhing test	ED50	мг/кг / mg/kg	10,0	7,0	10,2	16,4
Анальгетическая активность в тесте на отдергивание хвоста, при пероральном приеме / Analgesic activity in the tail flick test, oral administration	ED50	мг/кг / mg/kg	10,8	10,5	9,3	17,7
Анальгетическая активность в тесте с пара-фенилхиноном / Analgesic activity in the paraphenylquinone-induced writhing test	ED50	мг/кг / mg/kg	11,0	19,9	22,0	10,5

– регуляция стероидогенеза посредством увеличения внутриклеточных уровней ферментов, расщепляющих боковую цепь холестерина, что необходимо для биосинтеза многих стероидных гормонов, в т.ч. эстрогенов. В яичниках рецептор необходим для созревания фолликулов, овуляции и поддержания начальных стадий беременности. Соответственно, ингибирование данного рецептора лекарствами нежелательно, особенно на фоне дисменореи. Ибупрофен ингибировал рецептор (164 нМ), компоненты Новалгина – в меньшей степени (530–898 нМ), что соответствует существенному снижению неблагоприятного действия фармакотерапии на ооциты.

Митоген-активируемая протеинкиназа MAP2K1 реализует эффекты разнообразных химических сигналов – факторов роста, цитокинов, гормонов и др. Соответствующие рецепторы этих факторов активируют сигнальные белки RAS и RAF1, которые затем активируют протеинкиназу MAP2K1, что приводит к дальнейшей передаче сигнала по каскадам MAPK/ERK, влияя на рост, адгезию, выживание, дифференцировку, регуляцию транскрипции, метаболизма и перестроек цитоскелета клеток. В частности, одной из мишеней каскада MAPK/ERK является γ -рецептор пролифераторов пероксисом (PPARG), активация которого необходима для устранения инсулинрезистентности [42]. Поэтому вмешательство в активность данного белка весьма нежелательно. Ибупрофен в наибольшей степени ингибировал MAP2K1 (127 нМ).

Альфа-рецептор печени X (LXR α , ген LXR α) – регулятор функции макрофагов, воспаления, функции щитовидной железы и обмена липидов. Играет важную роль в активации гормонов щитовидной железы в тканях (посредством ферментов дейодиназ) [43]. Высокие уровни экспрессии LXR α установлены в печени, почках, надпочечниках, кишечнике, жировой ткани, макрофагах, легких. Восстановление экспрессии и активности LXR α в коже соответствует устранению псориазических поражений кожи. LXR α активирует

фактор транскрипции SREBP-1с, что приводит к липогенезу. Таким образом, нарушения активности данного белка, весьма важного для биологических функций многих тканей, весьма нежелательны. Ибупрофен может ингибировать LXR α (163 нМ), компоненты Новалгина – в меньшей степени (683–852 нМ), что важно для сохранения функции щитовидной железы при дисменореях.

Рецептор мелатонина (ген *MTNR1A*) опосредует репродуктивное и циркадное действие мелатонина через G-белки, ингибирующие активность аденилатциклазы. Ибупрофен ингибировал рецептор мелатонина сильнее (303 нМ), чем компоненты Новалгина. Новалгин® влиял на рецепторы гораздо слабее (971–3233 нМ), тем самым не нарушая регуляцию сна в отличие от Ибупрофена.

Хемореактомная оценка эффектов НПВП *in vivo*

Описанное выше модулирование активности целевых белков протеома человека соответствует снижению интенсивности ноцицептивных сигналов, а слабое вмешательство НПВП в адренергическую и другие нейротрансмиттерные системы – снижению центральных побочных эффектов. Хемореактомное исследование результатов экспериментальных исследований изученных молекул у мышей косвенно подтверждает результаты, полученные посредством хемореактомного исследования эффектов молекул на протеом (табл. 2).

Хемореактомная оценка результатов экспериментальных исследований изученных молекул у мышей (табл. 2) показала, что в тесте противоболевой активности на корчах, вызванные уксусной кислотой, доля животных с обезболиванием (по сравнению с контролем) составила +7% для ибупрофена и +35% для кофеина. В тесте на отдергивание хвоста соответствующий показатель составил +27% для ибупрофена и +35% для парацетамола. В различных тестах анальгетической активности значения дозы ED50 для ибу-

профена были систематически ниже, чем значения ED50 хотя бы для одного из компонентов Новалгина. Например, при хемореактомном исследовании аналгетической активности в тесте на корчи с фенилхиноном у мышей линии CF1S значение константы ED50 составило 16 мг/кг для ибупрофена, 7 мг/кг для кофеина, 10 мг/кг для парацетамола и пропифеназона.

Таким образом, в табл. 2 перечислены классические фармакологические модели боли у животных, которые используются, в частности, в ходе проведения доклинических исследований лекарственных препаратов. Хемореактомный анализ указал на ряд преимуществ Новалгина по эффективности развития противоположного эффекта по сравнению с ибупрофеном.

Балльная хемореактомная оценка суммарного эффекта Новалгина по сравнению с ибупрофеном и синергизм компонентов Новалгина

Хемореактомный анализ позволил выявить возможные различия в воздействии на протеом человека отдельных компонентов Новалгина (пропифеназон, кофеин, парацетамол). Представляет интерес оценить суммарный эффект всех трех компонентов по сравнению с ибупрофеном. В качестве значения константы (IC50 или EC50) по тому или иному белку для Новалгина выбиралось наименьшее значение среди трех компонентов (пропифеназон, кофеин, парацетамол). На рис. 7 показаны профили эффективности и безопасности ибупрофена и Новалгина по каждому из обсуждаемых выше целевых белков. Балльная оценка эффективности по данному целевому белку вычислялась как натураль-

альный логарифм от отношения констант IC50 (EC50) для ибупрофена и Новалгина (что соответствует ингибированию целевых белков меньшими концентрациями Новалгина, чем ибупрофена), а балльная оценка безопасности – как минус этого логарифма (т.к. ингибирование соответствующих белков нежелательно). Из данных на рис. 7 (А, Б) вполне очевидно преимущество Новалгина по большинству описанных выше показателей взаимодействий пропифеназона, кофеина, парацетамола с целевыми белками протеома. При этом преимущества Новалгина относятся и к эффективности, и к безопасности фармакотерапии дисменореи.

Таким образом, с точки зрения результатов хемореактомного анализа использование комбинации компонентов Новалгина может быть более эффективной и безопасной фармакологической стратегией при дисменорее, чем применение ибупрофена. Рассмотрим эффекты и возможные механизмы синергизма компонентов Новалгина на уровне физиологических систем.

Пропифеназон – НПВП, аналгетик и антипиретик с противовоспалительной активностью. Быстро всасываясь в желудочно-кишечном тракте (менее чем через 10 мин после приема внутрь [44]), пропифеназон может развивать быстрый обезболивающий эффект, что важно для лечения внезапно возникающей боли при дисменорее. Важной особенностью пропифеназона является высокий профиль безопасности применения (отсутствие действия на процессы метилирования, не влияет на ооциты, циркадный ритм, сниженную цитотоксичность по отношению к ДНК, синтез кортикостероидов и др., см. выше) и быстрое начало аналгетического действия [44].

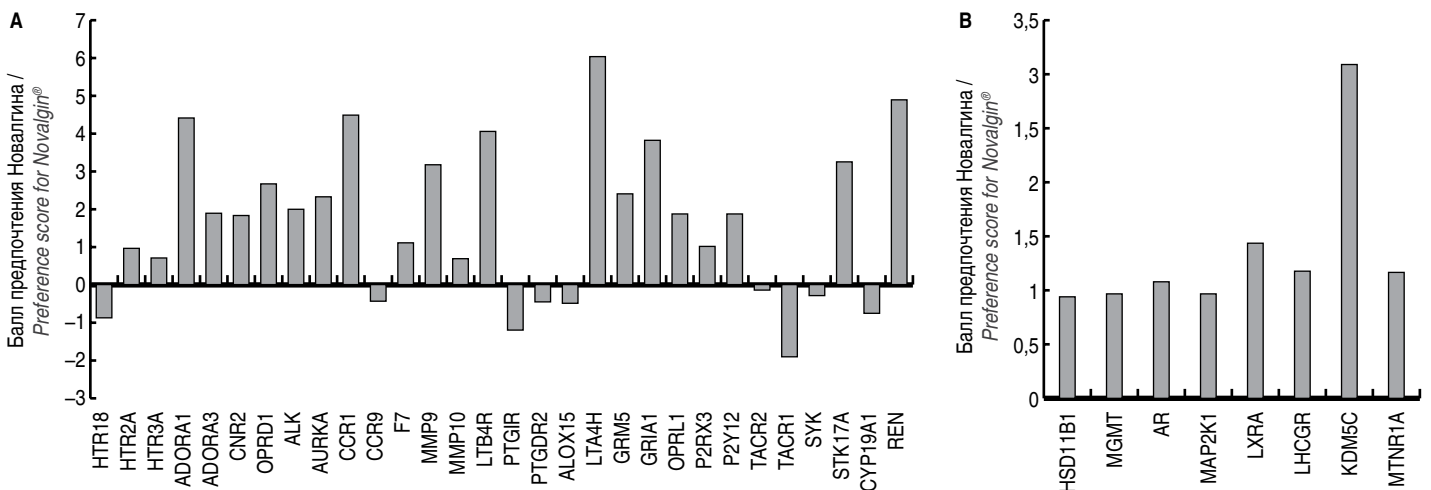


Рис. 7. Профили эффективности и безопасности для ибупрофена и для комбинации пропифеназона, кофеина и парацетамола (препарат Новалгин®). Линия «0» соответствует эффектам ибупрофена; столбики вверх соответствуют большей эффективности и безопасности Новалгина при сравнении с ибупрофеном по данному целевому белку. Балльная оценка была получена как натуральный логарифм от отношения констант IC50 (EC50) для ибупрофена и для комбинации. В качестве значения константы (IC50 или EC50) для комбинации (Новалгин®) выбиралось наименьшее значение среди трех компонентов (пропифеназон, кофеин, парацетамол). А) Профиль эффективности (обезболивания и снижения воспаления). В) профиль безопасности (отсутствие взаимодействий с нежелательными целевыми белками). Указаны значения минус логарифма от отношения констант (т.к. большее значение константы предпочтительно для профиля безопасности).

Fig. 7. Efficacy and safety profiles for ibuprofen and for the combination of propyphenazone, caffeine and paracetamol (Novalgin®). The line "0" corresponds to the effects of ibuprofen; upward columns correspond to greater efficacy and safety of Novalgin® when compared to ibuprofen for a given target protein. The score was obtained as the natural logarithm of the ratio of the IC50 constants (EC50) for ibuprofen and for the combination. The lowest value among the three components (propyphenazone, caffeine, paracetamol) was selected as the constant value (IC50 or EC50) for the combination (Novalgin®). A) Efficacy profile (pain relief and reduction of inflammation). B) Safety profile (absence of interactions with undesirable target proteins). The values of minus log of the ratio of constants are indicated (since a higher constant value is preferable for the safety profile).

Парацетамол – НПВП, анальгетик и антипиретик из группы анилидов, основной метаболит парацетамола (фенацетин), ингибирует циклооксигеназы и, посредством других своих метаболитов, может активировать каннабиноидные рецепторы [44].

Кофеин – алкалоид пуринового ряда, стимулирующий ЦНС, усиливает сердечную деятельность, снимает спазм кровеносных сосудов матки (а также головного мозга, почек), что важно для устранения болей спастической этиологии. Кофеин усиливает сердечную деятельность, усиливает мочеотделение и снижает характерную для дисменореи отечность, снижает агрегацию тромбоцитов и оказывает адреналиноподобное действие посредством модуляции активности различных видов нейрорецепторов, в т.ч. аденозиновых, пуриновых, ацетилхолиновых и дофаминовых [45]. Легкий диуретический эффект кофеина весьма полезен при дисменорее, т.к. способствует снижению отечности. Кроме того, кофеин проявляет противоспастическое действие, улучшая венозный отток.

И парацетамол, и пропифеназон являются НПВП, которые, тем не менее, существенно различаются по хемореактивным профилям взаимодействия с протеомом человека (рис. 2, табл. 1). Поэтому эффекты этих двух НПВП дополняют друг друга. Кроме того, сочетание пропифеназона с парацетамолом на 40% увеличивает время выведения пропифеназона, что удлиняет продолжительность обезболивания. Кофеин, в свою очередь, усиливает продолжительность действия парацетамола, ускоряя время наступления обезболивающего эффекта [46].

Следует особо разобрать физиологические эффекты кофеина, протеомный профиль которого принципиально отличается от профиля парацетамола, и пропифеназона (рис. 2). Роль кофеина для лечения головной (сосудистой) боли хорошо изучена и включает поддержание надлежащего тонуса вен и венул головного мозга [47]. Тонизируя мелкие артериальные сосуды, кофеин улучшает отток венозной крови из полости черепа, уменьшает застой крови, характерный для мигренозной боли, в т.ч. на фоне низкого артериального давления. Отметим, что при дисменорее отмечается дисциркуляторная головная боль, ассоциированная с преобладанием венозной дисфункции [47], так что включение кофеина в Новалгин важно и с этой точки зрения.

В эксперименте было продемонстрировано влияние кофеина на восприятие боли у крыс. По сравнению с контролем кофеин повышал усиление цефалического порога, поддерживая гипоалгезический эффект [48]. Кофеин может регулировать секрецию спинномозговой жидкости; введение кофеина может применяться для снятия пост-пункционной головной боли [49, 50].

Известно, что при дисменорее и предменструальном синдроме повышается отечность тканей груди, живота, ног; появляются отеки вокруг глаз. Кофеин применяется для снятия отечности и воспаления в жировой ткани [51]: ведь кофеин приводит к мочегонному эффекту, ингибируя реабсорбцию Na^+ на уровне проксимальных канальцев почек и модулируя гепаторенальный рефлекс через чувствительные нервы во внутрипеченочных пространствах Молла [52]. Важно и то, что кофеин улучшает эмоциональное состояние [53]. Паци-

ентки с дисменореей зачастую характеризуются подавленным или, наоборот, раздражительным состоянием.

Очевидно, что противоболевой, стимулирующий, противоотечный и нормотимический эффекты кофеина будут существенно дополнять противоболевые и противовоспалительные свойства парацетамола и пропифеназона. Поэтому и результаты хемореактивного анализа, и приводимые выше соображения физиологического характера указывают на перспективность совместного применения пропифеназона, парацетамола и кофеина для снятия болевого синдрома при дисменорее.

Клиническое исследование пациентов, получавших комбинацию пропифеназона, парацетамола и кофеина, подтверждает перспективность комбинированного приема по сравнению с группами парацетамола, ибупрофена, аспирина в плане быстрого начала анальгетического эффекта (через 10–15 мин после приема) и сохранения общего показателя облегчения боли в течение 4–6 ч ($p < 0,01$) [54].

Антивитаминная и антиминеральная активность исследованных молекул

Весьма важным аспектом воздействия действующих начал лекарств на организм является их воздействие на метаболизм микронутриентов – витаминов и минералов. Патофизиология боли включает ятрогенные эффекты ряда лекарств, в т.ч. стимулирование лекарствами интенсивных потерь тех или иных витаминов (в частности, витаминов группы В) и микроэлементов (минералов) [55]. Фармакоинформационные профили компонентов Новалгина и ибупрофена указали на существенные различия в антивитаминном действии изученных молекул. Компоненты Новалгина не влияют на витаминную и минеральную активность, в отличие от ибупрофена.

Наиболее выраженным «антимикронутриентным» действием характеризовался ибупрофен, который может стимулировать выведение кальция, магния, витаминов группы В (B_2 , B_6 , фолатов) и витамина D_3 . Пропифеназон отличался более умеренным профилем антивитаминного действия (только дефицит витамина B_6). При этом суммарные баллы потери витаминов и минералов для пропифеназона ($4,5 \pm 3,9$) были меньше, чем в случае ибупрофена ($5,7 \pm 5,0$), что соответствует увеличению риска выведения того или иного микронутриента в среднем всего на 15%. Суммарные баллы антимикронутриентного действия были еще ниже для кофеина ($3,1 \pm 3,0$, преимущественно снижение уровней лития и витамина D_3) и парацетамола ($3,5 \pm 3,5$, дефициты B_6 и D_3). Соответственно, дополнение противоболевой терапии перечисленными микронутриентами в физиологических дозах снизит риск сколько-нибудь существенных потерь этих микронутриентов до нуля. При этом все компоненты Новалгина проявляют большее витаминно- и минералосберегающее действие, чем ибупрофен.

Оценка влияния на стероидогенез, состояние ооцитов, морфогенез плода, риск пороков развития

НПВП – широко используемые фармацевтические препараты, ежегодно производимые тоннами. Ибупрофен является одним из основных лекарственных средств нестероид-

ных противовоспалительных препаратов и в основном используется для уменьшения боли, лихорадки и воспаления тканей. Он также доступен для лечения остеоартрита, ревматоидного артрита, тендинита и др. Ибупрофен по-прежнему является одним из наиболее назначаемых НПВП в наше время. Хотя ибупрофен используется уже много лет, также известно, что он имеет различные серьезные токсические эффекты.

В ходе анализа 11 738 исследований по безопасности ибупрофена 42 исследования были классифицированы как соответствующие критериям включения (оценка рисков для животных и человека возникновения пороков развития плода, эмбриотоксичности, нарушений фолликулогенеза и др.). Результаты, представленные в [56], указывают на то, что ибупрофен может представлять токсичный, генотоксичный и тератогенный риск для пресноводных беспозвоночных, позвоночных и токсичный эффект для человека, особенно в случае передозировки.

В целом ибупрофен в повышенных дозах или при длительном применении оказался токсичным, мутагенным, тератогенным и генотоксичным агентом [56]. Ибупрофен неселективно ингибирует ЦОГ-1 и ЦОГ-2, но при этом приводит к селективному снижению тестостерона, что согласуется с прямым ингибирующим эффектом на стероидогенез яичников. Исследование ибупрофена *in vitro* показали, что воспалительные стимулы стимулируются у женщин с синдромом поликистозных яичников, тогда как ибупрофен подавляет выработку андрогенов тека-интерстициальными клетками яичников [57].

Ибупрофен ингибирует рецептор лютропина / хориогонадотропного гормона, влияющего на активность гена *LHCGR*, – начиная с концентрации всего 164 нМ, что может неблагоприятно сказываться на фолликулогенезе и, следовательно, качестве ооцитов [14]. Основная функция рецептора *LHCGR* – регуляция биосинтеза стероидных гормонов и эстрогенов. В яичниках *LHCGR* – один из участников активации овуляции, имплантации и эмбриогенеза. Подавление активности рецептора *LHCGR* ибупрофеном или другими препаратами крайне нежелательно при дисменорее. Для принятия полного решения о безопасности ибупрофена предлагается более подробно изучить его генотоксичность, тератогенность и особенно канцерогенный потенциал у животных и человека [56].

Заключение

Краеугольным камнем в фармакотерапии дисменореи являются анальгетики и противовоспалительные препараты. Рациональный подход к комбинированию оптимальных доз синергично действующих веществ позволяет избежать побочного действия при достижении максимального противоболевого эффекта.

Хемопротеомное исследование фармакологических эффектов пропифеназона, кофеина, парацетамола в сравнении с ибупрофеном показало достоверные отличия в эффектах исследованных молекул, были найдены для 386-ти белков протеома человека. Хемореактомное исследование показало, что пропифеназон, парацетамол, кофеин

имеют различия между собой для каждой молекулы в ингибировании ряда целевых белков, участвующих в метаболизме простагландинов, лейкотриенов, модуляции активности хемокинов (на уровне как рецепторов, так и сигнальных каскадов) и ноцицепции (рецепторы ноцицептина – *OPRL1*, тахикининов – *TACR*, *TACR2*, глутамата – *GRM5*, *GRIA1*, пуринов – *P2RX3*, *P2Y12*), что указывает на более широкий спектр мультитаргетного противоболевого и противовоспалительного действия.

Анализ показал, что компоненты Новалгина могут активировать рецепторы серотонина (*HTR1B*, *HTR2A*, *HTR3A*), каннабиноидов (*CNR2*), опиоидов (*OPRD1*) в большей степени, чем ибупрофен.

Хемореактомный анализ продемонстрировал, что компоненты Новалгина могут в меньшей степени, чем ибупрофен, нарушать активность рецепторов андрогенов, лютропина / хориогонадотропного гормона (регулирующих биосинтез эстрогенов) и белков 6-О-метилгуанин-ДНК-метилтрансферазы и лизин-специфической деметилазы-5С, вовлеченных в метилирование ДНК и белков (т.е. реализующих эффекты фолатов). Это соответствует меньшему влиянию на фолликулогенез и развитие тератогенных эффектов. Среди изученных молекул наиболее выраженным антивитаминным и антиминеральным действием характеризовался ибупрофен, который может стимулировать выведение кальция, магния, витаминов группы В (*B₂*, *B₆*, фолатов) и витамина *D₃*. При этом все компоненты Новалгина проявляют большее витамин- и минералосберегающее действие, чем ибупрофен. Кроме того, хемореактомный анализ указал на возможность существования антигипертензивных свойств у компонентов Новалгина.

Хемореактомный анализ результатов экспериментальных исследований изученных молекул у мышей подтвердил результаты, полученные посредством хемопротеомного анализа протеома человека (улучшение противоболевых показателей в тестах на отдергивание хвоста, с уксусной кислотой, с фенилхиноном).

Представление результатов хемореактомного анализа в виде балльных оценок наглядно иллюстрирует преимущество Новалгина по большинству изученных показателей в сравнении с ибупрофеном. Таким образом, хемореактомный анализ указал на потенциально более высокую (по сравнению с ибупрофеном) эффективность и безопасность действующих начал Новалгина для лечения боли при дисменорее. С практической точки зрения можно сделать следующие выводы.

Во-первых, комбинация пропифеназона, кофеина и парацетамола оказывает выраженное противовоспалительное и обезболивающее действие, обусловлено ингибированием не только ЦОГ-2, но и других перечисленных выше целевых белков, участвующих в ноцицепции (на которые ибупрофен действует в меньшей степени). При этом очевиден синергизм: каждый из трех компонентов оказывает воздействие на разные молекулярные маршруты.

Во-вторых, комбинация этих трех действующих веществ способствует формированию более высокой скорости наступления терапевтического эффекта – через 10 мин после приема (табл. 2). Ускорению эффекта способствует,

в частности, кофеин, улучшающий всасывание других компонентов.

В-третьих, хемореактомный анализ указал на более высокую безопасность (в частности, минимальное влияние на фолликулогенез, гормональную нейтральность, сниженную цитотоксичность по отношению к ДНК, что важно для снижения рисков пороков развития). Компоненты Новалгина отличаются значительно более низкой агрессивностью по отношению к метаболизму витаминов и минералов, чем ибупрофен.

В-четвертых, рассматриваемая трехкомпонентная композиция позволила снизить дозировки каждого из компонентов (в частности, парацетамола), что снижает негативное влияние на печень, желудочно-кишечный тракт, снижая риск развития тошноты. Кофеин характеризуется мягким антидепрессивным эффектом, что важно для улучшения самочувствия пациенток с дисменореями.

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

This study was conducted using the infrastructure of the Center for Collective Use “High-Performance Computing and Big Data” (Center for Collective Use “Informatics”), Federal Research Center “Computer Science and Control”, Russian Academy of Sciences (Moscow).

Информация о финансировании

Финансирование данной работы не проводилось.

Financial support

No financial support has been provided for this work.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interests

The authors declare that there is no conflict of interest.

Литература / References

1. WHO. GA34.3 Dysmenorrhoea. Available at: <https://icd.who.int/browse/2024-01/mms/en#1703914672>
2. Хачатурян АР, Ярмолинская МИ, Мишарина ЕВ, Савина АА. Эффективность и безопасность комбинированного контрацептива с хлормадинона ацетатом при обильных менструальных кровотечениях и дисменорее в реальной клинической практике. Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. 2022;21(4):82-90. / Khachatryan AR, Yarmolinskaya MI, Misharina EV, Savina AA. Efficacy and safety of the combined contraceptive with chlormadinone acetate for heavy menstrual bleeding and dysmenorrhea in real clinical practice. *Vopr. ginek. akus. perinatol. (Gynecology, Obstetrics and Perinatology)*. 2022;21(4):82-90. DOI: 10.20953/1726-1678-2022-4-82-90 (In Russian).
3. Рухляда НН, Крылов КЮ, Бирюкова ЕИ, Цечоева ЛШ, Винникова СВ. Целевая терапия тазовой боли, ассоциированной с эндометриозом. Оценка качества жизни и сексуальной функции. Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. 2021;20(6):148-154. / Rukhlyada NN, Krylov KYu, Biryukova EI, Tsechoeva LSh, Vinnikova SV. Targeted therapy for pelvic pain associated with endometriosis. Assessment of quality of life and sexual function. *Vopr. ginek. akus. perinatol. (Gynecology, Obstetrics and Perinatology)*. 2021;20(6):148-154. DOI: 10.20953/1726-1678-2021-6-148-154 (In Russian).
4. Wang L, Yan Y, Qiu H, Xu D, Zhu J, Liu J, et al. Prevalence and Risk Factors of Primary Dysmenorrhea in Students: A Meta-Analysis. *Value Health*. 2022 Oct; 25(10):1678-1684. DOI: 10.1016/j.jval.2022.03.023
5. Itani R, Soubra L, Karout S, Rahme D, Karout L, Khojah HMJ. Primary Dysmenorrhea: Pathophysiology, Diagnosis, and Treatment Updates. *Korean J Fam Med*. 2022 Mar;43(2):101-108. DOI: 10.4082/kjfm.21.0103
6. Marjoribanks J, Ayeleke RO, Farquhar C, Proctor M. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs for dysmenorrhoea. *Cochrane Database Syst Rev*. 2015 Jul 30;2015(7):CD001751. DOI: 10.1002/14651858.CD001751.pub3
7. Marjoribanks J, Proctor M, Farquhar C, Derks RS. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs for dysmenorrhoea. *Cochrane Database Syst Rev*. 2010 Jan 20;(1):CD001751. DOI: 10.1002/14651858.CD001751.pub2
8. Oladosu FA, Tu FF, Hellman KM. Nonsteroidal antiinflammatory drug resistance in dysmenorrhea: epidemiology, causes, and treatment. *Am J Obstet Gynecol*. 2018 Apr;218(4):390-400. DOI: 10.1016/j.ajog.2017.08.108
9. Nigam S, Benedetto C, Zonca M, Leo-Rossberg I, Lübbert H, Hammerstein J. Increased concentrations of eicosanoids and platelet-activating factor in menstrual blood from women with primary dysmenorrhea. *Eicosanoids*. 1991;4(3):137-41.
10. Chen CX, Carpenter JS, LaPradd M, Ofner S, Fortenberry JD. Perceived Ineffectiveness of Pharmacological Treatments for Dysmenorrhea. *J Womens Health (Larchmt)*. 2021 Sep;30(9):1334-1343. DOI: 10.1089/jwh.2020.8581
11. Громова ОА, Торшин ИЮ, Путилина МВ, Стаховская ЛВ, Рудаков КВ. Хемореактомный анализ центральных механизмов нестероидных противовоспалительных препаратов. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С.Корсакова. 2020;120(1):70-77. / Gromova OA, Torshin IYu, Putilina MV, Stakhovskaya LV, Rudakov KV. The chemoreactomic analysis of the central mechanisms of non-steroidal anti-inflammatory drugs. *S.S.Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry*. 2020;120(1):70-77. DOI: 10.17116/jnevro202012001170 (In Russian).
12. Торшин ИЮ, Громова ОА. Экспертный анализ данных в молекулярной фармакологии. М.: МЦНМО, 2012. 748 с. / Torshin IYu, Gromova OA. Expert data analysis in molecular pharmacology. М.: МЦНМО Publ, 2012. 748 p. (In Russian).
13. Торшин ИЮ, Громова ОА, Федотова ЛЭ, Громов АН. Сравнительный хемореактомный анализ декскетопрофена, кетопрофена и ибупрофена. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2018;10(1):47-54. / Torshin IYu, Gromova OA, Fedotova LE, Gromov AN. Comparative chemoreactome analysis of dexketoprofen, ketoprofen and ibuprofen. *Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2018;10(1):47-54. DOI: 10.14412/2074-2711-2018-1-47-54 (In Russian).
14. Торшин ИЮ, Громова ОА, Стаховская ЛВ, Семёнов ВА. Хемореактомный анализ молекул толперизона, тизанидина и баклофена: холинолитические, спазмолитические и анальгетические механизмы действия. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2018;10(4):72-80. / Torshin IYu, Gromova OA, Stakhovskaya LV, Semenov VA. Chemoreactome analysis of tolperisone, tizanidine and baclofen molecules: anticholinergic, antispasmodic and analgesic mechanisms of action. *Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2018;10(4):72-80. DOI: 10.14412/2074-2711-2018-4-72-80 (In Russian).
15. Торшин ИЮ. О задачах оптимизации, возникающих при применении топологического анализа данных к поиску алгоритмов прогнозирования с фиксированными корректорами. Информатика и ее применения. 2023;17(2):2-10. / Torshin IYu. On optimization problems arising from the application of topological data analysis to the search for forecasting algorithms with fixed correctors. *Informatics and Applications*. 2023;17(2):2-10. (In Russian).
16. Torshin IYu (Ed. Gromova OA). Sensing the change from molecular genetics to personalized medicine. Nova Biomedical Books, NY, USA, 2009, In "Bioinformatics in the Post-Genomic Era" series.
17. Torshin IYu, Rudakov KV. On the application of the combinatorial theory of solvability to the analysis of chemographs. Part 1: Fundamentals of modern

- chemical bonding theory and the concept of the chemograph. *Pattern Recognit. Image Anal.* 2014;24:11-23. DOI: 10.1134/S1054661814010209
18. Torshin IY. The study of the solvability of the genome annotation problem on sets of elementary motifs. *Pattern Recognit. Image Anal.* 2011;21:652-662. DOI: 10.1134/S1054661811040171
19. Wang C, Jiang Y, Ma J, Wu H, Wacker D, Katritch V, et al. Structural basis for molecular recognition at serotonin receptors. *Science.* 2013 May 3;340(6132):610-4. DOI: 10.1126/science.1232807
20. Kishimoto S, Gokoh M, Oka S, Muramatsu M, Kajiwara T, Waku K, et al. 2-arachidonoylglycerol induces the migration of HL-60 cells differentiated into macrophage-like cells and human peripheral blood monocytes through the cannabinoid CB2 receptor-dependent mechanism. *J Biol Chem.* 2003 Jul 4;278(27):24469-75. DOI: 10.1074/jbc.M301359200
21. Leskelä TT, Lackman JJ, Vierimaa MM, Kobayashi H, Bouvier M, Petäjä-Repo UE. Cys-27 variant of human δ -opioid receptor modulates maturation and cell surface delivery of Phe-27 variant via heteromerization. *J Biol Chem.* 2012 Feb 10;287(7):5008-20. DOI: 10.1074/jbc.M111.305656
22. Rudberg PC, Tholander F, Andberg M, Thunnissen MM, Haeggström JZ. Leukotriene A4 hydrolase: identification of a common carboxylate recognition site for the epoxide hydrolase and aminopeptidase substrates. *J Biol Chem.* 2004 Jun 25;279(26):27376-82. DOI: 10.1074/jbc.M401031200
23. Dixon RA, Diehl RE, Opas E, Rands E, Vickers PJ, Evans JF, et al. Requirement of a 5-lipoxygenase-activating protein for leukotriene synthesis. *Nature.* 1990 Jan 18;343(6255):282-4. DOI: 10.1038/343282a0
24. Zhao J, O'Donnell VB, Balzar S, St Croix CM, Trudeau JB, Wenzel SE. 15-Lipoxygenase 1 interacts with phosphatidylethanolamine-binding protein to regulate MAPK signaling in human airway epithelial cells. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2011 Aug 23;108(34):14246-51. DOI: 10.1073/pnas.1018075108
25. Hirai H, Tanaka K, Yoshie O, Ogawa K, Kenmotsu K, Takamori Y, et al. Prostaglandin D2 selectively induces chemotaxis in T helper type 2 cells, eosinophils, and basophils via seven-transmembrane receptor CRTH2. *J Exp Med.* 2001 Jan 15;193(2):255-61. DOI: 10.1084/jem.193.2.255
26. Stoica GE, Kuo A, Powers C, Bowden ET, Sale EB, Riegel AT, et al. Midkine binds to anaplastic lymphoma kinase (ALK) and acts as a growth factor for different cell types. *J Biol Chem.* 2002 Sep 27;277(39):35990-8. DOI: 10.1074/jbc.M205749200
27. Shim EK, Moon CS, Lee GY, Ha YJ, Chae SK, Lee JR. Association of the Src homology 2 domain-containing leukocyte phosphoprotein of 76 kD (SLP-76) with the p85 subunit of phosphoinositide 3-kinase. *FEBS Lett.* 2004 Sep 24;575(1-3):35-40. DOI: 10.1016/j.febslet.2004.07.090
28. Mao P, Hever MP, Niemaszyk LM, Haghkardar JM, Yanco EG, Desai D, et al. Serine/threonine kinase 17A is a novel p53 target gene and modulator of cisplatin toxicity and reactive oxygen species in testicular cancer cells. *J Biol Chem.* 2011 Jun 3;286(22):19381-91. DOI: 10.1074/jbc.M111.218040
29. Marumoto T, Hirota T, Morisaki T, Kunitoku N, Zhang D, Ichikawa Y, et al. Roles of aurora-A kinase in mitotic entry and G2 checkpoint in mammalian cells. *Genes Cells.* 2002 Nov;7(11):1173-82. DOI: 10.1046/j.1365-2443.2002.00592.x
30. Баянова СН, Александров ЛС, Ищенко АИ, Плетников МВ, Никонов АП, Ищенко АА, и др. Механизмы ремоделирования соединительной ткани тазового дна во время беременности, родов и в послеродовом периоде. Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. 2021;20(2):85-93. / Bayanova SN, Aleksandrov LS, Ishchenko AI, Pletnikov MV, Nikonov AP, Ishchenko AA, et al. Mechanisms for remodeling of connective tissue of the pelvic floor during pregnancy, childbirth and in the postpartum period. *Vopr. ginekol. akus. perinatol. (Gynecology, Obstetrics and Perinatology).* 2021;20(2):85-93. DOI: 10.20953/1726-1678-2021-2-85-93 (In Russian).
31. North RA, Jarvis MF. P2X receptors as drug targets. *Mol Pharmacol.* 2013 Apr;83(4):759-69. DOI: 10.1124/mol.112.083758
32. Thompson AA, Liu W, Chun E, Katritch V, Wu H, Vardy E, et al. Structure of the nociceptin/orphanin FQ receptor in complex with a peptide mimetic. *Nature.* 2012 May 16;485(7398):395-9. DOI: 10.1038/nature11085
33. Quartara L, Altamura M, Evangelista S, Maggi CA. Tachykinin receptor antagonists in clinical trials. *Expert Opin Investig Drugs.* 2009 Dec;18(12):1843-64. DOI: 10.1517/13543780903379530
34. Cyr C, South V, Saltzman A, Felder S, Ricca GA, Jaye M, et al. Cloning, expression of the human substance K receptor, and analysis of its role in mitogenesis. *Ann NY Acad Sci.* 1991;632:426-7. DOI: 10.1111/j.1749-6632.1991.tb33144.x
35. Minakami R, Katsuki F, Yamamoto T, Nakamura K, Sugiyama H. Molecular cloning and the functional expression of two isoforms of human metabotropic glutamate receptor subtype 5. *Biochem Biophys Res Commun.* 1994 Mar 30;199(3):1136-43. DOI: 10.1006/bbrc.1994.1349
36. Tumber A, Nuzzi A, Hookway ES, Hatch SB, Velupillai S, Johansson C, et al. Potent and Selective KDM5 Inhibitor Stops Cellular Demethylation of H3K4me3 at Transcription Start Sites and Proliferation of MM1S Myeloma Cells. *Cell Chem Biol.* 2017 Mar 16;24(3):371-380. DOI: 10.1016/j.chembiol.2017.02.006
37. Estébanez-Perpiñá E, Arnold LA, Nguyen P, Rodrigues ED, Mar E, Bateman R, et al. A surface on the androgen receptor that allosterically regulates coactivator binding. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2007 Oct 9;104(41):16074-9. DOI: 10.1073/pnas.0708036104
38. Costagliola S, Panneels V, Bonomi M, Koch J, Many MC, Smits G, et al. Tyrosine sulfation is required for agonist recognition by glycoprotein hormone receptors. *EMBO J.* 2002 Feb 15;21(4):504-13. DOI: 10.1093/emboj/21.4.504
39. Burgermeister E, Chuderland D, Hanoch T, Meyer M, Liscovitch M, Seger R. Interaction with MEK causes nuclear export and downregulation of peroxisome proliferator-activated receptor gamma. *Mol Cell Biol.* 2007 Feb;27(3):803-17. DOI: 10.1128/MCB.00601-06
40. Christoffolete MA, Doleschall M, Egri P, Liposits Z, Zavacki AM, Bianco AC, et al. Regulation of thyroid hormone activation via the liver X-receptor/retinoid X-receptor pathway. *J Endocrinol.* 2010 May;205(2):179-86. DOI: 10.1677/JOE-09-0448
41. Ghanem CI, Pérez MJ, Manautou JE, Mottino AD. Acetaminophen from liver to brain: New insights into drug pharmacological action and toxicity. *Pharmacol Res.* 2016 Jul;109:119-31. DOI: 10.1016/j.phrs.2016.02.020
42. Ribeiro JA, Sebastião AM. Caffeine and adenosine. *J Alzheimers Dis.* 2010; 20 Suppl 1:S3-15. DOI: 10.3233/JAD-2010-1379
43. Инструкция по медицинскому применению препарата Ноvalgин. РУ № ЛП-003043. Адрес: <https://grls.rosminzdrav.ru/GRLS.aspx?RegNumber=&MnNr=&lf=&TradeNmR=%d0%9d%d0%be%d0%b2%d0%b0%d0%bb%d0%b3%d0%b8%d0%bd&OwnerName=&MnfOrg=&MnfOrgCountry=&isfs=0®type=1%2c6&pageSize=10&token=545849e4-c2a8-4705-a947-e3c4bbd7f9cc&order=Registered&orderType=desc&pageNum=1> / Instruksiya po meditsinskomu primeniyu preparata Novalgin. RU № LP-003043. Available at: <https://grls.rosminzdrav.ru/GRLS.aspx?RegNumber=&MnNr=&lf=&TradeNmR=%d0%9d%d0%be%d0%b2%d0%b0%d0%bb%d0%b3%d0%b8%d0%bd&OwnerName=&MnfOrg=&MnfOrgCountry=&isfs=0®type=1%2c6&pageSize=10&token=545849e4-c2a8-4705-a947-e3c4bbd7f9cc&order=Registered&orderType=desc&pageNum=1> (In Russian).
44. Zhang L, Yin J, Li J, Sun H, Liu Y, Yang J. Association between dietary caffeine intake and severe headache or migraine in US adults. *Sci Rep.* 2023 Jun 23;13(1):10220. DOI: 10.1038/s41598-023-36325-8
45. Israelsen IME, Westgate CSJ, Kamp-Jensen C, Jensen RH, Eftekhari S. Effects of caffeine on intracranial pressure and pain perception in freely moving rats. *Headache.* 2023 Oct;63(9):1220-1231. DOI: 10.1111/head.14634
46. Bezov D, Lipton RB, Ashina S. Post-dural puncture headache: part I diagnosis, epidemiology, etiology, and pathophysiology. *Headache.* 2010 Jul;50(7):1144-52. DOI: 10.1111/j.1526-4610.2010.01699.x

47. Cognat E, Koehl B, Lilamand M, Goutagny S, Belbachir A, de Charentenay L, et al. Preventing Post-Lumbar Puncture Headache. *Ann Emerg Med.* 2021 Sep;78(3):443-450. DOI: 10.1016/j.annemergmed.2021.02.019
48. Pavicic T, Borelli C, Korting HC. Cellulite – das grösste Hautproblem des Gesunden? Eine Annäherung [Cellulite – the greatest skin problem in healthy people? An approach]. *J Dtsch Dermatol Ges.* 2006 Oct;4(10):861-70. German. DOI: 10.1111/j.1610-0387.2006.06041.x
49. Marx B, Scuvée É, Scuvée-Moreau J, Seutin V, Jouret F. Mécanismes de l'effet diurétique de la caféine [Mechanisms of caffeine-induced diuresis]. *Med Sci (Paris).* 2016 May;32(5):485-90. French. DOI: 10.1051/medsci/20163205015
50. Liu C, Wang L, Zhang C, Hu Z, Tang J, Xue J, et al. Caffeine intake and anxiety: a meta-analysis. *Front Psychol.* 2024 Feb 1;15:1270246. DOI: 10.3389/fpsyg.2024.1270246
51. Kiersch TA, Minić MR. The onset of action and the analgesic efficacy of Saridon (a propyphenazone/paracetamol/ caffeine combination) in comparison with paracetamol, ibuprofen, aspirin and placebo (pooled statistical analysis). *Curr Med Res Opin.* 2002;18(1):18-25. DOI: 10.1185/030079902125000101
52. Громова ОА, Торшин ИЮ. Молекулярные механизмы синергического противовоспалительного и нейропротективного действия витаминов группы В по результатам протеомного анализа. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика.* 2023;15(3):128-138. / Gromova OA, Torshin IYu. Molecular mechanisms of synergistic analgesic and neuroprotective action of B group vitamins according to the results of proteomic analysis. *Neurologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika (Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics).* 2023;15(3):128-138. DOI: 10.14412/2074-2711-2023-3-128-138
53. Çalışıcı D, Yılmaz S, Goktas B. Toxic, Genotoxic and Teratogenic Effects of Ibuprofen and its Derivatives. *Curr Drug Targets.* 2023;24(4):361-370. DOI: 10.2174/1389450124666230104160435
54. Banaszewska B, Ozegowska K, Polska M, Pawelczyk L, Chang RJ, Duleba AJ. Ibuprofen Reduces Testosterone Level in Women With Polycystic Ovary Syndrome. *J Endocr Soc.* 2022 Aug 13;6(10):bvac128. DOI: 10.1210/jeandro/bvac128

Информация о соавторе:

Торшин Иван Юрьевич, кандидат физико-математических наук, кандидат химических наук, ведущий научный сотрудник Федерального исследовательского центра «Информатика и управление» РАН
ORCID: 0000-0002-2659-7998; Scopus Author ID: 7003300274;
Researcher ID: C-7683-2018; SPIN-код: 1375-1114

Information about co-author:

Ivan Yu. Torshin, PhD (in Physics and Mathematics), PhD (in Chemistry), Senior Researcher, Federal Research Center "Computer Science and Control", Russian Academy of Sciences
ORCID: 0000-0002-2659-7998; Scopus Author ID: 7003300274;
Researcher ID: C-7683-2018; SPIN: 1375-1114

На утверждение