



Методы машинного обучения и анализа больших данных для установления молекулярных механизмов воздействия рацетамов на метаболизм жировой ткани

Торшин И. Ю.¹, Громова О. А.¹, Лазебник Л. Б.²

¹ Федеральный исследовательский центр «Информатика и управление» Российской академии наук (ул. Вавилова, д. 4, Москва 211933, Россия)

² Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Московский государственный медико-стоматологический университет имени А. И. Евдокимова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, (Делегатская ул., 20/1, г. Москва, 127473, Россия)

Для цитирования: Торшин И. Ю., Громова О. А., Лазебник Л. Б. Методы машинного обучения и анализа больших данных для установления молекулярных механизмов воздействия рацетамов на метаболизм жировой ткани. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2024;225(5): 12–25. DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-225-5-12-25

✉ Для переписки:

Громова

Ольга Алексеевна

unesco.gromova

@gmail.com

Торшин Иван Юрьевич, к.ф.-м.н., к.х.н., ведущий научный сотрудник

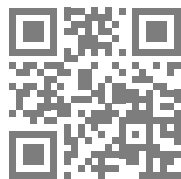
Громова Ольга Алексеевна, д.м.н., профессор, ведущий научный сотрудник

Лазебник Леонид Борисович, д.м.н., профессор, профессор кафедры поликлинической терапии

Резюме

Рацетамы проявляют не только ноотропные эффекты, но и влияют на обмен жиров и углеводов. Экспериментальные исследования указали на возможность применения 4-фенилпирацетама (*син.* фантурацетам) в терапии ожирения, хотя молекулярные механизмы этого фармакологического эффекта неизвестны. В работе представлены результаты нового подхода к т.н. искусственному интеллекту (машинному обучению): сравнительного хемотректорного анализа 4-фенилпирацетама, пирацетама, анирацетама, прамирацетама и леветирацетама. Анализ позволил сравнить нейротекторные эффекты молекул на нейроны в культуре. Несмотря на схожесть профилей протеомных взаимодействий исследованных молекул, дифференциальный анализ позволил установить молекулярные механизмы воздействия 4-фенилпирацетама на снижение массы тела. 4-фенилпирацетам может активировать β_3 -адреноцепторы, рецепторы аденозина, глюкагоноподобного пептида, сфингозинфосфата и пролифераторов пероксисом (PPARG); специфически ингибировать каннабиоидные, опиоидные, гистаминовые, глутаматные, ноцицептиновые, нейропептида Y и орексиновые рецепторы, что важно для нормализации аппетита и оздоровления метаболизма жировой ткани. Фармакоинформационный анализ указал на целесообразность совместного приема 4-фенилпирацетама с витаминами C, D и группы B.

EDN: SMRSKL



Ключевые слова: ожирение, ноотропы, 4-фенилпирацетам, фармакоинформатика

Работа выполнена по гранту Российского научного фонда (проект № 23–21–00154).

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.



Methods of machine learning and big data analysis to establish the molecular mechanisms of the effects of racetams on the metabolism of adipose tissue

I. Yu. Torshin¹, O. A. Gromova¹, L. B. Lazebnik²

¹ Federal Research Center "Informatics and Management" of the Russian Academy of Sciences (4, Vavilov St., Moscow, 211933, Russia)

² Moscow State University of Medicine and Dentistry n.a. A.I. Evdokimov, (20, b.1, Delegatskaya St., Moscow, 127473, Russia)

For citation: Torshin I. Yu., Gromova O. A., Lazebnik L. B. Methods of machine learning and big data analysis to establish the molecular mechanisms of the effects of racetams on the metabolism of adipose tissue. *Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2024;225(5): 12–25. (In Russ.) DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-225-5-12-25

✉ **Corresponding author:**

Olga A. Gromova
unesco.gromova
@gmail.com

Ivan Yu. Torshin, Ph.D., Senior Researcher; ORCID: 0000-0002-2659-7998, Scopus Author ID: 7003300274; Researcher ID: G-7683-2018, SPIN: 1375-1114

Olga A. Gromova, Doctor of Medical Sciences, Prof., Leading Researcher; ORCID: 0000-0002-7663-710X, Scopus Author ID: 7003589812, Researcher ID: J-4946-2017, SPIN: 6317-9833

Leonid B. Lazebnik, Doctor of Medical Sciences, Professor, Professor of the Department of Polyclinic Therapy; ORCID: 0000-0001-8736-5851

Summary

Racetams exhibit not only nootropic effects, but also affect the metabolism of fats and carbohydrates. Experimental studies have indicated the possibility of using phenylpiracetam in the treatment of obesity. At the same time, the molecular mechanisms of this pharmacological effect of phenylpiracetam are practically unknown.

The paper presents the results of a new artificial intelligence (AI) method for comparative chemoreactome analysis of fonturacetam, piracetam, aniracetam, pramiracetam and levetiracetam.

Another AI method, chemoneurocytological analysis, made it possible to compare the neuroprotective effects of molecules on neurons in culture. Despite the similarity of the proteomic interaction profiles of the studied molecules, differential analysis made it possible to establish the molecular mechanisms of the effect of phenylpiracetam on weight loss. Phenylpiracetam can activate β 3-adrenoceptors, adenosine, glucagon-like peptide, sphingosine phosphate, and peroxisome proliferator receptors (PPARG); specifically inhibit cannabinoid, opioid, histamine, glutamate, nociceptin, neuropeptide Y and orexin receptors, which is important for normalizing appetite and improving the metabolism of adipose tissue. The synthetic AI method — pharmacoinformatic analysis indicated the advisability of taking phenylpiracetam together with vitamins C, D and group B.

Keywords: obesity, nootropics, phenylpiracetam, pharmacoinformatics

The work was carried out under a grant from the Russian Science Foundation (project no. 23-21-00154).

Conflict of interests. The authors declare no conflict of interest.

Введение

4-фенилпирацетам (N-карбамоилметил-4-фенил-2-пирролидон, фонтурацетам, актитропил и др.) – низкотоксичное (LD50=800–1100 мг/кг) ноотропное средство рацетамового ряда [1], также стимулирующее двигательные реакции, проявляющее антиастеническое, адаптогенное, противовоспалительное, митохондриально-протекторное и нейромодуляторное действие [2]. Систематический анализ фармакологии 4-фенилпирацетама указал на перспективы применения 4-фенилпирацетама при ишемии головного мозга, нейродегенеративных патологиях, эпилепсии, астении, психических расстройствах (в т.ч. при алкогольной интоксикации и зависимости) и у пациентов с метаболическим синдромом [3].

Одним из свойств 4-фенилпирацетама, весьма перспективных для дальнейших исследований, является воздействие этого вещества на углеводный и жировой обмен, важное для терапии ожирения и метаболического синдрома. В эксперименте у мышей или крыс с моделями ожирения, находящихся на патогенной «западной диете» (характеризующейся глубоким микронутриентным дефицитом), 4-фенилпирацетам снижал прибавку массы тела и увеличение жировой массы, снижая гипергликемию в тесте на толерантность к глюкозе [4]. Напомним, что патофизиология ожирения и астении ассоциирована с недостаточностью ряда витаминов и микроэлементов (витаминов группы B, магния, витамина D и др.) [5].

Положительное влияние ноотропных препаратов на углеводный и жировой обмен может существенно повысить эффективность лечения пациентов с цереброваскулярной патологией, страдающих метаболическим синдромом (МС). Напомним, что МС – фактор риска не только цереброваскулярных заболеваний, но и нейродегенеративной патологии. Метаанализ 13 когортных исследований пациентов старше 60 лет ($n=59919$) установил значимое повышение риска рецидивов инсульта (ОР 1,46, 95% ДИ 1,07–1,97, $p = 0,02$) и смертности от всех причин (ОР 1,27, 95% ДИ 1,18–1,36, $p < 0,001$) при наличии МС [6]. В метаанализе пациентов старше 40 лет ($n=18313$, 23% пациентов с МС) показал, что МС не только стимулирует ранее формирование лёгких когнитивных нарушений и сосудистой деменции, но и более ранний старт болезни Альцгеймера [7].

Молекулярные механизмы влияния 4-фенилпирацетама на метаболизм жировой ткани неизвестны. Авторы работы [4] предполагают, что «4-фенилпирацетам может улучшить чувствительность к лептину за счет ингибирования DAT (транспортёр дофамина)», снижая, при этом, уровень лептина в сыворотки крови. Напомним, что лептин – пептидный гормон, вырабатывающийся в тонкой кишке, подавляющий чувство голода и накопление жира в адипоцитах [8]. Поэтому, снижение уровней лептина (явление само по себе нежелательное) в работе [4] может интерпретироваться скорее как косвенное указание на снижение резистентности клеток к лептину. При этом, не имеется прямых и проверенных данных ни о влиянии ингибирования DAT на лептин, ни о влиянии 4-фенилпирацетама на транспортёр DAT, ни о влиянии 4-фенилпирацетама на молекулярные механизмы действия лептина.

Вопросы влияния дофамина и его рецепторов на ожирение ещё более запутаны. С одной стороны, низкий уровень дофаминовых рецепторов D2 увеличивает склонность к ожирению из-за снижения физической активности [9] (но только у пациентов с тяжёлыми формами ожирения [10]). В то

же время, активация дофаминовых рецепторов D2 в стриатуме в период роста мышей предрасполагает к ожирению, вызванному специальной диетой [11]. И, наконец, антагонисты D2 рецепторов дофамина снижают гликемию при экспериментальном ожирении (вероятно, посредством ингибирования сукцинил-КоА:3-кетокислот-КоА-трансферазы) [12].

Аналогичная ситуация наблюдается и с влиянием серотонинергической активности на углеводный и жировой обмен. Например, активатор рецептора серотонина 5-HT_{2C} противодействует ожирению [13]. В то же время, ингибирование 5-HT_{2C} в висцеральной жировой ткани улучшает резистентность к инсулину, связанную с ожирением [14]. Конституционально высокие уровни серотонина способствуют ожирению [15] и т.п. Приведённые выше примеры наглядно иллюстрируют неоднозначность ролей дофаминергических или серотонинергических сигналов в противодействии ожирению.

В связи с описанными выше проблемами, поиск механизмов действия рацетамов проводился в рамках постгеномной концепции клинко-фармакологических исследований [16]. Хемореактомный подход к анализу фармакологических свойств молекул полностью учитывает постгеномную парадигму исследований и позволяют оценивать свойства молекул-кандидатов по отношению к протеому (совокупность всех белков организма), транскриптому (совокупность РНК организма), метаболому (совокупность метаболитов) и реактому (совокупность всех биохимических реакций) [17, 18]. Эффекты рацетамов (4-фенилпирацетама, пирацетама, анирацетама, прамирацетама и леветирацетама) на углеводный и жировой метаболизм оценивались с использованием новейших технологий машинного обучения (ошибочное название «искусственный интеллект»), разрабатываемых в научной школе акад. РАН Ю. И. Журавлева и чл.-корр. РАН К. В. Рудакова [19, 20].

Материалы и методы

Структуры изученных молекул представлены на рис. 1. Настройка параметров алгоритмов машинного обучения проводилась на базе прецедентных данных в стиле «больших данных», сопоставляющих структурам молекул определённые фармакологические активности и находящихся в базах данных PUBCHEM, HMDB и др. в рамках вычислительного дизайна «скользящий контроль».

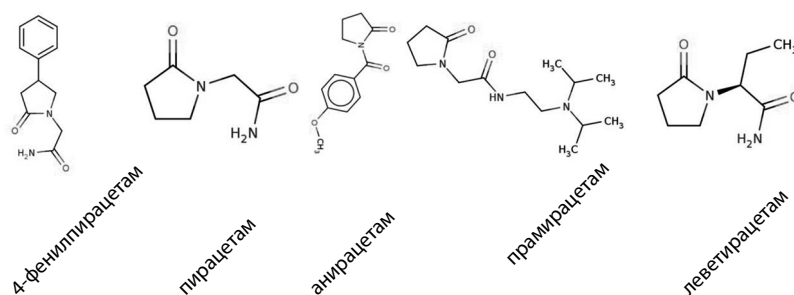
Хемореактомная методология основана на новейших информационных технологиях, разработанных в рамках комбинаторной теории разрешимости и топологического подхода к анализу данных [19–21]. Комбинаторная теория разрешимости, представляющая собой развитие алгебраического подхода к задачам распознавания, является современным инструментом для исследования признаков описаний объектов. В случае задачи искусственного интеллекта, связанных с анализом химической структуры и свойств молекул,

объектами исследования являются *хемографы*. Хемограф (χ-граф) – особая разновидность графа (т.е. математического объекта, являющегося как совокупности множества вершин и множества ребер – связей между вершинами).

Хемографом называется конечный, связный, неориентированный, размеченный граф без петель, с кликовым числом не превышающим 3. В рамках комбинаторной теории разрешимости, для χ-графов вводится функция расстояния d_χ , отражающая «химическое расстояние» между двумя произвольными молекулами. Расстояние d_χ является фундаментальной основой для осуществления хемореактомной методологии [17].

Хемореактомный, фармакоинформационный и хемонейроцитологический анализ свойств молекул проводят посредством единого подхода. На первом этапе, используя способ вычисления расстояния d_χ , устанавливается список наиболее

Рисунок 1. Химические структуры 4-фенилпирацетама и других исследованных молекул.



близких к 4-фенилпирацетаму химических структур. На втором этапе, для каждой молекулы из баз данных извлекаются все имеющиеся данные экспериментального измерения различных биологических свойств этой молекулы и проводится оценка биологических активностей. В частности, осуществляется моделирование профиля сродства исследуемой молекулярной структуры к различным белкам протеома человека. Для каждого из фармакологических свойств молекулы, для которого необходимо рассчитать соответствующую константу (константа связывания, константа ингибирования, вероятность связывания белка и др.), из баз данных выбираются все схожие молекулы, для которых это свойство было измерено. Затем, строится эмпирическая функция распределения (э.ф.р.) значений оцениваемого свойства. Оценки значений различных свойств вычисляются как математическое ожидание и дисперсия соответствующих э.ф.р.

Хемореактомный, фармакоинформационный и хемонейроцитологический анализ свойств молекул отличаются в выборе баз данных, которые используются для построения системы машинного обучения. При проведении *хемореактомного анализа* используется информация, извлеченная из баз данных PubChem [22], HMDB и STRING [23]. Также, был проведен хемонейроцитологический анализ исследованных молекул. Модель данных хемонейроцитологического анализа была построена на основе результатов нейроцитологических исследований культур клеток зернистых нейронов мозжечка, представленных более, чем в 300 публикациях и в оригинальных нейроцитологических исследований, полученных в рабочей группе проф. О. А. Громовой и в ФГБНЦ «Неврология». Для обработки собранных данных были использованы методы топологической теории машинного обучения [24].

Результаты и обсуждение

Результаты хемореактомного анализа фармакологических свойств изученных рацетамов (в т.ч. по отношению к патофизиологии ожирения) могут быть представлены в виде четырех рубрик: (1) воздействие на нейроны в культуре (хемонейроцитология), (2) протеомные воздействия,

(3) взаимодействия с нейрорецепторами, (4) влияние на микронутриенты. В изложении результатов рассмотрены механизмы модуляции активности отдельных типов рецепторов и приводятся оценки суммарных эффекты воздействия каждого из рацетамов на патофизиологию ожирения.

Хемонейроцитологический анализ рацетамов

В результате проведенных исследований для изученных молекул были получены оценки выживаемости нейронов в культуре в условиях средне-тяжелого глутаматного стресса (100 мкмоль/л глутамата, выживаемость около 50% клеток). Диапазон исследованных концентраций веществ составил 0.1–1 ммоль/л.

Хемонейроцитологический анализ молекул показал, что исследованные молекулы характеризуются прямым нейропротекторным эффектом, т.к. при повышении концентрации этих веществ на 1 ммоль/л оценка выживаемости нейронов дозозависимо повышалась. Характерной особенностью 4-фенилпирацетама являлся выраженный пик выживаемости нейронов при концентрации веществ

в 0.1 мМ, который отсутствовал у всех остальных молекул. Для 4-фенилпирацетама также было характерно максимальное среди изученных молекул значение коэффициента наклона при линейной аппроксимации кривой «концентрация-выживание нейронов» (+0.26, другие рацетама: 0.13–0.19).

В тоже время, при концентрации веществ в 1 мМ достоверных различий в нейропротекторных эффектах исследованных рацетамов не было отмечено. Таким образом, 4-фенилпирацетам может проявлять нейропротекторные свойства уже в достаточно малых концентрациях (порядка 0.1 мМ, что, приблизительно, соответствует приему 170 мг/сут 4-фенилпирацетама взрослым человеком).

Анализ протеомных эффектов рацетамов

В рамках хемопроотеомного профилирования изучаемых молекул был проведен анализ взаимодействий исследованных молекул с более чем 1500 белками протеома человека. Каждому соединению соответствует 1500-мерный вектор, отражающий взаимодействия соединения с выборкой белков

протеома. Проценты белков протеома со схожим воздействием существенно не отличались между молекулами (80–100%) за исключением леветирацетама: профиль протеомных взаимодействий данной молекулы был схож со всеми остальными всего на 36%.

Данный результат не удивителен с точки зрения эксперта-химика. В самом деле, структуры исследованных молекул весьма схожи: каждая из этих молекул содержит пирролидиновое ядро (пятичленное кольцо с атомом азота) с атомом кислорода, присоединенным двойной связью (см. *рис. 1*). Более того, в 4 из 5 молекул (кроме анирацетама) к атому азота пирролидина присоединена ацетамидная группа CCONH_2 в различных модификациях. От всех остальных молекул 4-фенилпирацетам отличается только шестичленным бензольным кольцом,

присоединенным к пятичленному пирролидиновому кольцу. Высокая степень структурной схожести исследованной выборки молекул обуславливает достаточно высокую схожесть протеомных эффектов этих молекул.

Тем не менее, сравнительный (дифференцирующий) хемореактомный анализ, данные которого показаны в следующих разделах статьи, позволил существенно уточнить комплекс фармакологических отличий изученных молекул при оценке патогенетического действия молекул на процессы ожирения.

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

Дифференцирующий анализ воздействия рацетамов на реактом необходим для отбора таких фармакологических свойств, которые позволяют максимально отличать каждую из исследованных молекул от всех остальных. В этой работе под фармакологическими свойствами понимались значения констант ингибирования или активации изученных белков-рецепторов протеома.

При проведении дифференцирующего анализа игнорируются активности, по которым исследованные молекулы не различаются в соответствии с выбранными критериями статистической достоверности. В ходе данного анализа также отсеиваются активности, для которых были спрогнозированы слишком высокие (более 10000 нМ) значения констант полуингибирования (IC_{50}) или полуактивации (EC_{50}). Напомним, что более низкие значения констант ингибирования/активации рецепторов соответствуют большему средству той или иной молекулы к соответствующему рецептору. После

получения списка таких активностей, посредством метода анализа функциональных взаимосвязей [16] выбирались те активности, которые могут быть связаны с патофизиологией ожирения (*табл. 1*).

В результате проведения дифференцирующего хемореактомного анализа установлены предположительные значения констант EC_{50} (рецепторы аденозина подтипов AA2R, AA3R, AAR, адренина ADRB3, глюкагоноподобного пептида, сфингозинфосфата S1PR4 и S1PR5, PPARG) и констант IC_{50} (рецепторы каннабиноидов/опиоидов CB1/OPR $\mu/\kappa/\delta$, грелина GHRLR, гистамина H1R, H2R, H3R, глутамата mGluR5, нейропептида Y NPY2R и NPY5R, ноцицептина OPRL1 и орексина ORXR1, ORXR2). Далее, для каждого из этих рецепторов представлены результаты совместного анализа результатов хемореактомного анализа с данными экспериментальных и клинических исследований соответствующих агонистов/антагонистов этих рецепторов.

Ингибирование эффектов нейропептида Y

Анализ диетических предпочтений животных показал, что воздействие нейропептида Y (NPY) на латеральную зону гипоталамуса изменяет пищевое поведение. Хемореактомное исследование указало на ингибирование NPY-рецепторов всеми рацетамами, но в разной степени. Значение IC_{50} было самым низким для 4-фенилпирацетама как в случае рецепторов NPY2R (530 нМ, другие рацетама: 636–744 нМ), так и для NPY5R ($\text{IC}_{50}=97$ нМ, 140–287 нМ).

Воздействие активации NPY-рецепторов (NPY1R, NPY5R и др.) на аппетит и ожирение зависит от локализации этих рецепторов в ЦНС. Например, некоторые лимбические рецепторы NPY снижают риск ожирения, вызванного диетой у мышей [25], а повышенная экспрессия NPY в норадренергических

нейронах, наоборот, увеличивает риск ожирения [26]. Внутривентрикулярная инъекция NPY в латеральную область увеличила потребление калорий, причем эти орексигенные эффекты NPY предотвращались антагонизмом рецепторов NPY1R и NPY5R [27]. Периферическое введение антагониста NPY-рецептора предотвращает ожирение, вызванное «западной диетой» у мышей, но только при условии избытка нейропептида Y у животных [28]. Специфические антагонисты рецепторов NPY тестируются в качестве препаратов против ожирения [29]. Таким образом, ингибирование 4-фенилпирацетамом рецепторов NPY (при условии периферического введения) может способствовать профилактике ожирения.

Ингибирование рецепторов грелина

Грелин, пептидный гормон из 28 аминокислот, иногда называется «гормоном голода». Грелин секретируется из слизистой оболочки желудка и действует на области гипоталамуса, регулирующие пищевое поведение и гомеостаз глюкозы [30]. Активация рецептора грелина (GHSR) увеличивает потребление пищи [31]. Чувствительность к грелину снижается с возрастом у мышей и людей, и это снижение способствует развитию возрастной анорексии. В эксперименте, активация грелиновых нейронов стимулирует потребление пищи у старых мышей [32]. Ингибирование эффектов грелина

предотвращает связанное со старением ожирение и мышечную дисфункцию [33].

Рецептор грелина (также известен как рецептор, стимулирующий секрецию гормона роста, GHSR), экспрессируется в различных ядрах гипоталамуса и проявляет орексигенное действие совместно с белком AgRP и нейропептидом Y [34]. Хемореактомный анализ показал, что 4-фенилпирацетам, пирацетам, прамирацетам проявляют практически одинаковую ингибирующую активность GHSR ($\text{IC}_{50}=73\text{--}83$ нМ), тогда как ингибирующие эффекты анирацетама и леветирацетама

Таблица 1.
Результаты дифференциального хемотрепактного анализа 4-фенилпирацетам и молекул сравнения.
Примечание:
«*» обозначает репликационный хемотрепактный эксперимент.

Ген	Константы активации (EC50) таргетных белков протеома	4-фенилпирацетам	Пирацетам	Анирацетам	Прамирацетам	Леветирацетам
AA2R	аденозиновый рецептор A2A	111,98	376,75	178,76	127,46	739,9
AA3R	аденозиновый рецептор A3A	57,8	78,4	53,0	63,1	70,92
AAR	аденозиновый рецептор любого типа	285,78	422	339,76	463,2	411,3
ADRB3	бета-3-адренергический рецептор	64,098	267,56	54,4	234,84	202,2
ADRB3*	бета-3-адренергический рецептор	64,098	267,56	54,4	234,84	202,2
GLP1R	рецептор глюкагоноподобного пептида GLP-1	139,6	61,9	283,4	87,4	272,9
PPARG	гамма-изоформа рецептора пролифераторов пероксисом	1610,6	2073,5	1996,2	3887,6	2327
PPARG*	гамма-изоформа рецептора пролифераторов пероксисом	584,09	1813,8	1777,6	2992,7	296,4
S1PR4	сфингозин-1-фосфатный рецептор 4	1006,6	2212,4	8754	938,6	3524
S1PR5	сфингозин-1-фосфатный рецептор 5	91,48	82,709	726	279,59	287,1
Константы ингибирования белков (IC50)						
CB1	каннабиноидный рецептор 1	306,7	1715,2	500,2	1884,5	2375
CB1*	каннабиноидный рецептор 1	619,97	998,7	1471,4	488,1	655,5
CB1/OPRμ	каннабиноидный рецептор 1/опиоидный рецептор мю-типа	146,29	233,28	399,7	354,77	458,2
GHRLR	рецептор грелина	189,62	213,14	271,25	129,68	108,4
GHRLR*	рецептор грелина	83,2	73,8	392,0	73,4	443,5
H1R	гистаминовый рецептор H1	500,69	5663	998,4	1317,5	1587
H2R	гистаминовый рецептор H2	3880,5	8873	9298	1430,2	2994
H3R	гистаминовый рецептор H3	55,2	141,7	146,7	142,9	146,2
H3R*	гистаминовый рецептор H3	27,26	89,11	75,379	28,9	30,95
mGluR5	метаботропный глутаматный рецептор 5	294,7	464,4	451,0	426,8	463,8
mGluR5*	метаботропный глутаматный рецептор 5	34,6	99,9	103,2	101,2	109,4
NPY2R	рецептор-2 нейропептида Y	530,3	689,0	636,0	743,5	699,7
NPY5R	рецептор-5 нейропептида Y	96,5	141,5	287,0	257,2	271,9
OPR μ/κ/δ	опиоидные рецепторы; мю/каппа/дельта	641,8	4916,6	9438	1029,9	1124
OPRL1	рецептор ноцицептина	242,2	296,1	279,5	381,6	293,4
OPRL1*	рецептор ноцицептина	22,974	13,863	64,12	18,748	75,63
ORXR1	рецептор орексина типа 1	468,5	1152,7	1646	972,8	339,6
ORXR2	рецептор орексина типа 2	79,53	237,15	79,57	243,43	184,9

были гораздо слабее (IC50 392 нМ и 443 нМ, соответственно).

В эксперименте, ингибирование медиобазальных грелиновых нейронов гипоталамуса снижало потребление пищи даже после физической нагрузки на выносливость [35]. Введение грелина в четвертый желудочек или непосредственно в одиночное ядро продолговатого мозга блокировало

Ингибирование рецепторов орексинов

Нейропептиды орексины синтезируются нейронами латерального отдела гипоталамуса, активируют одноименные рецепторы OPRX1, OPRX2, влияя на цикл сон/бодрствование, аппетит и базальный уровень метаболизма. Напомним, что название

эффекты холецистокинина, белкового сигнала насыщения [31]. Введение грелина в дорсомедиальное ядро гипоталамуса способствовало увеличению потребления калорий, замедляло клиренс глюкозы и привело к увеличению прибавки массы тела [36]. Поэтому, ингибирование рецептора GHSR фонутрацетамом способствует противодействию ожирению.

«орексин» происходит от греческого слова «ορεξίς», для которого слово «аппетит» является допустимым переводом.

Настоящее исследование показало, что 4-фенилпирацетам (IC50=469 нМ) и леветирацетам

(IC₅₀=340 нМ) ингибируют рецептор OPRX1 (другие рацетамы: 972–1646 нМ). Кроме того, 4-фенилпирацетам (IC₅₀=79 нМ) и прамирацетам (IC₅₀=80 нМ) могут ингибировать рецептор OPRX2 (другие рацетамы: 185–243 нМ). В репликационном эксперименте 4-фенилпирацетам характеризовался наименьшим значением константы ингибирования орексинового

рецептора OPRX1 (IC₅₀=242 нМ, другие рацетамы: 280–382 нМ). Активация рецепторов OPRX1 в миндалевидном теле усиливает потребление пищи у крыс с моделью ожирения, вызванного жирной диетой, а ингибирование – снижало [37]. Поэтому, ингибирование 4-фенилпирацетамом рецепторов OPRX1/2 может снижать избыточное потребление пищи.

Ингибирование опиоидных рецепторов

Фармакологические исследования опиатов и их антагонистов показали, что ингибирование опиатных рецепторов может быть использовано для лечения булимии [38]. Настоящее исследование указало на антиопиоидные эффекты 4-фенилпирацетама для рецепторов подтипов мю/каппа/дельта (IC₅₀=642 нМ, другие рацетамы 1030–9438 нМ). Индивидуальное влияние опиоидных рецепторов подтипов мю, каппа, дельта на пищевое поведение и на потребление пищи практически не исследовано.

Метаанализ доклинических исследований подтвердил орексигенные эффекты опиоидных агонистов и анорексигенные эффекты опиоидных антагонистов [39]. Налтрексон (антагонист преимущественно мю-опиоидных рецепторов, в меньшей степени каппа-опиоидных рецепторов) может вызывать потерю веса [40]. Блокада каппа-опиоидных рецепторов уменьшает ожирение, вызванное дефицитом эстрогена вследствие овариэктомии, за счет увеличения расхода энергии через путь mTOR [41].

Ингибирование каннабиоидных рецепторов

Активация каннабиоидного рецептора CB1 приводит к взаимодействию рецептора с G-белками G(i) и G(o), ингибированию аденилатциклазы, кальциевых каналов N- и L-типа, активации внутренних выпрямляющих калиевых каналов, митоген-активируемой протеинкиназы (MAPK), фосфолипазы C и фосфоинозитид-3-киназы (PI3K) [42]. CB1 влияет на прием пищи, моторику желудочно-кишечного тракта, стимулирует высвобождение орексигенного бета-эндорфина [43]. Риск ожирения связан с изменением метаболизма глюкозы в мозге и снижением плотности CB1 рецепторов [44]. Специфические молекулы-антагонисты CB1 снижают гедонический аспект приема пищи посредством дофамин-зависимого механизма [45]. Настоящее исследование показало, что 4-фенилпирацетам может ингибировать рецептор CB1 (IC₅₀=146 нМ, другие рацетамы:

233–458 нМ). Репликационное хемореактивное исследование показало схожие результаты (4-фенилпирацетам: IC₅₀=307 нМ, другие рацетамы 500–2375 нМ).

Блокада рецептора CB1 специфическим антагонистом снижала вес тела, массу внутрибрюшинной жировой ткани, уровень триглицеридов (ТГ) в сыворотке крови и уровень инсулина на модели гипометаболического и гипоталамического ожирения у крыс, индуцированный глутаматом натрия [46]. Кроме того, ингибирование рецептора CB1 тормозит провоспалительные реакции макрофагов, включающую активацию инфламмосомы NLRP3 и секрецию IL1β. Ингибирование этих процессов может тормозить потерю бета-клеток поджелудочной железы и, соответственно, ослабляет прогрессирование сахарного диабета 2-го типа [47].

Активация рецептора глюкагоноподобного пептида-1

Перспективным направлением лечения ожирения является воздействие на активность глюкагоноподобного пептида GLP-1, который необходим для активации рецептора глюкагона и, соответственно, «сжигания жира» [48]. В эксперименте у мышей лираглутид, агонист рецептора GLP-1 (GLP1R), снижал экспрессию гипоталамических рецепторов серотонина 5-HT_{2A}, аппетит и массу тела независимо от синтеза серотонина [49]. Метаанализ позволил получить подтверждения

того, что GLP-1-подобная активность способствует снижению массы тела и проявлений метаболического синдрома (повышенное АД, снижение триглицеридов, ЛПОНП, ЛПНП, повышение уровней ЛПВП) [50]. Настоящее исследование показало, что рецептор GLP-1 может активироваться исследованными молекулами: значения константы EC₅₀ лежали в диапазоне 62–283 нМ; значение EC₅₀ для 4-фенилпирацетама лежало в середине этого диапазона (EC₅₀=139 нМ).

Активация гамма-рецептора пролифераторов пероксисом

Гамма-рецептор пролифераторов пероксисом (PPARγ) регулирует выработку грелина, аппетит и потребление пищи. Повышенная экспрессия/активность PPARγ усиливает передачу сигналов через каскад mTORC1, снижая уровни грелина в гипоталамусе и в крови. В результате, снижается потребление пищи как у худых мышей линии C57BL/6J, так и у мышей с моделью ожирения, вызванного жирной диетой [51]. Настоящее исследование показало, что леветирацетам (296 нМ) и 4-фенилпирацетам (584 нМ) характеризуются

самыми малыми значениями EC₅₀ рецептора PPARγ (другие рацетамы: 1777–2992 нМ). В репликационном исследовании на независимой выборке данных наиболее низким значением константы EC₅₀ характеризовался 4-фенилпирацетам (EC₅₀=1610 нМ, другие рацетамы: 2000–3887 нМ). Несмотря на достаточно слабый эффект (значения констант в диапазоне сотен наномоль/л), активация PPARγ будет способствовать усилению антигрелиновых эффектов леветирацетама и 4-фенилпирацетама.

Активация адренорецепторов типа бета-3

Активация передачи сигналов бета-адренергических рецепторов предотвращает ожирение и дисфункцию жировой ткани [52]. У мышей на диете с высоким содержанием жиров усиление термогенеза в белой жировой ткани, опосредованного бета-адренорецепторами, способствует потере избыточной жировой ткани [53]. По хемореактомным

данным анирацетам ($EC_{50}=54$ нМ) и 4-фенилпирацетам ($EC_{50}=64$ нМ) являются активаторами бета-3-адренергических рецепторов (EC_{50} других рацетамов: 202–267 нМ). Селективные агонисты бета-3-адренергических рецепторов исследуются как потенциальные препараты для лечения ожирения [54, 55].

Ингибирование глутаматных рецепторов

Уровни глутамовой кислоты в крови прямо пропорциональны окружности талии, площади висцеральной жировой ткани и риску неалкогольной жировой болезни печени. При этом, уровни глутамата в крови отражают синтез *in vivo*, а не потребление этой аминокислоты с пищей [56]. Изотопные исследования на ^{13}C -глюкозе показали, что у крыс, склонных к ожирению, происходит избыточная выработка глутамата вследствие снижения астроцитарной рециркуляции глутамата (снижение экспрессии глутаминсинтетазы и белков – переносчиков глутамата GLT-1) [57].

Настоящее исследование показало, что рацетамы могут ингибировать метаболитный рецептор mGluR5 глутамата (глутаматного $IC_{50}=35$ нМ, другие рацетамы: 100–110 нМ), причём 4-фенилпирацетам, очевидно, является специфическим ингибитором mGluR5 (IC_{50} для других типов рецепторов глутамата – более 2000 нМ). В репликационном

эксперименте (обучение на выборке молекул с меньшим сродством к mGluR5) 4-фенилпирацетам также характеризовался наименьшим значением константы $IC_{50}=295$ нМ (другие рацетамы: 420–664 нМ). Глутаматный рецептор mGluR5 реализует свои эффекты через каскады G-белков, фосфатидилинозитола/кальция и необходим для регуляции синаптической пластичности. Аллостерическая регуляция mGluR1 и mGluR5 может использоваться для терапии расстройств, связанных с переизбытком [58]. В частности, инактивация гена рецептора mGluR5 тормозит развитие ожирения у мышей [59].

Важно также отметить, что ингибирование глутаматных рецепторов может являться механизмом реализации антиастенических эффектов 4-фенилпирацетама, т.к. повреждение нейронов головного мозга вследствие глутаматной эксайтотоксичности – один из патофизиологических механизмов астении [60].

Ингибирование ноцицептинового рецептора

Ноцицептин регулирует болевые реакции, стимулирует тревожность и набор избыточной массы тела (по всей видимости, вследствие феномена «заедания стресса»). Инъекции ноцицептина в оболочку прилежащего ядра полосатого тела или вентромедиального ядра гипоталамуса увеличивают потребление пищи [61]. Ноцицептин вызывал

гиперфагию у кур и этот эффект усиливался при предварительном применении антагониста серотонинового рецептора 5-HT_{2c} [62]. Настоящее исследование показало, что 4-фенилпирацетам, пирацетам, прамирацетам могут ингибировать рецептор ноцицептина ($IC_{50}=15$ –22 нМ), что важно для терапии депрессии и ожирения [63].

Модуляция активности гистаминовых рецепторов

Интрацеребровентрикулярное введение гистамина и норадреналина снижало потребление пищи у цыплят-бройлеров [64]. Одним из способов увеличения высвобождения гистамина гипоталамуса является использование антагонистов H₃-рецептора (H₃R) [65]. Настоящее исследование показало возможность того, что 4-фенилпирацетам – ингибитор H₃R ($IC_{50}=55$ нМ, другие рацетамы 142–150 нМ). В репликационном исследовании получены схожие результаты ($IC_{50}=25$ нМ, остальные рацетамы – 30–90 нМ). При этом, воздействие исследованных молекул на другие типы рецепторов гистамина

было гораздо слабее: значения IC_{50} составили 500–5664 нМ для гистаминовых рецепторов H₁ и 1430–9298 нМ для гистаминовых рецепторов H₁.

Соединения, которые усиливают высвобождение гистамина (такие, как селективные антагонисты H₃R) исследуются как средства для лечения ожирения (производные тетрагидрохиназолинов, пирролидинона, трициклических гетероциклов и др.). Например, двойной антагонист H₃R и сигма-2-рецепторов показал эффективность в ингибировании увеличения веса в экспериментальных моделях ожирения [66].

Активация аденозиновых рецепторов

Активация рецепторов типа A_{2A} активирует бурную жировую ткань и защищает мышей от ожирения, вызванного диетой [67]. Сверхэкспрессия аденозинового рецептора A₁ в жировой ткани мышей тормозило резистентность к инсулину при ожирении, вызванном гиперкалорийной диетой [68]. Настоящее исследование показало,

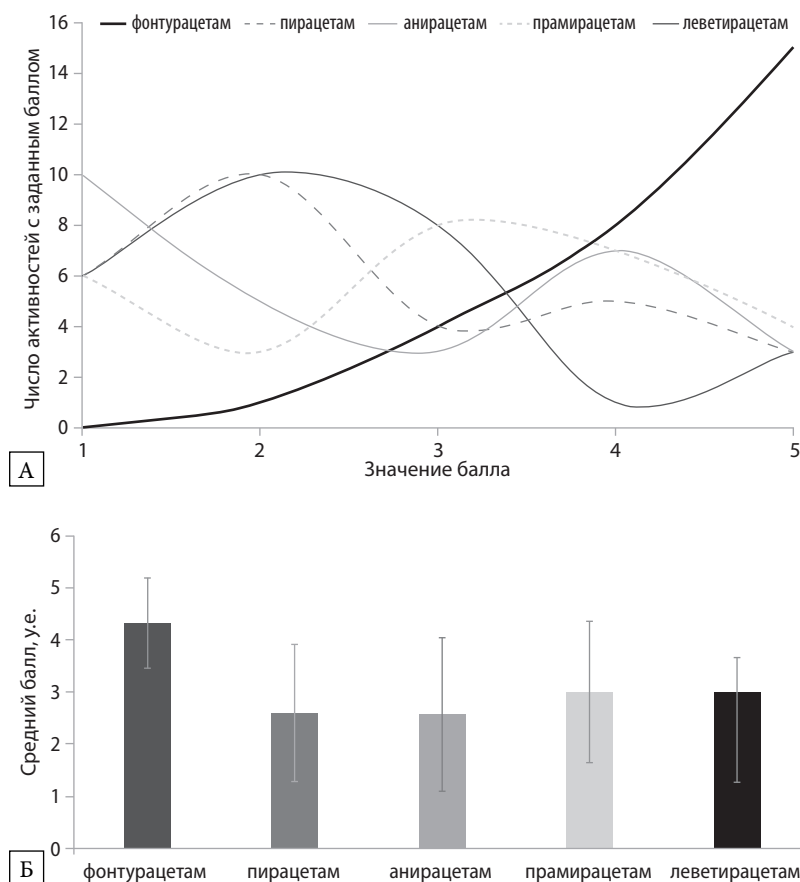
что 4-фенилпирацетам может активировать аденозиновые рецепторы типа A_{2A} более эффективно ($EC_{50}=111$ нМ), чем все другие рацетамы ($EC_{50}=137$ –740 нМ). Агонисты аденозиновых рецепторов A_{2A} снижают потребление пищи у крыс [69] и продемонстрировали эффекты против ожирения у мышей на жирной диете [70].

Активация сфингозин-фосфатных рецепторов

Сфингозин-1-фосфат – биоактивный лизофосфолипид, оказывающий разнообразное физиологическое действие, в т.ч. регулирующий

миграцию лимфоцитов, трансформацию клеток радиальной глии в астроциты и метаболизм липидов. Настоящее исследование указало на умеренное

Рисунок 2. Балльные оценки эффекта исследованных молекул на противодействие ожирению (по данным хемореактивного анализа). Более высокое значение балла для молекулы соответствует большей степени воздействия молекулы на ожирение.
А) Распределения значений балла по всем типам рецепторов.
Б) средние значения балла с указанием стандартных отклонений. Усреднение проводилось по всей исследованной выборке рецепторов.



сфингозин-1-фосфат-подобное действие 4-фенилпирацетама и прамирацетама ($EC_{50}=940-1000$ нМ, другие рацетамы: 2212–8754 нМ) по отношению к сфингозин-1-фосфатному рецептору-4. Рецептор-5 сфингозин-1-фосфата 5 может активироваться

4-фенилпирацетамом и пирацетамом ($EC_{50}=83-92$ нМ, другие рацетамы: 280–726 нМ). В эксперименте аналог сфингозин-1-фосфата FTY720 подавлял ожирение, снижая уровень хронического воспаления и уменьшая накопление церамидов в мышцах [71].

Суммарные эффекты рацетамов на ожирение

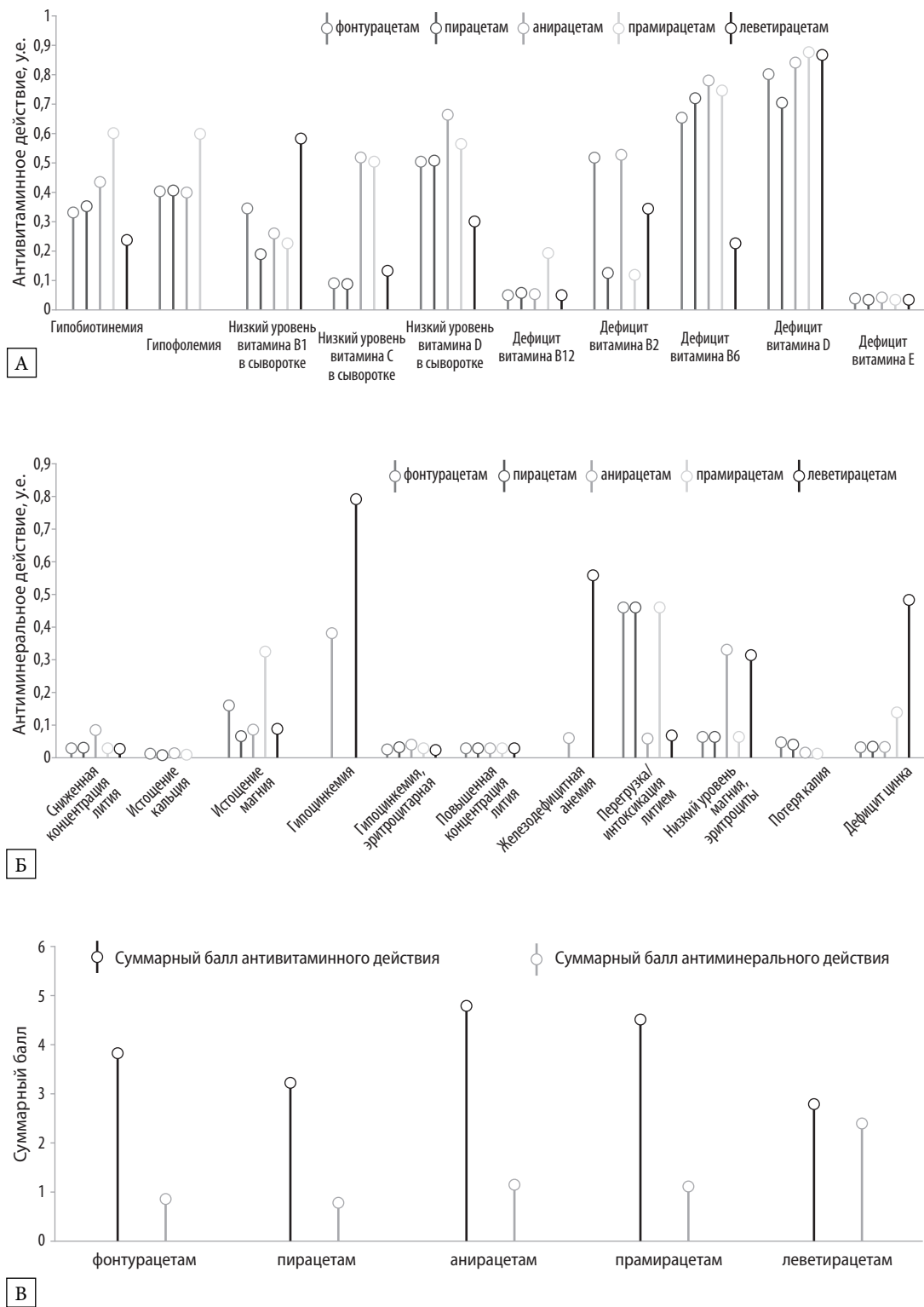
Таким образом, 4-фенилпирацетам и другие исследованные молекулы, взаимодействуя с перечисленными выше рецепторами, могут противодействовать различным патофизиологическим механизмам формирования ожирения. Все исследованные рацетамы в какой-то мере проявляли эти эффекты по отношению к некоторым из исследованных рецепторов. В настоящем разделе сравнены суммарные эффекты каждой из молекул на всю исследованную выборку белков-рецепторов.

На рис. 2 приведена балльная диаграмма, оценивающая сравнительный эффект в противодействии исследованных молекул ожирению. Диаграмма построена на основании всего комплекса различий между молекулами во взаимодействиях с белками-рецепторами. Балл для каждой молекулы вычислялся как порядковый номер этой молекулы при упорядочении по убыванию значений хемореактивных констант (IC_{50} , EC_{50}), связанных с противодействием ожирению. Например, хемореактивные оценки константы IC_{50} для ингибирования рецептора NPY5R нейропептида Y составили 97 нМ для 4-фенилпирацетама, 142 нМ для пирацетама,

287 нМ для анирацетама, 257 нМ для прамирацетама и 272 нМ для леветирацетама. Упорядочение этих значений по убыванию (т.е. 287, 272, 257, 142, 97) дает 1 балл для анирацетама, 5 баллов для 4-фенилпирацетама и т.д.

Из полученных оценок суммарных эффектов исследованных рацетамов на патофизиологию ожирения вполне очевидно, что наиболее выраженным эффектом отличался именно 4-фенилпирацетам. Для пирацетама и леветирацетама типичным значением балла влияния на ожирение было «2», для прамирацетама – «3» (рис. 2А). В тоже время, среди исследованных взаимодействий с рецепторами для 4-фенилпирацетама наиболее частым значением балла влияние на ожирение было «5». Результаты усреднения баллов по всей выборке рецепторов подтверждают этот вывод: для 4-фенилпирацетама среднее значение балла составило 4.3 ± 0.9 , для прамирацетама – 3.0 ± 1.4 , а для всех остальных молекул: 2.5 ± 1.5 . Таким образом, среди рассмотренных рацетамов 4-фенилпирацетам отличался наибольшим потенциальным воздействием на ожирение.

Рисунок 3. Фармакоинформационные оценки антивитаминных и антиминеральных свойств исследованных молекул. А) Антивитаминное действие, Б) Антиминеральное действие, В) Суммарные баллы.



Об антивитаминном действии рацетамов: вопросы безопасности и повышения эффективности терапии

Как было указано во введении, патофизиология ожирения и астении включает микронутриентные дефициты. Зачастую, дефициты витаминов и минералов формируются как результат ятрогенных факторов, в т.ч. вследствие стимулирования лекарствами интенсивных потерь тех или иных микронутриентов. Фармакоинформационные профили исследуемых соединений указали на существенные

различия в антивитаминном действии этих молекул (рис. 3). Наивысшие баллы антивитаминного воздействия найдены для анирацетама (4.8 балла) и прамирацетама (4.5), а наивысший балл антиминерального воздействия найден для леветирацетама (2.4 балла).

Очевидно, что наиболее выраженным «антимикронутриентным» действием характеризовались

анирацетам и прамирацетам, которые могут стимулировать выведение магния, цинка, лития, витаминов группы В (биотина, В1, В2, В6 фолатов), витаминов С и D (рис. 3А, Б). 4-фенилпирацетам отличался умеренным профилем антивитаминного действия (меньше, чем анирацетам и прамирацетам, на одном уровне с пирацетамом). 4-фенилпирацетам и пирацетам характеризовались наименьшим антимиеральным действием:

суммарный балл в диапазоне 0.77–0.87. Суммарный балл 4-фенилпирацетама по всем витаминам и минералам составил 4.7, (рис. 3В), что соответствует, в среднем, увеличению риска выведения того или иного микронутриента приблизительно на 20%. Соответственно, дополнение терапии 4-фенилпирацетамом витаминами группы В, D, С в физиологических дозах существенно снизит риск потерь микронутриентов.

Заключение

Метаболический синдром и ожирение являются наиболее частым состоянием, коморбидным цереброваскулярной патологии. Изучение лекарств, используемых для профилактики и лечения цереброваскулярных заболеваний, на предмет патофизиологического воздействия на обмен жиров и углеводов позволяет повышать эффективность терапии основного заболевания. Выбор ноотропного препарата, характеризующегося не только нейропротекторным, но и анорексигенным и противовоспалительным действиями, будет снижать вклад МС в патофизиологию инсульта, хронической ишемии мозга, нейродегенеративных заболеваний.

Дифференциальный хемореактомный анализ 4-фенилпирацетама, пирацетама, анирацетама, прамирацетама и леветирацетама позволил установить молекулярные механизмы воздействия 4-фенилпирацетама на снижение массы тела. Эти механизмы, по всей видимости, связаны с активацией рецепторов адреналина, аденозина, глюкагоноподобного пептида, сфингозинфосфата, пролифераторов пероксисом и с ингибированием каннабиноидных, опиоидных, гистаминовых, глутаматных, ноцицептиновых, орексиновых и нейропептид-Υ рецепторов. Фармакоинформационный анализ указал на целесообразность совместного приема 4-фенилпирацетама с витаминами С, D и группы В.

Литература | References

- Badalyan O.L., Savenkov A.A., Avakyan G.N., Yutskova E.V. Possibilities of application of nootropic drugs in treatment of epilepsy (literature review). *Epilepsy and paroxysmal conditions*. 2013;5(2):24–30. (In Russ.)
Бадалян О.Л., Савенков А.А., Авакян Г.Н., Ютскова Е.В. Возможности применения ноотропных препаратов в комплексном лечении эпилепсии. Эпилепсия и пароксизмальные состояния. 2013;5(2):24–30.
- Kovalev G.I., Akhapkina V.I., Abaimov D.A., Firstova Yu. Yu. Phenotropil as a receptor modulator of synaptic neurotransmission. *Nervous diseases*. 2007;4(2):22–26. (in Russ.)
Ковалев Г.И., Ахалкина В.И., Абаймов Д.А., Фирстова Ю.Ю. Фенотропил как рецепторный модулятор синаптической нейротрансмиссии. Нервные болезни. 2007;4(2):22–26.
- Tokareva E.R., Loginova N.B. Possibilities of Neuroprotective Therapy using Actitropil (Fonturacetam) in Post-COVID Patients with Comorbid Neurological Diseases. *Nervous Diseases*. 2023;3(3):62–68. (in Russ.) doi: 10.24412/2226–0757–2023–13008.
Токарева Е.Р., Логинова Н.Б. Возможности нейропротективной терапии препаратом Актитропил (фонтурецетам) у пациентов в постковидном периоде с коморбидной неврологической патологией. Нервные болезни, 2023;3(3):62–68. doi: 10.24412/2226–0757–2023–13008
- Zvejniece L., Svalbe B., Vavers E., Makrecka-Kuka M., Makarova E., Liepins V., Kalvinsh I., Liepinsh E., Dambrova M. S-phenylpiracetam, a selective DAT inhibitor, reduces body weight gain without influencing locomotor activity. *Pharmacol Biochem Behav*. 2017 Sep;160:21–29. doi: 10.1016/j.pbb.2017.07.009.
- Gromova O.A., Torshin I. Yu. Micronutrients and reproductive health. Management. 2nd edition revised and expanded. Moscow. GEOTAR-Media Publ., 2022, 832 pp. (in Russ.) ISBN 978–5–9704–6786–2.
Громова О.А., Торшин И.Ю. Микронутриенты и репродуктивное здоровье. Руководство. 2-е издание переработанное и дополненное. М: ГЭОТАР-Медиа, 2022, 832 с. ISBN 978–5–9704–6786–2.
- Zhang F., Liu L., Zhang C., Ji S., Mei Z., Li T. Association of Metabolic Syndrome and Its Components With Risk of Stroke Recurrence and Mortality: A Meta-analysis. *Neurology*. 2021 Aug 17;97(7): e695–e705. doi: 10.1212/WNL.00000000000012415.
- Atti A.R., Valente S., Iodice A., Caramella I., Ferrari B., Albert U., Mandelli L., De Ronchi D. Metabolic Syndrome, Mild Cognitive Impairment, and Dementia: A Meta-Analysis of Longitudinal Studies. *Am J Geriatr Psychiatry*. 2019 Jun;27(6):625–637. doi: 10.1016/j.jagp.2019.01.214.
- Al-Hussaini H.A., Alburghaif A.H., Naji M.A. Leptin hormone and its effectiveness in reproduction, metabolism, immunity, diabetes, hopes and ambitions. *J Med Life*. 2021 Sep-Oct;14(5):600–605. doi: 10.25122/jml-2021–0153.
- Beeler J.A., Faust R.P., Turkson S., Ye H., Zhuang X. Low Dopamine D2 Receptor Increases Vulnerability to Obesity Via Reduced Physical Activity, Not Increased Appetitive Motivation. *Biol Psychiatry*. 2016 Jun 1;79(11):887–97. doi: 10.1016/j.biopsych.2015.07.009.
- Ribeiro G., Maia A., Cotovio G., Oliveira F.P.M., Costa D.C., Oliveira-Maia A.J. Striatal dopamine D2-like receptors availability in obesity and its modulation by bariatric surgery: a systematic review and meta-analysis. *Sci Rep*. 2023 Mar 27;13(1):4959. doi: 10.1038/s41598–023–31250–2.
- Labouesse M.A., Sartori A.M., Weinmann O., Simpson E.H., Kellendonk C., Weber-Stadlbauer U. Striatal dopamine 2 receptor upregulation during devel-

- oment predisposes to diet-induced obesity by reducing energy output in mice. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2018 Oct 9;115(41):10493–10498. doi: 10.1073/pnas.1800171115.
12. 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 Jan 1;72(1):126–134. doi: 10.2337/db22–0221.
13. García-Cárceles J., Decara J. M., Vázquez-Villa H. et al. A Positive Allosteric Modulator of the Serotonin 5-HT(2C) Receptor for Obesity. *J Med Chem*. 2017 Dec 14;60(23):9575–9584. doi: 10.1021/acs.jmedchem.7b00994.
14. Choi W. G., Choi W., Oh T. J. et al. Inhibiting serotonin signaling through HTR2B in visceral adipose tissue improves obesity-related insulin resistance. *J Clin Invest*. 2021 Dec 1;131(23):e145331. doi: 10.1172/JCI145331.
15. Kesić M., Baković P., Horvatiček M., Proust B. L. J., Štefulj J., Čičin-Šain L. Constitutionally High Serotonin Tone Favors Obesity: Study on Rat Sublines With Altered Serotonin Homeostasis. *Front Neurosci*. 2020 Mar 25;14:219. doi: 10.3389/fnins.2020.00219.
16. Torshin I. Yu (Ed. Gromova O. A.). Sensing the change from molecular genetics to personalized medicine. Nova Biomedical Books, NY, USA, 2009, In “Bioinformatics in the Post-Genomic Era” series. ISBN 1–60692–217–0.
17. Torshin I. Yu., Gromova O. A., Fedotova L. E., et al. Chemoreactomic analysis of citrulline malate molecules. *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, neuropsychiatry, psychosomatics*. 2017;9(2):30–35. (in Russ.) doi: 10.14412/2074–2711–2017–2–30–3.
- Торшин И. Ю., Громова О. А., Федотова Л. Э. и др. Хемореактомный анализ молекул цитруллина и малата. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2017;9(1):30–35.
18. Torshin I. Yu. Bioinformatics in the post-genomic era: physiology and medicine. Nova Biomedical Books, NY, USA (2007). ISBN 1–60021–752–4.
19. 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):24–28. (in Russ.)
- 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):24–28.
20. Torshin I. Y. On solvability, regularity, and locality of the problem of genome annotation. *Pattern Recognition and Image Analysis. Advances in Mathematical Theory and Applications*. 2010;20(3):386–395. (in Russ.)
21. Torshin I. Yu., Gromova O. A., Sardaryan I. S., Fedotova L. E. Comparative chemoreactomy analysis of mexidol. *Journal of Neurology and Psychiatry n.a. S. S. Korsakov*. 2017;117(1–2):75–83. (in Russ.)
- Торшин И. Ю., Громова О. А., Сардарян И. С., Федотова Л. Э. Сравнительный хемореактомный анализ мексидола. *Журнал неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова*. 2017;117(1–2):75–83.
22. Bolton E., Wang Y., Thiessen P. A., Bryant S. H. PubChem: Integrated Platform of Small Molecules and Biological Activities. Chapter 12 IN Annual Reports in Computational Chemistry, Volume 4, American Chemical Society, Washington, DC, 2008 Apr.
23. Wishart D. S., Tzur D., Knox C. et al. HMDB: the Human Metabolome Database. *Nucleic Acids Res*. 2007 Jan;35(Database issue):D521–6. doi: 10.1093/nar/gkl923.
24. Torshin I. Yu., Rudakov K. V. On the Procedures of Generation of Numerical Features over Partitions of Sets of Objects in the Problem of Predicting Numerical Target Variables. *Pattern Recognition and Image Analysis*. 2019;29(4):654–667. doi: 10.1134/S1054661819040175.
25. Paterlini S., Panelli R., Gioiosa L. et al. Conditional Inactivation of Limbic Neuropeptide Y-1 Receptors Increases Vulnerability to Diet-Induced Obesity in Male Mice. *Int J Mol Sci*. 2021 Aug 14;22(16):8745. doi: 10.3390/ijms22168745.
26. Vähätalo L. H., Ruohonen S. T., Ailanen L., Savontaus E. Neuropeptide Y in noradrenergic neurons induces obesity in transgenic mouse models. *Neuropeptides*. 2016 Feb;55:31–7. doi: 10.1016/j.npep.2015.11.088.
27. Gumbs M. C. R., Eggels L., Kool T. et al. Neuropeptide Y Signaling in the Lateral Hypothalamus Modulates Diet Component Selection and is Dysregulated in a Model of Diet-Induced Obesity. *Neuroscience*. 2020 Nov 1;447:28–40. doi: 10.1016/j.neuroscience.2019.12.014.
28. Ailanen L., Vähätalo L. H., Salomäki-Myftari H., Mäkelä S., Orpana W., Ruohonen S. T., Savontaus E. Peripherally Administered Y(2)-Receptor Antagonist BIIE0246 Prevents Diet-Induced Obesity in Mice With Excess Neuropeptide Y, but Enhances Obesity in Control Mice. *Front Pharmacol*. 2018 Apr 5;9:319. doi: 10.3389/fphar.2018.00319.
29. Marcos P., Coveñas R. Regulation of Homeostasis by Neuropeptide Y: Involvement in Food Intake. *Curr Med Chem*. 2022;29(23):4026–4049. doi: 10.2174/0929867328666211213114711.
30. Nagi K., Habib A. M. Biased signaling: A viable strategy to drug ghrelin receptors for the treatment of obesity. *Cell Signal*. 2021 Jul;83:109976. doi: 10.1016/j.cell-sig.2021.109976.
31. 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 Apr 1;324(4):R547–R555. doi: 10.1152/ajpregu.00232.2022.
32. Shimizu K., Kaneko K., Koyama D., Ohinata K. Soyfortelin: A ghrelin sensitivity-enhancing peptide that stimulates food intake in aged mice. *FASEB J*. 2023 Apr;37(4):e22836. doi: 10.1096/fj.202201482R.
33. Guillory B., Chen J. A., Patel S., Luo J. et al. Deletion of ghrelin prevents aging-associated obesity and muscle dysfunction without affecting longevity. *Aging Cell*. 2017 Aug;16(4):859–869. doi: 10.1111/acer.12618.
34. Wasinski F., Barrile F., Pedroso J. A. B. et al. Ghrelin-induced Food Intake, but not GH Secretion, Requires the Expression of the GH Receptor in the Brain of Male Mice. *Endocrinology*. 2021 Jul 1;162(7):bqab097. doi: 10.1210/endocr/bqab097.
35. Singh O., Ogden S. B., Varshney S. et al. Ghrelin-responsive mediobasal hypothalamic neurons mediate exercise-associated food intake and exercise endurance. *JCI Insight*. 2023 Dec 22;8(24):e172549. doi: 10.1172/jci.insight.172549.
36. Hyland L., Park S. B., Abdelaziz Y., Abizaid A. Ghrelin infused into the dorsomedial hypothalamus of male mice increases food intake and adiposity. *Physiol Behav*. 2020 Jun 1;220:112882. doi: 10.1016/j.physbeh.2020.112882.
37. Wang M., Sun X., Guo F., Luan X., Wang C., Xu L. Activation of orexin-1 receptors in the amygdala enhanc-

- es feeding in the diet-induced obesity rats: Blockade with μ -opioid antagonist. *Biochem Biophys Res Commun*. 2018 Sep 18;503(4):3186–3191. doi: 10.1016/j.bbrc.2018.08.120.
38. Díaz-Rúa A., Chivite M., Comesaña S., Conde-Seira M., Soengas J. L. The Opioid System in Rainbow Trout Telencephalon Is Probably Involved in the Hedonic Regulation of Food Intake. *Front Physiol*. 2022 Mar 1;13:800218. doi: 10.3389/fphys.2022.800218.
 39. 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 Sep;152:105288. doi: 10.1016/j.neubiorev.2023.105288.
 40. Valbrun L. P., Zvonarev V. The Opioid System and Food Intake: Use of Opiate Antagonists in Treatment of Binge Eating Disorder and Abnormal Eating Behavior. *J Clin Med Res*. 2020 Feb;12(2):41–63. doi: 10.14740/jocmr4066.
 41. Romero-Picó A., Novelle M. G., Al-Massadi O. et al. Kappa-Opioid Receptor Blockade Ameliorates Obesity Caused by Estrogen Withdrawal via Promotion of Energy Expenditure through mTOR Pathway. *Int J Mol Sci*. 2022 Mar 14;23(6):3118. doi: 10.3390/ijms23063118.
 42. Choi H. S., Kim C. S., Hwang C. K. et al. The opioid ligand binding of human μ -opioid receptor is modulated by novel splice variants of the receptor. *Biochem Biophys Res Commun*. 2006 May 19;343(4):1132–40. doi: 10.1016/j.bbrc.2006.03.084.
 43. Oddi S., Dainese E., Sandiford S. et al. Effects of palmitoylation of Cys(415) in helix 8 of the CB(1) cannabinoid receptor on membrane localization and signalling. *Br J Pharmacol*. 2012 Apr;165(8):2635–51. doi: 10.1111/j.1476-5381.2011.01658.x.
 44. Kantonen T., Pekkarinen L., Karjalainen T. et al. Obesity risk is associated with altered cerebral glucose metabolism and decreased μ -opioid and CB(1) receptor availability. *Int J Obes (Lond)*. 2022 Feb;46(2):400–407. doi: 10.1038/s41366-021-00996-y.
 45. Fois G. R., Fattore L., Murineddu G., Salis A., Pintore G., Asproni B., Pinna G. A., Diana M. The novel cannabinoid antagonist SM-11 reduces hedonic aspect of food intake through a dopamine-dependent mechanism. *Pharmacol Res*. 2016 Nov;113(Pt A):108–115. doi: 10.1016/j.phrs.2016.08.012.
 46. Chen W., Chen Z., Xue N., Zheng Z., Li S., Wang L. Effects of CB1 receptor blockade on monosodium glutamate induced hypometabolic and hypothalamic obesity in rats. *Naunyn Schmiedeberg's Arch Pharmacol*. 2013 Aug;386(8):721–32. doi: 10.1007/s00210-013-0875-y.
 47. 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 Sep;19(9):1132–40. doi: 10.1038/nm.3265.
 48. Friedrichsen M. H., Endahl L., Kreiner F. F., Goldwater R., Kankam M., Toubro S., Nygård S. B. 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 Dec;78:101801. doi: 10.1016/j.molmet.2023.101801.
 49. Nonogaki K., Kaji T. Liraglutide, a GLP-1 Receptor Agonist, Which Decreases Hypothalamic 5-HT_{2A} Receptor Expression, Reduces Appetite and Body Weight Independently of Serotonin Synthesis in Mice. *J Diabetes Res*. 2018 Feb 1;2018:6482958. doi: 10.1155/2018/6482958.
 50. Haq Ansari H. U., 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*. 2023 Nov 27; S1530–891X(23)00758–9. doi: 10.1016/j.eprac.2023.11.007.
 51. Li Q., Yu Q., Lin L., Zhang H., Peng M., Jing C., Xu G. Hypothalamic peroxisome proliferator-activated receptor gamma regulates ghrelin production and food intake. *Neuropeptides*. 2018 Jun;69:39–45. doi: 10.1016/j.npep.2018.04.002.
 52. Gado M., Heinrich A., Wiedersich D. et al. Activation of β -adrenergic receptor signaling prevents glucocorticoid-induced obesity and adipose tissue dysfunction in male mice. *Am J Physiol Endocrinol Metab*. 2023 Jun 1;324(6):E514–E530. doi: 10.1152/ajpendo.00259.2022.
 53. Hong J., Shi Y., Chen J., Mi M., Ren Q., Zhang Y., Shen M., Bu J., Kang Y. Konjac glucomannan attenuate high-fat diet-fed obesity through enhancing β -adrenergic-mediated thermogenesis in inguinal white adipose tissue in mice. *Glycoconj J*. 2023 Oct;40(5):575–586. doi: 10.1007/s10719-023-10131-w.
 54. Dąbrowska A. M., Dudka J. Mirabegron, a Selective β 3-Adrenergic Receptor Agonist, as a Potential Anti-Obesity Drug. *J Clin Med*. 2023 Nov 2;12(21):6897. doi: 10.3390/jcm12216897.
 55. Xie J., Liu M., Liu H., Jin Z., Guan F., Ge S., Yan J., Zheng M., Cai D., Liu J. Zeaxanthin ameliorates obesity by activating the β 3-adrenergic receptor to stimulate inguinal fat thermogenesis and modulating the gut microbiota. *Food Funct*. 2021 Dec 13;12(24):12734–12750. doi: 10.1039/d1fo02863d.
 56. Chaouche L., Marcotte F., Maltais-Payette I., Tchernof A. Glutamate and obesity – what is the link? *Curr Opin Clin Nutr Metab Care*. 2024 Jan 1;27(1):70–76. doi: 10.1097/MCO.0000000000000991.
 57. Vollbrecht P. J., Nesbitt K. M., Addis V. M. et al. Differential regulation of nucleus accumbens glutamate and GABA in obesity-prone and obesity-resistant rats. *J Neurochem*. 2023 Feb;164(4):499–511. doi: 10.1111/jnc.15720.
 58. 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 May 15;10(5):2125–2143. doi: 10.1021/acscchemneuro.8b00601.
 59. Santos R. P. M., Ribeiro R., Ferreira-Vieira T. H. et al. Metabotropic glutamate receptor 5 knockout rescues obesity phenotype in a mouse model of Huntington's disease. *Sci Rep*. 2022 Apr 4;12(1):5621. doi: 10.1038/s41598-022-08924-4.
 60. Morimoto Y., Zhang Q., Adachi K. Effects of memantine, an N-methyl-D-aspartate receptor antagonist, on fatigue and neuronal brain damage in a rat model of combined (physical and mental) fatigue. *Biol Pharm Bull*. 2012;35(4):481–6. doi: 10.1248/bpb.35.481.
 61. Stratford T. R., Holahan M. R., Kelley A. E. Injections of nociceptin into nucleus accumbens shell or ventromedial hypothalamic nucleus increase food intake. *Neuroreport*. 1997 Jan 20;8(2):423–6. doi: 10.1097/00001756-199701200-00009.
 62. Zendejdel M., Mokhtarpouriani K., Babapour V., Baghbanzadeh A., Pourrahimi M., Hassanpour S. The effect of serotonergic system on nociceptin/orphanin FQ induced food intake in chicken. *J Physiol Sci*. 2013 Jul;63(4):271–7. doi: 10.1007/s12576-013-0263-x.
 63. Witkin J. M., Statnick M. A., Rorick-Kehn L. M., Pintar J. E., Ansonoff M., Chen Y., Tucker R. C., Ciccocioppo R. The biology of Nociceptin/Orphanin

- FQ (N/OFQ) related to obesity, stress, anxiety, mood, and drug dependence. *Pharmacol Ther.* 2014 Mar;141(3):283–99. doi: 10.1016/j.pharmthera.2013.10.011.
64. Daneshvar M., Zendehdel M., Vazir B., Asghari A. Correlation of Histamine Receptors and Adrenergic Receptor in Broilers Appetite. *Arch Razi Inst.* 2022 Feb 28;77(1):141–149. doi: 10.22092/ARI.2021.354450.1638.
65. Díaz N. F., Flores-Herrera H., García-López G., Molina-Hernández A. Central Histamine, the H(3)-Receptor and Obesity Therapy. *CNS Neurol Disord Drug Targets.* 2019;18(7):516–522. doi: 10.2174/1871527318666190703094846.
66. 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 Jun 24;23(13):7011. doi: 10.3390/ijms23137011.
67. Gnad T., Navarro G., Lahesmaa M. et al. Adenosine/A2B Receptor Signaling Ameliorates the Effects of Aging and Counteracts Obesity. *Cell Metab.* 2022 Apr 5;34(4):649. doi: 10.1016/j.cmet.2022.02.014.
68. Dhalla A. K., Chisholm J. W., Reaven G. M., Belardinelli L. A1 adenosine receptor: role in diabetes and obesity. *Handb Exp Pharmacol.* 2009;(193):271–95. doi: 10.1007/978-3-540-89615-9_9.
69. Micioni Di Bonaventura M. V., Cifani C., Lambertucci C., Volpini R., Cristalli G., Massi M. A2A adenosine receptor agonists reduce both high-palatability and low-palatability food intake in female rats. *Behav Pharmacol.* 2012 Sep;23(5–6):567–74. doi: 10.1097/FBP.0b013e3283566a60.
70. Kim K., Im H., Son Y., Kim M., Tripathi S. K., Jeong L. S., Lee Y. H. Anti-obesity effects of the dual-active adenosine A(2A)/A(3) receptor-ligand LJ-4378. *Int J Obes (Lond).* 2022 Dec;46(12):2128–2136. doi: 10.1038/s41366-022-01224-x.
71. Rivas D. A., Rice N. P., Ezzyat Y., McDonald D. J., Cooper B. E., Fielding R. A. Sphingosine-1-phosphate analog FTY720 reverses obesity but not age-induced anabolic resistance to muscle contraction. *Am J Physiol Cell Physiol.* 2019 Sep 1;317(3): C502–C512. doi: 10.1152/ajpcell.00455.2018.