

Фармакоинформационный, геронтоинформационный и хемореактомный анализ молекулы цитруллина малата, карнитина, сульбутиамина и мельдония для выявления молекулярных механизмов антиастенического действия

И.Ю. Торшин, <https://orcid.org/0000-0002-2659-7998>

О.А. Громова , <https://orcid.org/0000-0002-7663-710X>, unesco.gromova@gmail.com

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

Резюме

Патофизиология астении весьма сложна и связана с хронической болезнью почек, сердечной недостаточностью, хронической обструктивной болезнью легких, саркопенией, бактериальными и вирусными патогенами, микронутриентным дисбалансом питания, гипотиреозом и др. Астения может возникать при чрезмерных (для данного пациента) физических, психических или умственных нагрузках и нарушениях адаптации или носить ятрогенный характер (в частности, вследствие приема лекарств, способствующих усиленным потерям витаминов и микроэлементов), в т. ч. вследствие нежелательных взаимодействий лекарств. Сложный характер патофизиологии астении обуславливает необходимость применения дифференцированного подхода, направленного на устранение основной причины астении у данного пациента. В случае если астения связана, прежде всего, с нарушениями энергетического метаболизма, то патофизиологическим лечением является применение нутриентов, поддерживающих внутриклеточный синтез, таких как цитруллин, цитруллина малат, основными механизмами действия которых является поддержка цикла мочевины, усиление выведения ионов аммония, снижение концентрации лактата в крови. В работе представлены результаты сравнительного фармакоинформационного и хемореактомного анализа цитруллина, цитруллина малата (ЦМ), карнитина, сульбутиамина и мельдония. Профиль фармакологических эффектов цитруллина/ЦМ существенно отличался от профилей других молекул. Для цитруллина/ЦМ выявлены холинергические, антидепрессантные, липид-модифицирующие эффекты и предположено антиастеническое действие при использовании в терапии мышечной дистрофии Дюшенна и при нарушениях углеводного обмена. В отличие от других молекул ЦМ и карнитин не способствуют потерям витаминов и минералов. Ингибирование ЦМ рецептора серотонина 5HT_{3A} может улучшать вестибуляцию, т. к. блокаторы 5-HT₃-рецепторов, концентрирующихся в нейронах вестибулярного аппарата, улучшают тесты на равновесие, ходьбу в эксперименте у мышей. Показано положительное дозозависимое действие цитруллина и ЦМ на продолжительность жизни ряда модельных организмов. Хемореактомный анализ белков-рецепторов молекул указал на новые молекулярные механизмы антиастенического действия ЦМ: ингибирование рецепторов серотонина, сенсорного белка-рецептора кальция, рецепторов хемокинов, липополисахаридов (толл-рецепторов), ноцицептина, глутамата, орексина, пуринов и простаноидов, биосинтез NF-κB и ФНОα.

Ключевые слова: астения, фармакотерапия, гомеостаз микронутриентов, цитруллина малат, фармакоинформатика

Благодарности: работа выполнена с использованием инфраструктуры Центра коллективного пользования «Высокопроизводительные вычисления и большие данные» ФИЦ «Информатика и управление» РАН.

Для цитирования: Торшин ИЮ, Громова ОА. Фармакоинформационный, геронтоинформационный и хемореактомный анализ молекулы цитруллина малата, карнитина, сульбутиамина и мельдония для выявления молекулярных механизмов антиастенического действия. *Медицинский совет*. 2024;18(3):70–79. <https://doi.org/10.21518/ms2024-116>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Pharmacoinformational, gerontoinformational and chemoreactomic analysis of the molecule of citrulline malate, carnitine, sulbutiamine and meldonium to identify the molecular mechanisms of antiasthenic action

Ivan Yu. Torshin, <https://orcid.org/0000-0002-2659-7998>

Olga A. Gromova , <https://orcid.org/0000-0002-7663-710X>, unesco.gromova@gmail.com

Federal Research Center “Computer Science and Control” of the Russian Academy of Sciences; 44, Bldg. 2, Vavilov St., Moscow, 119333, Russia

Abstract

The pathophysiology of asthenia is very complex and is associated with chronic kidney disease, heart failure, chronic obstructive pulmonary disease, sarcopenia, bacterial and viral pathogens, micronutrient nutritional imbalances, hypothyroidism, etc. Asthenia can occur with excessive (for a given patient) physical, mental or mental stress and adaptation disorders or be iatrogenic

in nature (in particular, due to taking medications that contribute to increased loss of vitamins and microelements), incl. due to unwanted drug interactions. The complex nature of the pathophysiology of asthenia necessitates the use of a differentiated approach aimed at eliminating the main cause of asthenia in a given patient. If asthenia is associated primarily with disorders of energy metabolism, then the pathophysiological treatment is the use of nutrients that support intracellular synthesis - such as citrulline, citrulline malate, the main mechanisms of action of which are supporting the urea cycle, increasing the excretion of ammonium ions, reducing the concentration lactate in the blood. The paper presents the results of a comparative pharmacoinformatic and chemoreactomic analysis of citrulline, citrulline malate (CM), carnitine, sulbutiamine and meldonium. The profile of pharmacological effects of citrulline/CM was significantly different from the profiles of other molecules. For citrulline/CM, cholinergic, antidepressant, and lipid-modifying effects have been identified and an antiasthenic effect has been suggested when used in the treatment of Duchenne muscular dystrophy and for disorders of carbohydrate metabolism. Unlike other molecules, CM and carnitine do not contribute to the loss of vitamins and minerals. Inhibition of the CM serotonin 5HT_{3A} receptor may improve vestibulation because blockers of 5-HT₃ receptors concentrated in neurons of the vestibular apparatus, improves tests of balance and walking in an experiment in mice. A positive dose-dependent effect of citrulline and CM on the lifespan of a number of model organisms has been shown. Chemoreactomic analysis of molecular receptor proteins indicated new molecular mechanisms of the antiasthenic action of CM: inhibition of serotonin receptors, calcium sensor protein receptors, chemokine receptors, lipopolysaccharides (toll receptors), nociceptin, glutamate, orexin, purines and prostanoids, biosynthesis of NF- κ B and TNF α .

Keywords: asthenia, pharmacotherapy, micronutrient homeostasis, citrulline malate, pharmacoinformatics

Acknowledgements. The work was carried out within the using the infrastructure of the Federal Research Center "Computer Science and Control" of the Russian Academy of Sciences.

For citation: Torshin IYu, Gromova OA. Pharmacoinformational, gerontoinformational and chemoreactomic analysis of the molecule of citrulline malate, carnitine, sulbutiamine and meldonium to identify the molecular mechanisms of antiasthenic action. *Meditsinskiy Sovet.* 2024;18(3):70–79. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2024-116>.

Conflict of interest: the authors declare no conflict of interest.

ВВЕДЕНИЕ

Астения как общая слабость и/или недостаток сил – симптом, характерный для многих острых и хронических заболеваний. В современной биомедицинской литературе слова «астения/слабость» и «усталость» используются как синонимы, и оба относятся к субъективному ощущению, характеризующемуся чувством усталости, снижением физической и умственной работоспособности [1]. Симптоматика астении сопровождается хроническую болезнь почек, застойную сердечную недостаточность, хроническую обструктивную болезнь легких, саркопению (в т. ч. при старении), инфекции (например, менингит, респираторно-вирусные заболевания, туберкулез), недостаточность/дисбаланс питания (дефицит витаминов группы В, железа, магния, калия и др.), гипотиреоз, диабет, депрессию и многие другие хронические заболевания. Кроме того, аутоиммунные заболевания мышц (в т. ч. миопатии) часто могут вызывать астению вследствие воспалительной дегенерации мышечной ткани [2]. Выраженность астении зависит от уровней и активности различных нейрорецепторов: ацетилхолиновых, бета-адренергических [3], ангиотензина II, витамина D [4] и др.

Донозологическая астения (утомление) часто возникает после чрезмерных физических, психических или умственных нагрузок, при неправильном чередовании работы и отдыха, систематическом недосыпании, адаптации к новым климатическим условиям. В отличие от органической, функциональная (реактивная) астения, составляющая 55% в общей выборке астений, характеризуется, прежде всего, принципиальной обратимостью, т. к. возникает вслед или в структуре ограниченных во времени или курабельных патологических состояний.

Основные проявления астении включают усталость, из-за которой возникают рассеянность, трудности

сосредоточения, отвлекаемость; расстройство сна: трудности засыпания, прерывистый сон и кошмары; вегетативные нарушения: сердцебиение, потливость, чувство нехватки воздуха, субфебрилитет, изменение чувствительности: свет воспринимается слишком ярким, раздражающим, а звук – слишком громким; пищеварительные расстройства: тошнота, снижение аппетита, неустойчивый стул, дискомфорт в животе; напряжение разных мышечных групп, особенно шеи и плечевого пояса; головная боль напряжения (ощущение давящей шапочки, повязки); психическая истощаемость: апатия, трудно довести дело до конца. Отдельно стоит упомянуть старческую астению, отличающуюся общим снижением всех видов активности. Обязательные признаки – постепенное снижение массы мышц, сокращение питания, уменьшение двигательной активности, внезапные падения, когнитивные нарушения. «Малыми» симптомами считают мышечный дискомфорт, лихорадку, болезненность лимфоузлов, артралгии, снижение памяти и депрессию.

Астения может являться побочным эффектом некоторых препаратов: антигипертензивных (пропранолол, метопролол, метилдопа, дилтиазем), антидепрессантных (агонист дофамина, леводопа, алпразолам), статинов, петлевых диуретиков [5]. Астения возникает при нежелательных взаимодействиях лекарств (например, опиатов с антихолинэргическими или с антигистаминными препаратами) или вследствие антивитаминовых и антиминеральных свойств лекарств (эстрогены приводят к потере магния и витаминов группы В, диуретики выводят калий, магний, кальций, натрий, эссенциальные микроэлементы и т. п.).

Учитывая столь сложный характер патофизиологии астении, связанной с нарушениями энергетического обмена, прежде всего в кардиомиоцитах, миоцитах скелетных мышц и в нейронах, эффективность антиастенической терапии существенно зависит от качества лечения

основной причины астении. Нарушения энергетического обмена при астении формируют порочный круг нарушений. С одной стороны, в клетках замедляется и снижается синтез АТФ, а, с другой стороны, клетка перегружается токсичными продуктами, образующимися при гипоксии, нарушении цикла трикарбоновых кислот, при повышении концентрации продуктов гликирования. Например, астения, возникшая в результате бактериальной инфекции, должна исчезнуть после проведения успешной антибиотикотерапии. В случае астении, вызванной микронутриентными дефицитами, решением проблемы являются адекватные дозации соответствующих витаминов и микроэлементов [6].

Каждый случай астении индивидуален и может быть обусловлен совершенно разнородными причинами. Поэтому рекомендации по лечению астении носят весьма общий характер и, как правило, акцентируют внимание на лечении основного заболевания, продлении ремиссий хронических состояний, эффективной эрадикации инфекций. Общие мероприятия при снижении жизненного тонуса включают чаще всего облегченный режим труда и отдыха, посильную физическую нагрузку, доброжелательную психологическую обстановку. Полезно питание, обогащенное триптофаном (сыр, бананы, индейка), витаминами группы В (куриные яйца, печень), сырыми овощами и фруктами.

Специфические препараты при астении, недостатке сна и снижении настроения назначает, как правило, невролог, причем назначение и прогноз использования препарата также напрямую зависит от патофизиологии основного заболевания, на фоне которого наблюдается астения. Традиционно в лечении астенического синдрома продолжают использоваться препараты, улучшающие мозговой метаболизм (ноотропы): пирацетам, энцефабол, аминокислотная кислота, холина альфосцерат, инстенон, ципрогептадин; препараты липоевой кислоты, глицин, кортексин, препараты на основе стандартизированных экстрактов гинкго билоба [6, 7]. Однако ноотропы – это не патогенетическая терапия. Альтернативой психостимуляторам является использование в терапии астенических состояний препаратов нейрометаболического действия, включая препараты, оказывающие антистрессовый и адаптогенный эффекты, улучшающие энергетические процессы, оказывающие антиоксидантное действие.

Перспективным направлением антиастенической терапии является использование специальных препаратов, улучшающих или стимулирующих метаболизм, процессы энергообразования, выведение продуктов распада белка. Известно, что вследствие перегрузки диеты белковой пищей в организме повышаются концентрации азотистых продуктов деградации белков, что вызывает эндотелиальное воспаление, хроническую эндотоксикацию организма и, как следствие, астению. Для лечения эндотоксикационной астении применяется ионная соль аминокислоты L-цитруллина – цитруллина малат (ЦМ).

К препаратам с нейрометаболическим действием можно отнести Стимол (цитруллина малат), сульбутиамин, Милдронат и элькарнитин. Фармакологическое действие ЦМ – антиастеническое, нормализующее обменные процессы, общетонизирующее, способствует детоксикации печени. Цитруллин – аминокислота, участвующая

в протекающем в печени цикле нейтрализации аммиака, образующегося в результате распада азотсодержащих соединений. В печени из аммиака образуется мочевины. Цитруллин встраивается в цикл мочевины, повышает выведение ионов аммония. Малат вовлекается в цикл Кребса и глюконеогенез, снижает концентрацию лактата в крови, способствует нормализации обмена веществ, активизирует неспецифические защитные факторы организма.

Антиастеническое действие сульбутиамина связано со стимуляцией метаболизма в ЦНС. Данное синтетическое соединение близко по строению к витамину В1 (тиамин – открытый тиазольный цикл, дополнительная дисульфидная связь), накапливается в клетках ретикулярной формации, гиппокампе и зубчатой извилине, клетках Пуркинье и клубочках зернистого слоя коры мозжечка (по данным иммунофлюоресцентного гистологического исследования). Как димер двух модифицированных молекул тиамин, сульбутиамин является липофильным веществом, которое проникает через гематоэнцефалический барьер лучше, чем тиамин, и увеличивает уровни тиамин и его эфира тиамин-фосфата в головном мозге.

Милдронат (мельдоний) структурно схож с гамма-бутиробетаином, ингибирует бутиробетаингидроксилазу, снижает синтез карнитина и транспорт длинноцепочечных жирных кислот через оболочки клеток, препятствует накоплению в клетках активированных форм неокисленных жирных кислот – производных ацилкарнитина и ацилкоэнзима А. В условиях ишемии восстанавливает равновесие процессов доставки кислорода и его потребления в клетках, предупреждает нарушение транспорта АТФ, одновременно с этим активизирует гликолиз, который протекает без дополнительного потребления кислорода. В результате снижения концентрации карнитина увеличивается синтез гамма-бутиробетаина, обладающего вазодилатирующими свойствами. Этот механизм действия определяет фармакологические эффекты мельдония – повышение работоспособности, уменьшение симптомов психического и физического перенапряжения, активацию тканевого и гуморального иммунитета, кардиопротекторное действие.

Фармакологическое действие элькарнитина (левокарнитин) – анаболическое, антигипоксическое, антитиреодное, стимулирующее жировой обмен и регенерацию тканей. Одно время левокарнитин даже относился к группе витаминов В (т. н. Вt, «витамин роста»), т. к. является кофактором ферментов метаболических процессов (биосинтез кофермента А, КоА). Левокарнитин оказывает анаболическое действие, снижает основной обмен, замедляет распад белковых и углеводов молекул. Способствует проникновению через мембраны митохондрий и расщеплению длинноцепочечных жирных кислот (пальмитиновой и др.) с образованием ацетил-КоА (необходим для обеспечения активности пируваткарбоксилазы в процессе глюконеогенеза, образования кетонных тел, синтеза холина и его эфиров, окислительного фосфорилирования и образования АТФ). Оказывает жирумобилизирующее действие, обусловленное наличием трех лабильных метильных групп. Конкурентно вытесняя глюкозу, включает жирнокислотный метаболический шунт, активность которого не лимитирована кислородом (в отличие

от аэробного гликолиза), поэтому эффективен при гипоксии и астении. Повышает порог резистентности к физической нагрузке, приводит к ликвидации посленагрузочного ацидоза и, как следствие, восстановлению работоспособности после длительных истощающих физических нагрузок. Увеличивает запасы гликогена в печени и мышцах, способствует более экономному его использованию.

Несмотря на то что все сравниваемые действующие фармацевтические вещества – ЦМ, сульбутиамин, Милдронат, элькарнитин в своем фармакологическом действии главным образом проявляют противоастенические эффекты, механизмы действия этих молекул различны. Повторим, что основным механизмом действия цитруллина при астении является активное участие молекулы в цикле мочевины, что способствует более интенсивной переработке и элиминации аммиачных эндотоксинов. Биосинтез аргинина из цитруллина является важным механизмом осуществления антиатерогенного и вазодилаторного эффектов цитруллина. Эффективность ЦМ была показана в рандомизированных клинических исследованиях [8–11].

Воздействие ЦМ на организм не ограничивается перечисленными эффектами. Хемореактомный анализ указал на *антидепрессивные, анксиолитические, противовоспалительные, антикоагулянтные, антивазопрессорные, гипогликемические, антигиперхолестеринемические и антибактериальные* свойства ЦМ. Эти потенциальные эффекты цитруллина малата способствуют более интенсивному восстановлению после интенсивных физических нагрузок и восстановлению пациентов после астении [12].

ХЕМОРЕАКТОМНЫЙ, ФАРМАКОИНФОРМАЦИОННЫЙ И ГЕРОНТОИНФОРМАЦИОННЫЙ АНАЛИЗ СВОЙСТВ МОЛЕКУЛ ЦИТРУЛЛИНА МАЛАТА

Закономерным системно-биологическим продолжением хемореактомного анализа являются фармакоинформационный и геронтоинформационный анализ молекулы цитруллина малата, которые позволяют перейти от рассмотрения эффектов цитруллина на уровне реактома (т. е. совокупности всех химических реакций, которые запрограммированы в геноме клеток пациента) к эффектам на уровне организма. В настоящем исследовании технологии хемореактомного и фармакоинформационного анализа были использованы для выяснения дополнительных механизмов антиастенического действия цитруллина, цитруллина малата и молекул других средств, которые могут быть использованы при астении (карнитин, сульбутиамин, Милдронат).

Хемореактомный, фармакоинформационный и геронтоинформационный анализы свойств молекул основаны на хемореактомной методологии – новейшем направлении приложения систем искусственного интеллекта в области постгеномной фармакологии. В рамках постгеномной парадигмы молекула любого действующего начала «мимикрирует» под определенные метаболиты (вследствие наличия тех или иных сходств в химической структуре) и, связываясь с теми или иными белками протеома, производит соответствующие данному лекарству эффекты (как позитивные, так и негативные) [13].

Анализ фармакологических «возможностей» молекул в рамках хемореактомной методологии проводится посредством сравнения химической структуры исследуемой молекулы со структурами миллионов других молекул, для которых молекулярно-фармакологические свойства уже были изучены в экспериментальных и клинических исследованиях. «Обучение» алгоритмов искусственного интеллекта проводится на основе информации типа “big data”, представленной в базах данных UMLS, PubMed, PubChem, Pharmgkb, и осуществляется с многоуровневым контролем качества обучения в рамках дизайна «скользящий контроль».

Хемореактомная методология основана на новейших технологиях типа «искусственный интеллект», разработанных в рамках комбинаторной теории разрешимости и теории классификации значений признаков [14–16]. Комбинаторная теория разрешимости, представляющая собой развитие алгебраического подхода к задачам распознавания, является современным инструментом для исследования признаковых описаний объектов. Вводится функция расстояния d_x , отражающая «химическое расстояние» между двумя произвольными молекулами. Расстояние d_x является фундаментальной основой для осуществления хемореактомной методологии [12].

Хемореактомный, фармакоинформационный и геронтоинформационный анализы свойств молекул проводят посредством единого подхода. На первом этапе, используя способ вычисления расстояния d_x , устанавливается список наиболее близких к исследуемой молекуле 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 которых 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 геронтоинформационный анализы свойств молекул отличаются в выборе баз данных, которые используются для построения системы искусственного интеллекта. Так, при проведении *хемореактомного анализа* используется информация, извлеченная из баз данных PubChem [17, с. 217–241], HMDB и STRING [18]. При проведении *фармакоинформационного анализа* используется информация из международной классификации АТХ и объединенная выборка данных, собранная из баз данных TTD (Therapeutic target database¹), SuperTarget², MATADOR (Manually Annotated Targets and Drugs Online Resource³) и PDTD (Potential Drug Target

¹ <http://bidd.nus.edu.sg/group/ttd/ttd.asp>.

² http://bioinf-apache.charite.de/supertarget_v2.

³ <http://matador.embl.de>.

Database⁴). Результатами фармакоинформационного анализа являются оценки вероятностей отнесения исследуемой молекулы к тому или иному классу препаратов по АТХ, оценки вероятностей для различных показаний и оценки частот встречаемости возможных побочных эффектов.

Геронтоинформационный анализ основан на данных о геропротективном действии отдельных веществ, представленных в базе данных PubChem [17, с. 217–241], а также данных литературы по геропротекции в базе данных PubMed, собранных посредством системы искусственного интеллекта для компьютеризованного анализа текстов. В результате сбора этой информации нами была разработана база данных GRPROT, включающая информацию по 620 веществам, для которых были экспериментально измерены геропротекторные свойства. В результате проведения геронтоинформационного анализа получают оценки увеличения средней и максимальной продолжительности жизни для модельных организмов (*C. elegans*, *Drosophila Melanogaster*, *Mus Musculus*, *Rattus Norvegicus*), ассоциированные с применением цитруллина малата.

Фармакоинформационный анализ (профилирование) молекул позволяет, во-первых, получить спектр вероятных показаний для назначения цитруллина с количественной оценкой каждого из показаний. Во-вторых, фармакоинформационный анализ позволяет прогнозировать возможные классы лекарств по АТХ, к которым потенциально может быть отнесен цитруллин/ЦМ.

В рамках фармакоинформационного профилирования исследуемых молекул (цитруллин/ЦМ, карнитин, сульбутиамин, Милдронат) достоверные различия были найдены для 142 классов активности. Полученные оценки эффектов существенно не отличались для цитруллина и ЦМ (не более 10%), поэтому в дальнейшем изложении данные приводятся для цитруллина/ЦМ. Проценты схожести фармакологического действия (при сравнении по 142 классам) заметно отличались между молекулы (рис. 1).

Детальный анализ фармакоинформационных профилей веществ позволил уточнить описанные различия между свойствами молекул. Для цитруллина/ЦМ и карнитина фармакоинформационный анализ указал на холинергические, антидепрессантные, липид-модифицирующие эффекты (рис. 1) и с возможным назначением для снижения симптоматики астении при ишемическом инсульте (ИИ), ишемической болезни сердца (ИБС), вирусных инфекциях.

ФАРМАКОИНФОРМАЦИОННЫЙ АНАЛИЗ АНТИВИТАМИННЫХ СВОЙСТВ МОЛЕКУЛ

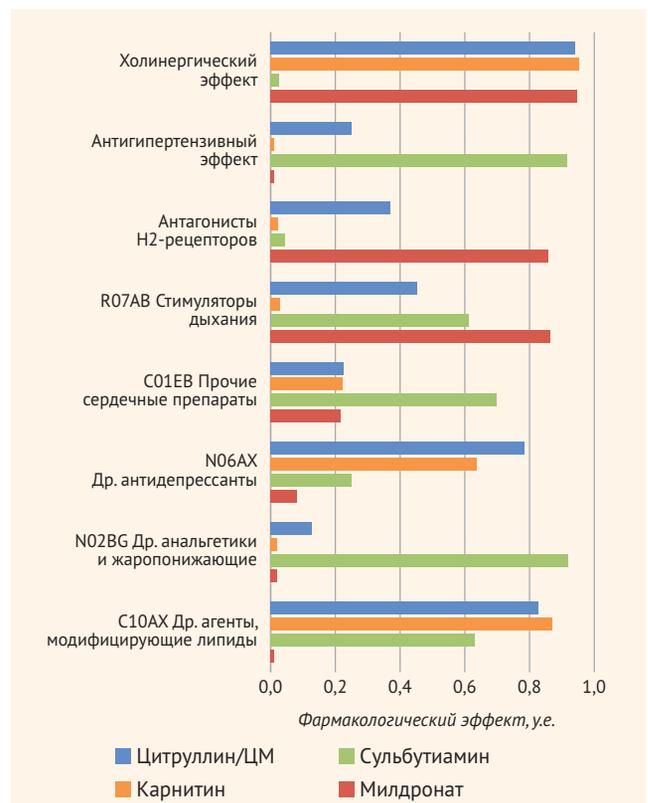
Как было указано выше, многие лекарства приводят к формированию фармакозависимой астении, в т. ч. вследствие интенсивных потерь тех или иных витаминов и микроэлементов (антивитаминовый и антиминеральный эффекты). Фармакоинформационные профили исследуемых молекул указали на ряд различий этих молекул в воздействии на обмен витаминов и минералов (рис. 2). Изученные антиминеральные эффекты включили снижение концентраций в крови лития, кальция, магния, калия, железа

и цинка, антивитаминовые эффекты – снижение уровней витаминов В1, В2, В6, Н, В9, В12, С, D, Е в крови. Анализ фармакоинформационных профилей показал, что изученные молекулы практически не проявляли антиминеральных эффектов за исключением сульбутиамина (источение магния, железодефицитная анемия) и Милдроната (железодефицитная анемия). Наиболее выраженным «антимикронутриентным» действием характеризовался сульбутиамин, который может стимулировать выведение магния, железа, биотина, фолатов, витаминов D, Е (рис. 2А). Милдронат может стимулировать выведение железа, витаминов В2, В6 и биотина. Цитруллин/ЦМ отличался наиболее безопасным профилем антивитаминного действия: суммарный балл по всем витаминам и минералам составил всего 0,5 (рис. 2В), что соответствует в среднем увеличению риска выведения того или иного микронутриента всего на 2,5%. Таким образом, цитруллин/ЦМ не проявляет антивитаминовые и антиминеральные эффекты, что весьма важно для терапии астении, обусловленной микронутриентными дефицитами.

Фармакоинформационный анализ также позволил оценить воздействие исследованных молекул на продолжительность жизни модельных организмов, изучаемых в исследованиях по биологическим процессам старения (геронтоинформационный анализ): *C. elegans*, *Drosophila Melanogaster*, *Mus Musculus*. Термин «геропротекция» подразумевает увеличение продолжительности и качества жизни. Препараты с геропротекторными свойствами способствуют замедлению темпов старения, отдалению возникновения

● **Рисунок 1.** Различия в фармакоинформационных профилях исследованных веществ

● **Figure 1.** Differences in pharmacoinformational profiles of the studied substances



⁴ <http://www.dddc.ac.cn/pdtd>.

патологий, обычно ассоциируемых с пожилым возрастом человека, поэтому для геропротекции важны не только адекватность диеты и двигательной активности, но и рациональный выбор фармакологических препаратов, которые позволяют и сохранить здоровье, и продлить жизнь.

Очевидно, что только в случае цитруллина/ЦМ геропротекторные эффекты, способствующие удлинению средней продолжительности жизни модельных организмов, дозозависимо возрастают при переходе от микромолярных к миллимолярным концентрациям для всех организмов (рис. 3). Такая дозозависимость позволяет утверждать наличие у цитруллина/ЦМ геропротекторных свойств. В случае других молекул дозозависимые эффекты были выявлены не для всех организмов. Например, у сульбутиамина наблюдается дозозависимое возрастание средней продолжительности жизни *C. elegans*, тогда как для *Drosophila Melanogaster* и *Mus Musculus* наблюдается, наоборот, дозозависимое падение длительности жизни.

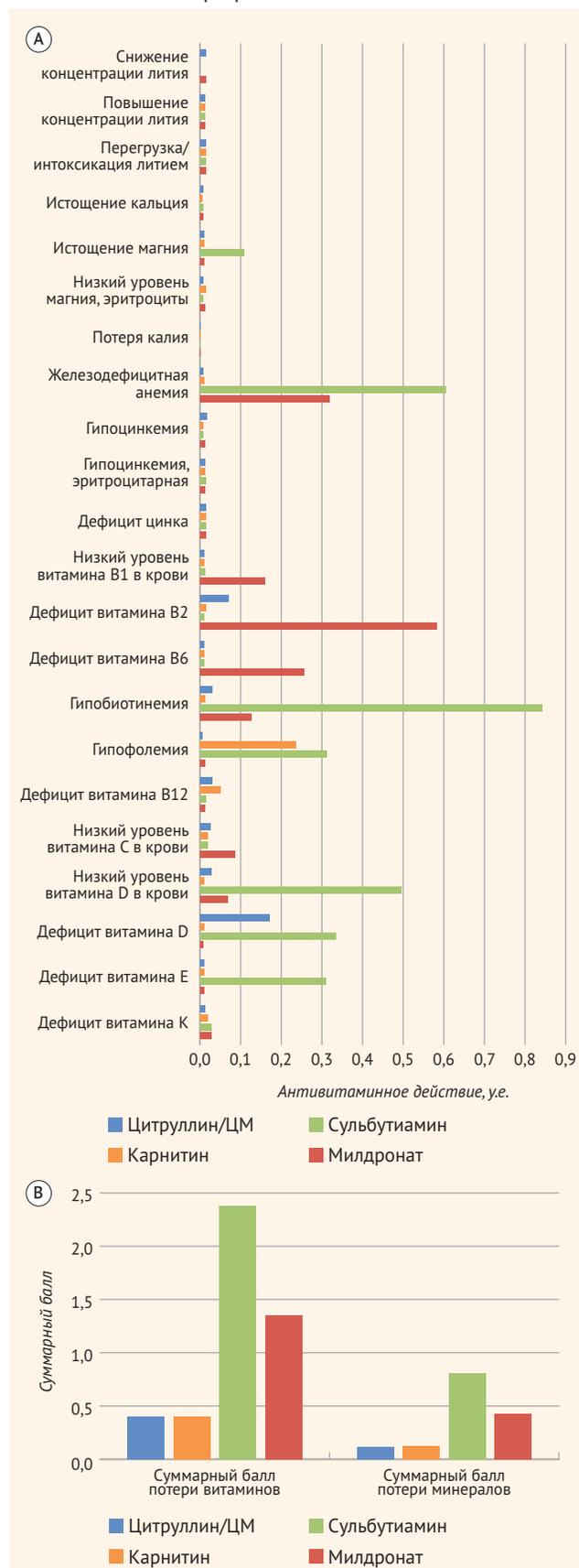
ХЕМОРЕАКТОМНЫЙ АНАЛИЗ БЕЛКОВ-РЕЦЕПТОРОВ МОЛЕКУЛ

Проведенный в настоящей работе хемореактомный анализ таргетных белков в протеоме человека указал на несколько дополнительных молекулярных механизмов антиастенического действия цитруллина/ЦМ, которые ранее не были описаны: ингибирование рецепторов серотонина, сенсорного белка-рецептора кальция, рецепторов хемокинов, ноцицептина, глутамата, орексина, пуринов, простаноидов и толл-рецепторов (рис. 4).

Нарушение обмена серотонина серьезно осложняет лечение пациентов с астенией. Есть исследования, в которых выявлена связь между промотором HTR2A (ген, кодирующий серотониновый рецептор 5HT2A) и медицинскими последствиями нарушений серотонинового обмена у младенцев, повышающими риск развития нейроповеденческих последствий, включая биполярное расстройство, синдром хронической усталости и суицидальное настроение у детей, подростков и у взрослых [19].

Проведенный ранее хемореактомный анализ показал, что ЦМ может ингибировать белок-транспортер серотонина [12]. Настоящее исследование показало, что ЦМ может ингибировать также некоторые разновидности рецепторов серотонина (диапазон значений констант ингибирования IC50 = 157-1095 нМ, рис. 4). Ингибирование ЦМ рецептора серотонина подтипов 5HT2A, 5HT2B, 5HT3A может позитивно влиять на серотониновый обмен. Ингибирование ЦМ рецепторов 5HT3A может вносить свой вклад в борьбу с астенией. В рандомизированном двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании антагонист 5HT3 рецепторов (ондансетрон, 8 мг/сут, 1 мес.) уменьшал утомляемость у пациентов с хроническим гепатитом С (n = 36). Усталость измерялась с использованием проверенной анкеты для самоотчета (шкала влияния усталости и опросник депрессии Бека). В день «0» показатель утомляемости составил 85 ± 28 в группе ондансетрона и 98 ± 27 – в группе плацебо. Прием антагониста рецептора 5-HT3 значительно снизил показатель утомляемости

● **Рисунок 2.** Фармакоинформационные оценки антивитаминовых и антимиеральных свойств исследованных молекул
● **Figure 2.** Pharmacoinformatic assessments of the antivitamin and antimineral properties of the studied molecules



A – антивитаминовое действие, B – суммарные баллы.

● **Рисунок 3.** Результаты геронтоинформационного анализа молекул для различных модельных организмов. Оценки увеличения средней продолжительности жизни
 ● **Figure 3.** Results of gerontoinformational analysis of molecules for various model organisms. Estimates of increase in life expectancy

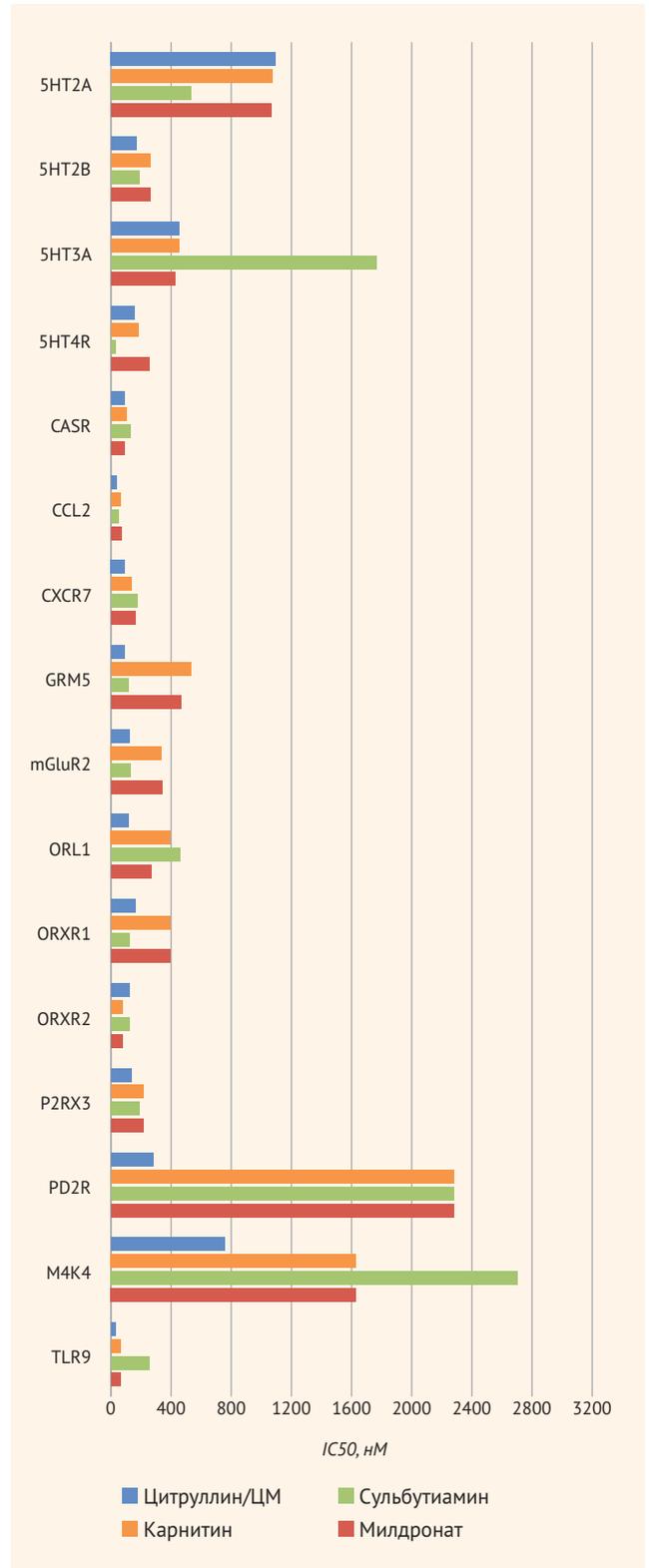


с улучшением более чем на 30% уже на 15-й день (57 ± 39 , $p < 0,01$), и эффекты наблюдались в течение как минимум одного месяца (день 60: показатель 60 ± 37 , $p < 0,01$), тогда как плацебо не имело такого эффекта [20]. Ингибирующее воздействие ЦМ на рецепторы подтипа 5HT3A может также улучшать вестибуляцию, т. к. блокаторы серотониновых 5-HT3-рецепторов, концентрирующихся в нейронах вестибулярного аппарата, улучшают тесты на равновесие, ходьбу в эксперименте у мышей [21].

Цитруллин/ЦМ может ингибировать *сенсорный белок кальция* (CASR, $IC_{50} = 87$ нМ). Ингибирование этого рецептора может иметь антиастенический эффект. Известно, что прием аминогликозидных антибиотиков может спровоцировать внезапные и глубокие приступы слабости, особенно на фоне миастении. Пресинаптический кальций-чувствительный рецептор CASR способствует индуцированной аминогликозидами астении (из-за его роли в модуляции синаптической передачи и его чувствительности к аминогликозидам). Астения, вызванная аминогликозидами, обусловлена усиленной активацией CASR и последующим снижением терминальной возбудимости нейронов [22], поэтому ингибирование CASR соответствует преодолению астении.

Цитруллин и цитруллина малат могут ингибировать *рецепторы глутамата* ($IC_{50} = 90-110$ нМ). Известно, что астения связана с повреждением нейронов головного мозга

● **Рисунок 4.** Хемореактомные оценки констант взаимодействия цитруллина и других исследованных молекул с различными рецепторами человека. Ингибирование рецепторов
 ● **Figure 4.** Chemoreactomic estimates of the interaction constants of citrulline and other studied molecules with various human receptors. Receptor inhibition



Примечание: 5HT2A, 5HT2B, 5HT3A, 5HT4R – серотониновые рецепторы 2A, 2B, 3A, 4R; CASR – сенсорный рецептор кальция; CCL2 – рецептор хемокина CCL2; CXCR7 – рецептор хемокинов CXCR7; GRM5, mGluR2 – глутаматные рецепторы; ORL1 – рецептор ноцицептина; ORXR1, ORXR2 – рецепторы орексина; P2RX3 – пуринорецептор 2X3; PD2R – рецептор простаноидов DP1; M4K4 – MAP4K4-киназа; TLR9 – толл-рецептор.

вследствие активации рецепторов N-метил-D-аспартата (NMDA) эндогенными агонистами. Антагонисты рецепторов NMDA уменьшают усталость и повреждение нейронов головного мозга на модели физической и умственной астении (крысы содержали в клетке, наполненной водой), поэтому ингибирование цитруллином гиперактивации NMDA-рецепторов снижает эксайтотоксичность и способствует сохранению популяции нейронов головного мозга [23].

Цитруллина малат может ингибировать *рецептор ноцицептина ORL1* (IC₅₀ = 114 нМ). Ингибирование этого рецептора оказывает обезболивающее и антиастеническое действие, предотвращая негативные изменения метаболизма скелетной мускулатуры, что было установлено в модели астенической фибромиалгии у мышей пептидным антагонистом UFP-101 [24].

Нейропептид орексин осуществляет сложное нейромодуляторное действие, увеличивая, с одной стороны, уровни экспрессии нейротрофина-3 [25] и, с другой стороны, стимулируя развитие астенических состояний. Цитруллин/ЦМ, ингибируя оба *рецептора орексина ORXR1/2* (IC₅₀ 122-164 нМ), может проявлять антиастеническое действие. В клиническом исследовании выявлено улучшение показателей утомляемости и сна при использовании антагониста рецепторов орексина 1/2 у взрослых с бессонницей [26].

Цитруллин/ЦМ может ингибировать *пуринорецептор P2RX3* (IC₅₀ = 135 нМ). Пуринергический рецептор P2X необходим для сигнализации усталости и боли [27]. Цитруллин/ЦМ также может ингибировать *рецептор провоспалительных простаноидов* (IC₅₀ = 279 нМ), эффект которого не был отмечен у всех остальных исследованных молекул (IC₅₀ > 2000 нМ).

ХЕМОРЕАКТОМНЫЙ АНАЛИЗ МОЛЕКУЛ И ПРОЦЕССЫ ВОСПАЛЕНИЯ

Хроническое неспецифическое воспаление может вносить определенный вклад в патофизиологию астении. Например, повышенное высвобождение ИЛ-1 в мононуклеарных клетках периферической крови у пациентов с синдромом хронической усталости согласуется с гипотезой о том, что астения связана с хронической активацией т. н. вялотекущего системного воспаления [28]. Блокада рецепторов ИЛ-1 обеспечила снижение утомляемости, уровней маркеров воспаления и регресс абдоминального фиброза у пациента с болезнью Эрдгейма – Честера (мультисистемное врожденное заболевание, характеризующееся чрезмерным производством и накоплением гиалиноцитов во многих тканях и органах) [29].

Проведенный ранее хемореактомный анализ указал на противовоспалительные свойства ЦМ: ингибирование простагландин-G/H-синтазы-2, 5-липоксигеназы, биосинтеза провоспалительных простагландинов, активации транскрипции провоспалительного NF-κB и биосинтеза ФНО [12]. В настоящем исследовании показано, что цитруллин/ЦМ может ингибировать провоспалительный хемокиновый рецептор CCR2. Воспалительные моноциты способствуют прогрессированию мышечной дистрофии Дюшенна,

и на них можно воздействовать терапевтически с помощью ингибирования хемокинового рецептора CCR2 [30]. Данный механизм является возможным «молекулярным» объяснением потенциальной эффективности ЦМ при дистрофии Дюшенна, полученной в результате проведения фармакоинформационного анализа (*рис. 1*). Настоящий анализ также позволяет утверждать возможность существования антиглутаминергических свойств ЦМ (ингибирование глутаматных рецепторов mGluR2/5, IC₅₀ = 90–122 нМ).

Синдром хронической усталости/миалгический энцефаломиелит затрагивает толл-рецепторы TLR2/4/9, которые запускают воспалительный сигнальный каскад, ведущий к нейровоспалению и нейродегенерации [31]. В частности, толл-рецептор-4 опосредует развитие утомления на мышечной модели карциномы легких Льюиса независимо от активации макрофагов и микроглии [32]. Цитруллин малат может являться достаточно эффективным ингибитором толл-рецептора-9 (IC₅₀ = 29 нМ). Протеинкиназа MAP4K4 является одним из сигнальных белков, участвующих в передаче сигнала от толл-рецепторов. Цитруллин/ЦМ может являться слабым ингибитором MAP4K4 (IC₅₀ 755 нМ).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Астенические состояния характеризуются весьма сложной патофизиологией, включающей накопление эндогенных токсинов, нейрогенные и ятрогенные эффекты, саркопению, дефициты микронутриентов. Перспективным направлением антиастенической терапии является использование цитруллина малата. Терапевтические стратегии должны соответствовать этой сложной патофизиологии. Помимо основных механизмов (встраивается в цикл мочевины, повышает выведение ионов аммония и снижает концентрацию лактата в крови), что обеспечивает антиастеническое действие, цитруллин/ЦМ обладает дополнительными свойствами: противовоспалительным, антиатерогенным, вазодилаторным, антидепрессивным, антикоагулянтным, антивазопрессорным, гипогликемическим. В настоящей работе изучались препараты с разными точками приложения в лечении астении: ЦМ, L-карнитин, сульбутиамин и Милдронат. В частности, для цитруллина малата и карнитина указаны холинергические, антидепрессантные, липид-модифицирующие эффекты. В отличие от Милдроната и сульбутиамина, ЦМ не вызывает потери организмом витаминов и минералов.

Фармакоинформационный анализ также показал положительное действие ЦМ на темпы старения ряда модельных организмов (геронтоинформационный анализ). Хемореактомный анализ белков-рецепторов молекул указал на несколько дополнительных молекулярных механизмов антиастенического действия ЦМ, которые ранее не были описаны: ингибирование рецепторов серотонина, сенсорного белка-рецептора кальция, рецепторов хемокинов, ноцицептина, глутамата, орексина, пуринов, простаноидов и толл-рецепторов. Противовоспалительное действие ЦМ, реализуемое через рецепторы провоспалительных простаноидов, хемокинов, липополисахаридов

(толл-рецепторы), биосинтез NF-κB, ФНОα, вносит важный вклад в антиастеническое действие этой молекулы.

Таким образом, благодаря патогенетическому механизму действия и дополнительным свойствам, лекарственное средство Цитруллина малат является не только оптимальным препаратом для лечения функциональной астении при астеническом синдроме, переутомлении,

повышенной усталости, в период выздоровления после перенесенных заболеваний, а также может назначаться пациентам с симптомами астении на фоне сахарного диабета, ИБС, ИИ, ХИМ, вирусных инфекций.



Поступила / Received 21.02.2024

Поступила после рецензирования / Revised 14.03.2024

Принята в печать / Accepted 20.03.2024

Список литературы / References

- Bradley WG, Daroff RB, Fenichel GM, Jankovic J. *Neurology in Clinical Practice*. 1st ed. Philadelphia, PA: Elsevier; 2004. Vol 1, 1070 p.
- Layzer RB. Asthenia and the chronic fatigue syndrome. *Muscle Nerve*. 1998;21(12):1609–1611. [https://doi.org/10.1002/\(sici\)1097-4598\(199812\)21:12<1609::aid-mus1>3.0.co;2-k](https://doi.org/10.1002/(sici)1097-4598(199812)21:12<1609::aid-mus1>3.0.co;2-k).
- Euteneuer F, Ziegler MG, Mills PJ, Rief W, Dimsdale JE. In vivo β-adrenergic receptor responsiveness: ethnic differences in the relationship with symptoms of depression and fatigue. *Int J Behav Med*. 2014;21(5):843–850. <https://doi.org/10.1007/s12529-013-9359-1>.
- Fogarty MJ, Losbanos LL, Craig TA, Reynolds CJ, Brown AD, Kumar R, Sieck GC. Muscle-specific deletion of the vitamin D receptor in mice is associated with diaphragm muscle weakness. *J Appl Physiol* (1985). 2021;131(1):95–106. <https://doi.org/10.1152/jappphysiol.00194.2021>.
- Golomb BA, Evans MA, Dimsdale JE, White HL. Effects of statins on energy and fatigue with exertion: results from a randomized controlled trial. *Arch Intern Med*. 2012;172(15):1180–1182. <https://doi.org/10.1001/archinternmed.2012.2171>.
- Громова ОА, Торшин ИЮ. *Микронутриенты и репродуктивное здоровье*. 2-е изд. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2022. 832 с.
- Громова ОА, Захарова ИН, Торшин ИЮ, Гришина ТР, Лиманова ОА. О патофизиологической терапии астении у детей препаратами цитруллина малата. *Медицинский совет*. 2017;(19):142–148. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2017-19-142-148>.
- Громова ОА, Захарова ИН, Торшин ИЮ, Гришина ТР, Лиманова ОА. About pathophysiological therapy of asthenia in children by citrulline malate drugs. *Meditsinskiy Sovet*. 2017;(19):142–148. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2017-19-142-148>.
- Jensen A, Glenn J, Stone M, Gray M. Effect Of Acute Citrulline-malate Supplementation On Muscular Power. *Med Sci Sports Exerc*. 2016;48(5S):252. <https://doi.org/10.1249/01.mss.0000485759.38927.5f>.
- Glenn JM, Gray M, Jensen A, Stone MS, Vincenzo JL. Acute Citrulline-Malate Supplementation Increases Strength and Endurance During Isokinetic Exercise in Masters-Aged Female Tennis Players. *Med Sci Sports Exerc*. 2016;48(5S):251. <https://doi.org/10.1249/01.mss.0000485757.31118.50>.
- Glenn JM, Gray M, Jensen A, Stone MS, Vincenzo JL. Acute citrulline-malate supplementation improves maximal strength and anaerobic power in female, masters athletes tennis players. *Eur J Sport Sci*. 2016;16(8):1095–1103. <https://doi.org/10.1080/17461391.2016.1158321>.
- Cuniffe B, Papageorgiou M, O'Brien B, Davies NA, Grimble GK, Cardinale M. Acute Citrulline-Malate Supplementation and High-Intensity Cycling Performance. *J Strength Cond Res*. 2016;30(9):2638–2647. <https://doi.org/10.1519/JSC.0000000000001358>.
- Торшин ИЮ, Громова ОА, Федотова ЛЭ, Громов АН, Рудаков КВ. Хемореактомный анализ молекул цитруллина и малата. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2017;9(1):30–35. <https://doi.org/10.14412/2074-2711-2017-2-30-35>.
- Torshin IYu, Gromova OA, Fedotova LE, Gromov AN, Rudakov KV. Chemoreactomic analysis of citrulline malate molecules. *Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2017;9(2):30–35. (In Russ.) <https://doi.org/10.14412/2074-2711-2017-2-30-35>.
- Torshin IYu. *Physiology and Medicine: Bioinformatics in the Post-Genomic Era*. New York: Nova Biomedical Books; 2007. 302 p.
- Рудаков КВ, Торшин ИЮ. Об отборе информативных значений признаков на базе критериев разрешимости в задаче распознавания вторичной структуры белка. *Доклады Академии наук*. 2011;441(1):24–28. Rudakov KV, Torshin IYu. 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.)
- Torshin IYu. On solvability, regularity, and locality of the problem of genome annotation. *Pattern Recognit Image Anal*. 2010;20:386–395. <https://doi.org/10.1134/S1054661810050156>.
- Торшин ИЮ, Громова ОА, Сардарян ИС, Федотова ЛЭ. Сравнительный хемореактомный анализ мексидола. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2017;117(1–2):75–83. <https://doi.org/10.17116/jnevro201711711275-84>.
- Torshin IYu, Gromova OA, Sardaryan IS, Fedotova LE. Comparative chemoreactome analysis of mexidol. *Zhurnal Nevrologii i Psikiatrii imeni S.S. Korsakova*. 2017;117(1–2):75–83. (In Russ.) <https://doi.org/10.17116/jnevro201711711275-84>.
- Bolton EE, Wang Y, Thiessen PA, Bryant SH. Chapter 12 – PubChem: Integrated Platform of Small Molecules and Biological Activities. In: Wheeler RA, Spellmeyer DC (eds.). *Annual Reports in Computational Chemistry*. American Chemical Society, Washington, DC: Elsevier; 2008. Vol 4. [https://doi.org/10.1016/S1574-1400\(08\)00012-1](https://doi.org/10.1016/S1574-1400(08)00012-1).
- Wishart DS, Tzur D, Knox C, Eisner R, Guo AC, Young N et al. HMDB: the Human Metabolome Database. *Nucleic Acids Res*. 2007;35:521–526. <https://doi.org/10.1093/nar/gkl923>.
- Paquette AG, Marsit CJ. The developmental basis of epigenetic regulation of HTR2A and psychiatric outcomes. *J Cell Biochem*. 2014;115(12):2065–2072. <https://doi.org/10.1002/jcb.24883>.
- Piche T, Vanbiervliet G, Cherkh F, Antoun Z, Huet PM, Gelsi E et al. Effect of ondansetron, a 5-HT3 receptor antagonist, on fatigue in chronic hepatitis C: a randomised, double blind, placebo controlled study. *Gut*. 2005;54(8):1169–1173. <https://doi.org/10.1136/gut.2004.055251>.
- Takimoto Y, Ishida Y, Nakamura Y, Kamakura T, Yamada T, Kondo M et al. 5-HT(3) receptor expression in the mouse vestibular ganglion. *Brain Res*. 2014;1557:74–82. <https://doi.org/10.1016/j.brainres.2014.02.016>.
- Harnett MT, Chen W, Smith SM. Calcium-sensing receptor: a high-affinity presynaptic target for aminoglycoside-induced weakness. *Neuropharmacology*. 2009;57(5–6):502–505. <https://doi.org/10.1016/j.neuropharm.2009.07.031>.
- 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):481–486. <https://doi.org/10.1248/bpb.35.481>.
- Dagnino APA, da Silva RBM, Chagastelles PC, Pereira TCB, Venturin GT, Greggio S et al. Nociceptin/orphanin FQ receptor modulates painful and fatigue symptoms in a mouse model of fibromyalgia. *Pain*. 2019;160(6):1383–1401. <https://doi.org/10.1097/j.pain.0000000000001513>.
- Yamada N, Katsuura G, Tatsuno I, Kawahara S, Ebihara K, Saito Y, Nakao K. Orexins increase mRNA expressions of neurotrophin-3 in rat primary cortical neuron cultures. *Neurosci Lett*. 2009;450(2):132–135. <https://doi.org/10.1016/j.neulet.2008.11.028>.
- Chepke C, Jain R, Rosenberg R, Moline M, Yardley J, Pinner K et al. Improvement in fatigue and sleep measures with the dual orexin receptor antagonist lemborexant in adults with insomnia disorder. *Postgrad Med*. 2022;134(3):316–325. <https://doi.org/10.1080/00325481.2022.2049553>.
- Pollak KA, Swenson JD, Vanhaisma TA, Hughen RW, Jo D, White AT et al. Exogenously applied muscle metabolites synergistically evoke sensations of muscle fatigue and pain in human subjects. *Exp Physiol*. 2014;99(2):368–380. <https://doi.org/10.1113/expphysiol.2013.075812>.
- Cannon JG, Angel JB, Abad LW, Vannier E, Mileno MD, Fagioli L et al. Interleukin-1 beta, interleukin-1 receptor antagonist, and soluble interleukin-1 receptor type II secretion in chronic fatigue syndrome. *J Clin Immunol*. 1997;17(3):253–261. <https://doi.org/10.1023/a:1027314713231>.
- Adam Z, Szturz P, Bučková P, Cervinková I, Koukalová R, Reháč Z et al. Interleukin-1 receptor blockade with anakinra provided cessation of fatigue, reduction in inflammation markers and regression of retroperitoneal fibrosis in a patient with Erdheim-Chester disease – case study and a review of literature. *Vnitř Lek*. 2012;58(4):313–318. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22559807>.
- Mojumdar K, Liang F, Giordano C, Lemaire C, Danialou G, Okazaki T et al. Inflammatory monocytes promote progression of Duchenne muscular dystrophy and can be therapeutically targeted via CCR2. *EMBO Mol Med*. 2014;6(11):1476–1492. <https://doi.org/10.1525/emmm.201403967>.
- Gambuzza ME, Salmeri FM, Soraci L, Soraci G, Sofo V, Marino S, Bramanti P. The Role of Toll-Like Receptors in Chronic Fatigue Syndrome/Myalgic Encephalomyelitis: A New Promising Therapeutic Approach?. *CNS Neurol Disord Drug Targets*. 2015;14(7):903–914. <https://doi.org/10.2174/1871527314666150325235247>.
- Vichaya EG, Ford BG, Quave CB, Rishi MR, Grossberg AJ, Dantzer R. Toll-like receptor 4 mediates the development of fatigue in the murine Lewis Lung Carcinoma model independently of activation of macrophages and microglia. *Psychoneuroendocrinology*. 2020;122:104874. <https://doi.org/10.1016/j.psyneuen.2020.104874>.

Вклад авторов:

Концепция статьи – И.Ю. Торшин, О.А. Громова

Концепция и дизайн исследования – И.Ю. Торшин, О.А. Громова

Написание текста – И.Ю. Торшин, О.А. Громова

Сбор и обработка материала – И.Ю. Торшин, О.А. Громова
Обзор литературы – О.А. Громова
Анализ материала – И.Ю. Торшин, О.А. Громова
Статистическая обработка – И.Ю. Торшин
Редактирование – И.Ю. Торшин, О.А. Громова
Утверждение окончательного варианта статьи – И.Ю. Торшин, О.А. Громова

Contribution of authors:

Concept of the article – Ivan Yu. Torshin, Olga A. Gromova
Study concept and design – Ivan Yu. Torshin, Olga A. Gromova
Text development – Ivan Yu. Torshin, Olga A. Gromova
Collection and processing of material – Ivan Yu. Torshin, Olga A. Gromova
Literature review – Olga A. Gromova
Material analysis – Ivan Yu. Torshin, Olga A. Gromova
Statistical processing – Ivan Yu. Torshin
Editing – Ivan Yu. Torshin, Olga A. Gromova
Approval of the final version of the article – Ivan Yu. Torshin, Olga A. Gromova

Информация об авторах:

Торшин Иван Юрьевич, к.ф.-м.н., к.х.н., ведущий научный сотрудник, Федеральный исследовательский центр «Информатика и управление» Российской академии наук; 119333, Россия, Москва, ул. Вавилова, д. 44, корп. 2; Scopus Author ID: 7003300274; Researcher ID: C-7683-2018; SPIN-код: 1375-1114

Громова Ольга Алексеевна, д.м.н., профессор, ведущий научный сотрудник, Федеральный исследовательский центр «Информатика и управление» Российской академии наук; 119333, Россия, Москва, ул. Вавилова, д. 44, корп. 2; unesco.gromova@gmail.com

Information about the authors:

Ivan Yu. Torshin, Cand. Sci. (Physcal. and Mathem.), Cand. Sci. (Chem.), Leading Researcher, Federal Research Center “Computer Science and Control” of the Russian Academy of Sciences; 44, Bldg. 2, Vavilov St., Moscow, 119333, Russia

Olga A. Gromova, Dr. Sci. (Med.), Professor, Leading Researcher, Federal Research Center “Computer Science and Control” of the Russian Academy of Sciences; 44, Bldg. 2, Vavilov St., Moscow, 119333, Russia; unesco.gromova@gmail.com