

# Фонтурацетам: молекулярные механизмы эффектов действия при ожирении

О.А. Громова<sup>1✉</sup>, <https://orcid.org/0000-0002-7663-710X>, [unesco.gromova@gmail.com](mailto:unesco.gromova@gmail.com)

И.Ю. Торшин<sup>1</sup>, <https://orcid.org/0000-0002-2659-7998>

Л.Б. Лазебник<sup>2</sup>, <https://orcid.org/0000-0001-8736-5851>, [ecgarticle@gmail.com](mailto:ecgarticle@gmail.com)

<sup>1</sup> Федеральный исследовательский центр «Информатика и управление» Российской академии наук; 119333, Москва, ул. Вавилова, д. 44, корп. 2

<sup>2</sup> Российский университет медицины (РосУниМед); 127473, Россия, Москва, ул. Делегатская, д. 20, стр. 1

## Резюме

Метаболический синдром (МС), включающий гиперлипидемию и ожирение, – доказанный фактор риска не только цереброваскулярных заболеваний. Ожирение является грозным коморбидным состоянием пациентов, осложняющим цереброваскулярную патологию, астенические состояния, сахарный диабет, заболевания печени, алкоголизм и прочие заболевания, сопровождающиеся дисметаболическими расстройствами. Фундаментальные и клинические исследования ноотропа фонтурацетама (Актитропил) показали, что препарат может использоваться не только при широком круге цереброваскулярных заболеваний, астении и др., но и при ожирении. Механизмы действия фонтурацетама в осуществлении фармакологических эффектов, обеспечивающие снижение избыточного аппетита и препятствующие накоплению избыточной массы тела, изучены в хемореактомном анализе. Регуляция метаболической эффективности фонтурацетама основана на многоуровневой коррекции таргетных трансмисмиттеров и рецепторов, контролирующих обмен жиров и углеводов (влияние на лептин, каннабиноидные рецепторы, адренорецепторы, рецепторы пероксисом). Фонтурацетам активирует рецепторы адреналина, аденозина, глюкагоноподобного пептида, сфингозинфосфата и пролифераторов пероксисом (PPARG) и ингибирует рецепторы каннабиноидов, опиоидов, гистамина, глутамата, ноцицептина, орексина, нейропептида Y. Полученные оценки фармакологических свойств указывают на важные патофизиологические эффекты фонтурацетама для лечения ожирения. Снижение темпов набора жировой массы при приеме фонтурацетама отмечается вследствие улучшения качества ночного сна. Хемореактомный анализ Актитропила указал на новые молекулярные механизмы фармакологического действия молекулы, обеспечивающие снижение избыточного аппетита и препятствующие накоплению избыточной массы тела. Фонтурацетам (Актитропил) отличает баланс эффективности, высокий профиль безопасности при отсутствии привыкания к препарату и безопасности. Таким образом, фонтурацетам – рацетам, проявляющий ноотропное, антиастеническое и липотропное действие.

**Ключевые слова:** ноотропы, нейропротекция, фармакоинформатика, рацетамы, ожирение, фармакоинформатика, топологический анализ данных

**Благодарности:** Работа выполнена по гранту Российского научного фонда (проект № 23-21-00154).

**Для цитирования:** Громова ОА, Торшин ИЮ, Лазебник ЛБ. Фонтурацетам: молекулярные механизмы эффектов действия при ожирении. *Медицинский совет*. 2024;18(6):124–131. <https://doi.org/10.21518/ms2024-204>.

**Конфликт интересов:** авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

# Phenylpiracetam: molecular mechanisms of effects in obesity

Olga A. Gromova<sup>1✉</sup>, <https://orcid.org/0000-0002-7663-710X>, [unesco.gromova@gmail.com](mailto:unesco.gromova@gmail.com)

Ivan Yu. Torshin<sup>1</sup>, <https://orcid.org/0000-0002-2659-7998>

Leonid B. Lazebnik<sup>2</sup>, <https://orcid.org/0000-0001-8736-5851>, [ecgarticle@gmail.com](mailto:ecgarticle@gmail.com)

<sup>1</sup> Federal Research Center "Computer Science and Control" of the Russian Academy of Sciences; 44, Bldg. 2, Vavilov St., Moscow, 119333, Russia

<sup>2</sup> Russian University of Medicine (ROSUNIMED); 20, Bldg. 1, Delegatskaya St., Moscow, 127473, Russia

## Abstract

Metabolic syndrome (MS), including hyperlipidemia and obesity, is a proven risk factor not only for cerebrovascular diseases. Obesity is a dangerous comorbid condition in patients, complicating cerebrovascular pathology, asthenic conditions, diabetes mellitus, liver disease, alcoholism and other diseases accompanied by dysmetabolic disorders. Fundamental and clinical studies of the nootropic fonturacetam (Actitropil) have shown that the drug can be used not only for a wide range of cerebrovascular diseases, asthenia, etc., but also for obesity. The mechanisms of action of fonturacetam in producing pharmacological effects that reduce excess appetite and prevent the accumulation of excess body weight were studied in chemoreactomic analysis. Regulation of the metabolic effectiveness of Phenylpiracetam is based on multi-level correction of target transmitters and receptors that control the metabolism of fats and carbohydrates (influence on leptin, cannabinoid receptors, adrenoreceptors,

peroxisome receptors). Phenylpiracetam activates the adrenaline, adenosine, glucagon-like peptide, sphingosine phosphate and peroxisome proliferators (PPARG) receptors and inhibits the cannabinoid, opioid, histamine, glutamate, nociceptin, orexin, neuropeptide Y receptors. The resulting pharmacological properties indicate important pathophysiological effects of phenylpiracetam for the treatment of obesity. A decrease in the rate of fat mass gain when taking Phenylpiracetam is noted due to an improvement in the quality of night sleep. Chemoreactomic analysis of Actitropil indicated new molecular mechanisms of the pharmacological action of the molecule, which reduces excess appetite and prevents the accumulation of excess body weight. Phenylpiracetam (Actitropil) is distinguished by a balance of effectiveness, a high safety profile with no addiction to the drug and safety. Thus, Phenylpiracetam is a racetam that exhibits nootropic, antiasthenic and lipotropic effects.

**Keywords:** nootropics, neuroprotection, pharmacoinformatics, racetams, obesity, pharmacoinformatics, topological data analysis

**Acknowledgment:** The work was performed under Russian Science Foundation Grant (Project No. 23-21-00154).

**For citation:** Gromova OA, Torshin IYu, Lazebnik LB. Phenylpiracetam: molecular mechanisms of effects in obesity. *Meditsinskiy Sovet*. 2024;18(6):124–131. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2024-204>.

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

## ВВЕДЕНИЕ

Фонтурацетам – рацетам, проявляющий ноотропное и антиастеническое действие. Низкая токсичность фонтурацетама (LD50 = 800–1100 мг/кг, что соответствует рубрике «малоопасные и малотоксичные соединения») наряду с хорошим всасыванием делает его перспективной молекулой для лечения ожирения. Нейропротекторный, анорексигенный, антидепрессантный, адаптогенный эффекты очень важны для реализации гиполипидемического эффекта фонтурацетама. Перспективно использование фонтурацетама при сочетании цереброваскулярной патологии с метаболическим синдромом (МС) и/или ожирением [1].

В работе представлены результаты систематического анализа публикаций по экспериментальной и клинической фармакологии фонтурацетама, касающиеся воздействия фонтурацетама на механизмы лечения ожирения. Представлены оригинальные результаты хемореактомоного анализа, позволившие сформулировать молекулярные механизмы влияния фонтурацетама на метаболизм жировой ткани.

## ФОНТУРАЦЕТАМ В НЕВРОЛОГИИ

Ожирение – наиболее частое коморбидное состояние у пациентов с цереброваскулярной патологией. Метаболический синдром (МС), включающий гиперлипидемию и ожирение, – доказанный фактор риска не только цереброваскулярных заболеваний [2], но и нейродегенеративной патологии (в т. ч. болезни Альцгеймера) [3]. Изменения количества и размеров адипоцитов при ожирении влияют на состояние окружающих структур, сопровождаясь изменениями секреции адипокинов, гибелью адипоцитов, локальной гипоксией. В результате возрастают неконтролируемые воспалительные реакции, приводящие к системному процессу и появлению резистентности к инсулину [4], нейродегенерации и эндотелиопатии сосудов в ЦНС. В связи с этим, возможное положительное влияние фонтурацетама на углеводный и жировой обмен, наряду с противовоспалительными эффектами, может существенно повысить эффективность лечения пациентов с МС и коморбидной неврологической патологией.

МС также способствует развитию у пациентов астении, в т. ч. за счет увеличения массы тела и снижения мышечной массы. У пациентов с хронической ишемией головного мозга (ХИМ) и астеническим синдромом фонтурацетам уже к концу 1-го мес. лечения достоверно улучшал двигательную активность и *уменьшал выраженность астении* (по всем подразделам шкалы MFI-20). Через 3 мес. от начала терапии фонтурацетамом было получено более чем двукратное снижение выраженности симптомов астении [5]. На фоне лечения фонтурацетамом пациентов с ХИМ в сочетании с сахарным диабетом 2-го типа (СД2) (на фоне повышенных значений ИМТ и индекса НОМА) отмечена *стабилизация уровней восстановленного антиоксиданта глутатиона* в эритроцитах и активности глутатионпероксидазы в эритроцитах и плазме крови [6].

У пациентов с энцефалопатией, развившейся в отдаленном периоде после острых поражений головного кровообращения, *черепно-мозговых травм (ЧМТ) или операций* по поводу глиом головного мозга (n = 99), фонтурацетам (200 мг/сут, 30 сут.) оказывал наиболее выраженное влияние на восстановление двигательной активности: улучшалась координация движений, повышались функции мозга, памяти, внимания, счета. Пациенты демонстрировали более высокую мобильность и повседневную активность, а также меньший дискомфорт, тревогу и депрессию [7].

Показана эффективность фонтурацетама в терапии пациентов с болезнью Паркинсона трех клинических форм (смешанная, акинетико-ригидная, дрожательная, n = 47) при лечении фонтурацетамом (100 или 200 мг/сут, 30 сут.) – была достигнута положительная динамика показателей непосредственного двигательного дефекта по клинической шкале проявлений паркинсонизма UPDRS ( $27 \pm 3,3$  балла, плацебо –  $36,2 \pm 2,4$  балла,  $p < 0,05$ ) [8]. Прием фонтурацетама пациентами с болезнью Паркинсона вызвал уменьшение симптомов астенизации, повышение физической работоспособности, а также возможностей самообслуживания пациентов [9], снижение астении по шкале MFI-20, тревоги и депрессии по шкале HADS [10].

В комплексной *терапии пациентов с рассеянным склерозом* фонтурацетам значительно уменьшал выраженность астенического, тревожного, депрессивного

синдромов и улучшал качество жизни (уменьшение общей слабости, утомляемости) [11].

У пациентов с алкоголизмом II стадии (*имелись признаки алкогольного жирового стеатоза печени*) в постабстинентный период ( $n = 204$ ) фонтурацетам значимо снижал мотивацию потребления алкоголя [12].

Адаптогенные и антиастенические свойства фонтурацетама снижают риск ожирения. Важным молекулярно-клеточным механизмом реализации адаптогенных свойств фонтурацетама, влияющим на жировой обмен, является *поддержка метаболизма митохондрий*. Фонтурацетам ограничивал повреждение митохондрий, дозозависимо повышал показатели функционального состояния интактных и поврежденных митохондрий из головного мозга и кардиомиоцитов крыс в условиях стресса. Фонтурацетам увеличивал скорость АДФ-индуцированного дыхания, поддерживал окислительное фосфорилирование и эффективность антиоксидантной системы митохондрий [13].

Фонтурацетам может служить эффективным и безопасным средством для *терапии астенических состояний*, вне зависимости от их патофизиологии. Актитропил (200 мг/сут, 30 сут.) у пациентов с *астеническим синдромом различного генеза* ( $n = 40$ , 19–56 лет, длительность заболевания от 2 мес. до 2 лет) приводил к снижению выраженности АС. Балл по субшкале «общая астения» субъективной шкалы оценки астении (MFI-20) уменьшился на 60%, «психическая астения» – на 59%, «снижение активности» – на 56%, «физическая астения» – на 55%, «снижение мотивации» – на 53% [14]. Фонтурацетам (200 мг/сут, 20 сут.) эффективен у пациентов с *постинфекционным астеническим синдромом* (менингиты разного генеза, грипп): отмечено достоверное улучшение психоэмоционального состояния, хорошая переносимость монотерапии [15]. В эксперименте было показано, что фонтурацетам может использоваться при *астении, связанной с гипофункцией щитовидной железы, способствующей увеличению жировой массы* [16].

Фонтурацетам значимо уменьшает соматовегетативные проявления астении: головную боль, головокружение, потливость, функциональный тремор рук, ускоряются процессы течения мыслей и принятия решений, появляется ощущение прилива сил, способствует активации двигательного режима и снижает темпы набора избыточной жировой массы [17].

### ХЕМОРЕАКТОМНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ ЭФФЕКТОВ ФОНТУРАЦЕТАМА: МОЛЕКУЛЯРНЫЕ МЕХАНИЗМЫ ВЛИЯНИЯ НА МЕТАБОЛИЗМ ЖИРОВОЙ ТКАНИ

Несмотря на высокую научную достоверность цитируемых выше исследований, описанные фармакологические эффекты фонтурацетама пока что не были ассоциированы с какими-либо молекулярными механизмами, вовлекающими те или иные целевые белки.

Имеется информация о действии фонтурацетама через нейротрансмиттеры. На основании данных электроэнцефалографии делаются предположения о возможном ингибировании глутаматергической и активации

серотонинергической систем [18]. В то же время биохимические исследования показали, что фонтурацетам не вытеснял лиганды из 5HT<sub>2</sub> рецептора серотонина [19]. Исследования глутаматных рецепторов указывают то на уменьшение [20], то на увеличение экспрессии *глутаматных NMDA-рецепторов* [19]. Фонтурацетам инертен в отношении ГАМК-рецепторов [19, 21]. Для разрешения такого рода нестыковок в имеющихся данных могут быть предложены несколько видов воздействий фонтурацетама:

- на транспортные белки нейротрансмиттеров,
- уровни рецепторов,
- сатурацию нейропептидов (через которые, возможно, затрагивается активность других нейротрансмиттеров),
- активность белковых нейротрофических факторов.

Для выявления потенциальных механизмов фармакологических эффектов фонтурацетама необходимо перспективно подойти к данному вопросу в соответствии с постгеномной парадигмой [22], в рамках которой анализируется воздействие лекарств на протеом в целом, а не на отдельные целевые белки. Хемореактомный анализ – информационная технология постгеномных исследований, позволяющая, в частности, оценивать профиль взаимодействий молекулы с заданной структурой с белками протеома (профиль сродства) [23, 24] методами топологического анализа данных [25].

В работе [26] хемореактомный анализ был применен для оценки эффектов фонтурацетама на углеводный и жировой метаболизм. В результате проведения хемореактомного анализа фонтурацетама были выявлены воздействия на белки протеома, модуляция активности которых важна для терапии / профилактики ожирения. Фармакологические активности фонтурацетама оценивались через вычисление значений констант полунгибирования (IC<sub>50</sub>) или полуактивации (EC<sub>50</sub>) белков-рецепторов. Напомним, что более низкие значения констант ингибирования / активации соответствуют большему сродству молекулы к рецептору. Методом функциональных взаимосвязей [23] выбирались активности, связанные с патофизиологией ожирения (*рис. 1*).

В результате проведения дифференциального хемореактомного анализа были получены оценки *констант активации EC<sub>50</sub>* для рецепторов аденозина, адреналина, глюкагоноподобного пептида GLP-1, сфингозин-1-фосфата, пролифераторов пероксисом (PPARG) и *констант ингибирования IC<sub>50</sub>* для рецепторов каннабиноидов (CB<sub>1</sub>), опиоидов, грелина, гистамина, глутамата, нейропептида Y, ноцицептина и орексина, участвующих в регуляции обмена жировой ткани. Рассмотрим эти результаты более подробно в контексте имеющихся литературных данных.

**Ингибирование эффектов нейропептида Y** может модулировать выбор диеты. Хемореактомный анализ показал, что фонтурацетам может ингибировать рецепторы нейропептида Y (NPY), участвующего в регуляции потребления пищи. Значение константы полунгибирования (IC<sub>50</sub>) было самым низким для фонтурацетама для рецепторов NPY<sub>2R</sub> (IC<sub>50</sub> = 530 нМ, другие молекулы: 636–744 нМ) и NPY<sub>5R</sub> (IC<sub>50</sub> = 97 нМ, остальные молекулы: 140–287 нМ). Антагонисты рецепторов NPY тестируются в качестве препаратов

против ожирения [27]. Периферическое введение антагониста NPY-рецептора предотвращает ожирение, вызванное «западной диетой» у мышей [28].

**Ингибирование рецепторов грелина** способствует снижению потребления пищи [29]. Хемореактомный анализ показал, что фонтурацетам проявляет ингибирующую активность. Ингибирование GHSR предотвращает ожирение, связанное со старением [30].

**Ингибирование рецепторов орексинов** снижает избыточный аппетит и базальный уровень метаболизма. Хемореактомный анализ показал, что фонтурацетам ( $IC_{50} = 469$  нМ) ингибирует рецептор OPRX1 (остальные молекулы 972–1646 нМ). Фонтурацетам может ингибировать рецептор OPRX2 ( $IC_{50} = 79$  нМ). Ингибирование рецепторов OPRX1 в миндалевидном теле снижало потребление пищи у крыс с моделью ожирения [31].

**Ингибирование опиоидных рецепторов** снижает гедонистическую регуляцию потребления пищи. Хемореактомный анализ указал на умеренные *анти*опиоидные эффекты фонтурацетама по отношению к опиоидным рецепторам типов мю / каппа / дельта ( $IC_{50} = 642$  нМ, остальные молекулы 1030–9438 нМ). Метаанализ доклинических исследований подтвердил анорексигенные эффекты опиоидных антагонистов [32]. Антагонисты опиатов можно использовать при лечении компульсивного переедания [33]. В моделях искусственного интеллекта (ИИ) фонтурацетам показывает эффекты нормализации избыточного аппетита при ожирении.

**Ингибирование каннабиноидных рецепторов** также блокирует избыточный аппетит и нормализует обмен жиров. Хемореактомный анализ показал, что фонтурацетам может ингибировать рецептор CB1 ( $IC_{50} = 146$  нМ). Блокада рецептора CB1 снижала массу тела, массу внутрибрюшинной жировой ткани, уровень триглицеридов и инсулина в крови на модели гипометаболического и гипоталамического ожирения у крыс [34], также тормозя провоспалительную инфламмасому NLRP3 и секрецию IL1B [35].

**Активация рецептора глюкагоноподобного пептида** GLP-1 влияет на потерю веса у взрослых с избыточным весом [36]. Хемореактомный анализ показал, что рецептор GLP-1 может активироваться исследованными молекулами: значения константы  $EC_{50}$  лежали в диапазоне 62–283 нМ; значение  $EC_{50}$  для фонтурацетама лежало в середине этого диапазона ( $EC_{50} = 139$  нМ). Метаанализ 15 исследований подтвердил, что агонисты рецептора GLP-1 снижают массу тела и улучшают кардиометаболические параметры у пациентов с ожирением (нормализация артериального давления, снижение триглицеридов, ЛПОНП, ЛПНП, повышение уровней ЛПВП) [37].

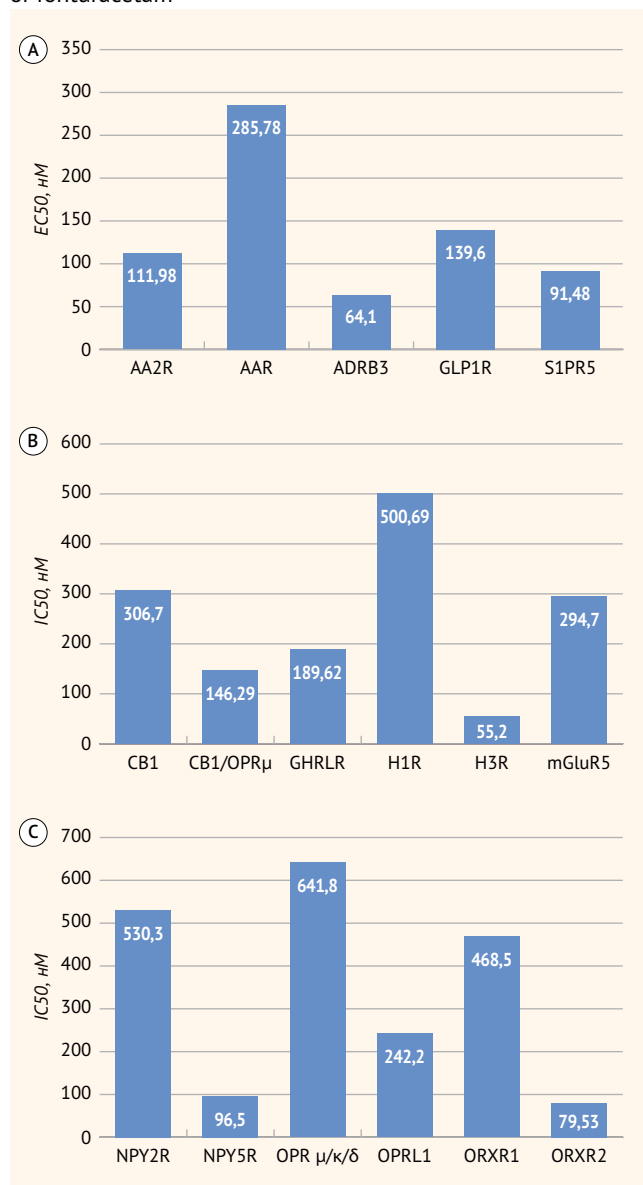
**Активация гамма-рецептора пролифераторов пероксисом** тормозит выработку гормона голода грелина и потребление пищи. Хемореактомный анализ показал, что фонтурацетам активирует белок PPAR $\gamma$  ( $EC_{50} = 584$  нМ). Активация PPAR $\gamma$  будет способствовать усилению антигелиновых эффектов фонтурацетама, способствуя дальнейшему снижению аппетита.

**Активация адренорецепторов типа бета-3 (ADRB3)** предотвращает ожирение и дисфункцию жировой ткани,

способствует потере избыточной жировой ткани [38]. Хемореактомные оценки позволяют предполагать, что фонтурацетам ( $EC_{50} = 64$  нМ) – агонист бета-3-адренергических рецепторов. Селективные агонисты бета-3-адренергических рецепторов исследуются как потенциальные препараты для лечения ожирения [39].

**Ингибирование глутаматных рецепторов** положительно сказывается на *центральной* накоплении жира (окружность талии, площадь висцеральной жировой ткани и др.) [40]. Хемореактомный анализ показал, что

● **Рисунок 1.** Основные результаты хемореактомного анализа фонтурацетама  
● **Figure 1.** Key results of the chemoreactomic analysis of fonturacetam



Примечание. А) Константы активации ( $EC_{50}$ ) целевых белков протеома. AA2R – аденозиновый рецептор A2A; AAR – аденозиновый рецептор любого типа; ADRB3 – бета-3-адренергический рецептор; GLP1R – рецептор глюкагоноподобного пептида GLP-1; S1PR5 – сфингозин-1-фосфатный рецептор 5. Б) Константы ингибирования белков ( $IC_{50}$ ). CB1 – каннабиноидный рецептор 1; CB1/OPR $\mu$  – каннабиноидный рецептор 1/опиоидный рецептор мю-типа; GHRLR – рецептор грелина; H1R – гистаминовый рецептор H1; H3R – гистаминовый рецептор H3; mGluR5 – метаботропный глутаматный рецептор 5; NPY2R – рецептор-2 нейропептида Y; NPY5R – рецептор-5 нейропептида Y; OPR  $\mu/\kappa/\delta$  – опиоидные рецепторы; мю / каппа / дельта; OPRL1 – рецептор ноцицептина; ORXR1 – рецептор орексина типа 1; ORXR2 – рецептор орексина типа 2.

способствует потере избыточной жировой ткани [38]. Хемореактомные оценки позволяют предполагать, что фонтурацетам ( $EC_{50} = 64$  нМ) – агонист бета-3-адренергических рецепторов. Селективные агонисты бета-3-адренергических рецепторов исследуются как потенциальные препараты для лечения ожирения [39].

**Ингибирование глутаматных рецепторов** положительно сказывается на *центральной* накоплении жира (окружность талии, площадь висцеральной жировой ткани и др.) [40]. Хемореактомный анализ показал, что

фонтурацетам может являться наиболее сильным ингибитором метаботропного глутаматного рецептора mGluR5 ( $IC_{50} = 35$  нМ). Аллостерические модуляторы метаботропных глутамат-рецепторов mGluR1 и mGluR5 являются перспективными молекулами-кандидатами для лечения ожирения и расстройств, связанных с перееданием [41].

**Ингибирование ноцицептивного рецептора** модулирует восприятие боли и двигательную активность, стимулирует стресс, тревогу и ожирение. Хемореактомный анализ показал, что фонтурацетам может ингибировать рецептор ноцицептина ( $IC_{50} = 15–22$  нМ). Антагонизм ноцицептивных рецепторов противодействует формированию ожирения и депрессивных состояний [42].

**Ингибирование активности гистаминовых рецепторов.** Хемореактомный анализ показал возможность того, что фонтурацетам – наиболее активный ингибитор H3R ( $IC_{50} = 55$  нМ). Соединения, которые усиливают высвобождение гистамина (такие как селективные антагонисты H3R), исследуются как средства для лечения ожирения [43].

**Активация аденозиновых рецепторов** тормозит возрастную саркопению и противодействует ожирению. Хемореактомный анализ показал, что фонтурацетам может активировать аденозиновые рецепторы типа A2A ( $EC_{50} = 111$  нМ). Лиганды-активаторы рецепторов типа A2A продемонстрировали терапевтический эффект в моделях ожирения, основанных на диете с высоким содержанием жиров [44].

**Активация сфингозинфосфатных рецепторов** регулирует метаболизм липидов. Хемореактомный анализ показал, что рецептор-5 сфингозин-1-фосфата 5 может

активироваться фонтурацетамом ( $EC_{50} = 83–92$  нМ). В эксперименте аналог сфингозин-1-фосфата FTY720 подавлял ожирение, вызванное насыщенными жирными кислотами [45].

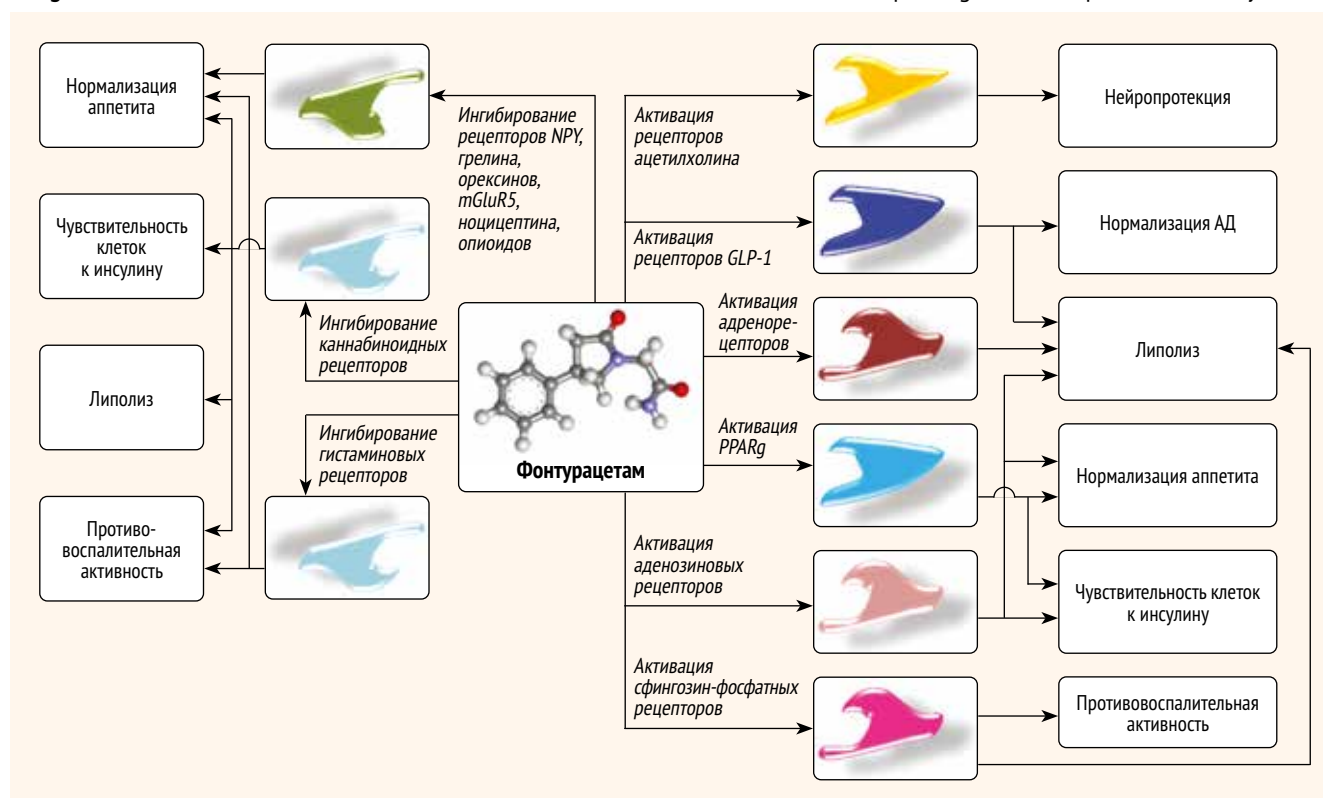
Таким образом, хемореактомное исследование фонтурацетама указало на возможные механизмы влияния препарата на обмен жиров и углеводов, тем самым повышая эффективность терапии основного заболевания (рис. 2): активация рецепторов адреналина  $\beta_3$ , аденозина A1, глюкагоноподобного пептида, сфингозинфосфата, пролифераторов пероксисом  $\gamma$ ; ингибирование рецепторов каннабиноидов CB1, опиоидов  $\mu$ ,  $\kappa$ ,  $\delta$ , гистамина H1, H3, глутамата mGluR5, ноцицептина, орексина 1/2 и нейропептида Y (NPY) [26].

Хемореактомный анализ Актитропила указал на новые молекулярные механизмы фармакологического действия молекулы, обеспечивающие снижение избыточного аппетита и препятствующие накоплению избыточной массы тела. В эксперименте показано влияние фонтурацетама на прибавку массы тела, уровень глюкозы и лептина в крови у мышей на патогенной «западной диете» и у крыс линии Zucker с ожирением. S-фенилпирацетам вводили в течение 8–12 нед. [46].

Также следует отметить, что влияние фонтурацетама на уровни любых рецепторов означает, скорее всего, влияние данной молекулы на экспрессию генов, кодирующих эти рецепторы. Молекулярные механизмы влияния фонтурацетама на экспрессию генов не изучены; данный вопрос может быть систематически исследован методами хемотранскриптомного анализа нейронов и других типов клеток [47].

● **Рисунок 2.** Молекулярные механизмы воздействия фонтурацетама на механизмы развития ожирения

● **Figure 2.** Molecular mechanisms of effect of fonturacetam on the mechanisms underpinning the development of obesity



## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Цереброваскулярная патология является одной из ведущих причин смертности в мире и коморбидна гипертонии, гиперхолестеринемии, атеросклерозу, инсулинорезистентности, хроническому воспалению и др. Фонтурацетам – ноотропное средство с анксиолитическим, антиастеническим, противовоспалительным, нейропротекторным, психостимулирующим и метаболическим эффектами, которые могут воздействовать на различные патофизиологические звенья цереброваскулярных заболеваний. Механизмы осуществления этих фармакологических эффектов фонтурацетама (в частности, влияние на патофизиологию ожирения) изучены недостаточно.

Хемореактомный анализ фонтурацетама указал на новые молекулярные механизмы фармакологического действия молекулы, обеспечивающие снижение избыточного аппетита и препятствующие накоплению избыточной массы тела. Эти механизмы включают активацию рецепторов адреналина, аденозина, глюкагоноподобного пептида, сфингозинфосфата и пролифераторов пероксисом (PPARG) и ингибирование рецепторов каннабиноидов, опиоидов, гистамина, глутамата, ноцицептина, орексина, нейропептида Y. Полученные оценки фармакологических свойств позволяют рекомендовать фонтурацетам для лечения ожирения.

Для практического врача разных специальностей – терапевта, эндокринолога, невролога, гастроэнтеролога –

стратегия лечения пациента с метаболическим синдромом и ожирением в сочетании с цереброваскулярной патологией должна соблюдать баланс эффективности и безопасности. Фонтурацетам (Актитропил) отличается высоким профилем безопасности при отсутствии привыкания к препарату. При лечении пациентов с коморбидной патологией на фоне метаболического синдрома фонтурацетам (Актитропил) оказывает метаболическое воздействие на разные звенья регуляции обмена жиров. Такая терапия приводит к снижению активности хронического воспаления жировой ткани и устраняет у пациентов избыточный аппетит. Кроме того, снижение темпов набора жировой массы при приеме фонтурацетама отмечается вследствие улучшения качества ночного сна. Регуляция метаболической эффективности фонтурацетама основана на многоуровневой коррекции таргетных трансмиссиверов и рецепторов контролирующих обмен жиров и углеводов (влияние на лептин, каннабиноидные рецепторы, адренорецепторы, рецепторы пероксисом). Патофизиологический механизм действия делает возможным использовать фонтурацетам как препарат выбора для комплексной терапии метаболического синдрома и ожирения у пациентов различного возраста, в том числе у пожилых.



Поступила / Received 23.03.2024

Поступила после рецензирования / Revised 08.04.2024

Принята в печать / Accepted 08.04.2024

## Список литературы / References

1. Путилина МВ. Эффективная нейромодуляция как основа современной нейропротекции в терапии сосудистых заболеваний нервной системы. *Атмосфера. Нервные болезни*. 2022;(1):72–76. Режим доступа: [https://www.atmosphere-ph.ru/modules/Magazines/articles/nervo/NB\\_1\\_2022\\_72.pdf](https://www.atmosphere-ph.ru/modules/Magazines/articles/nervo/NB_1_2022_72.pdf).
2. Putilina MV. Effective neuromodulation as the basis of modern neuroprotection in the therapy of vascular diseases of the nervous system. *Atmosphere. Nervous Diseases*. 2022;(1):72–76. (In Russ.) Available at: [https://www.atmosphere-ph.ru/modules/Magazines/articles/nervo/NB\\_1\\_2022\\_72.pdf](https://www.atmosphere-ph.ru/modules/Magazines/articles/nervo/NB_1_2022_72.pdf).
3. 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;97(7):e695–e705. <https://doi.org/10.1212/wnl.00000000000012415>.
4. Atti AR, Valente S, Iodice A, Caramella I, Ferrari B, Albert U et al. Metabolic Syndrome, Mild Cognitive Impairment, and Dementia: A Meta-Analysis of Longitudinal Studies. *Am J Geriatr Psychiatry*. 2019;27(6):625–637. <https://doi.org/10.1016/j.jagp.2019.01.214>.
5. Choe SS, Huh JY, Hwang JJ, Kim JI, Kim JB. Adipose Tissue Remodeling: Its Role in Energy Metabolism and Metabolic Disorders. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2016;7:30. <https://doi.org/10.3389/fendo.2016.00030>.
6. Федин АИ, Соловьева ЭЮ, Миронова ОП, Федотова АВ. Лечение астенического синдрома у больных с хронической ишемией головного мозга (результаты неинтервенционной наблюдательной программы ТРИУМФ). *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2014;114(12):104–111. <https://doi.org/10.17116/jnevro2014114121104-111>.
7. Fedin AI, Solovyova EYu, Mironova OP, Fedotova AV. Treatment of asthenic syndrome in patients with chronic brain ischemia: results of the non-interventional observational program TRIUMPH. *Zhurnal Nevrologii i Psikiatrii imeni S.S. Korsakova*. 2014;114(12):104–111. (In Russ.) <https://doi.org/10.17116/jnevro2014114121104-111>.
8. Лемешко ЕХ, Колесниченко ЛС, Верлан НВ, Губина ЛП, Пенсионерова ГА, Сергеева МП, Станевич ЛМ. Изучение системы глутатиона у больных хронической ишемией мозга и сахарным диабетом типа 2 при лечении фенотропилом. *Биомедицина*. 2010;1(3):87–88. Режим доступа: <https://journal.scbmt.ru/jour/article/view/764/602>.
9. Lemeshko EK, Kolesnichenko LS, Verlan NV, Gubina LP, Pensionerova GA, Sergeeva MP, Stanovich LM. Study of the glutathione system in patients with chronic cerebral ischemia and type 2 diabetes mellitus during treatment with phenotropil. *Journal Biomed*. 2010;1(3):87–88. (In Russ.) Available at: <https://journal.scbmt.ru/jour/article/view/764/602>.
10. Савченко АЮ, Захарова НС, Степанов ИН. Лечение последствий органического поражения головного мозга фенотропилом. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2005;105(12):22–26. Режим доступа: <http://www.medicusamicus.com/index.php?action=2x2097x1>.
11. Savchenko Alu, Zakharova NS, Stepanov IN. The phenotropil treatment of the consequences of brain organic lesions. *Zhurnal Nevrologii i Psikiatrii imeni S.S. Korsakova*. 2005;105(12):22–26. (In Russ.) Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16447562>.
12. Васильев ЮН, Колесникова ОА. Влияние препарата фенотропил на моторные функции больных болезнью Паркинсона. *Фундаментальные исследования*. 2008;(12):74. Режим доступа: <https://fundamental-research.ru/ru/article/view?id=4335>.
13. Vasilev YuN, Kolesnikova OA. The effect of Phenotropil on motor functions of patients with Parkinson's disease. *Fundamental Research*. 2008;(12):74. (In Russ.) Available at: <https://fundamental-research.ru/ru/article/view?id=4335>.
14. Карабанов АВ, Шведков ВВ, Иллариошкин СН. Опыт применения Фенотропила при болезни Паркинсона. *Атмосфера. Нервные болезни*. 2009;(4):29–32. Режим доступа: <https://neurology.ru/upload/iblock/180/hglluylswgbcmm9ml2ofikouy3nkd3.pdf>.
15. Karabanov AV, Shvedkov VV, Illarioshkin SN. Experience of using Phenotropil in Parkinson's disease. *Atmosphere. Nervous Diseases*. 2009;(4):29–32. (In Russ.) Available at: <https://neurology.ru/upload/iblock/180/hglluylswgbcmm9ml2ofikouy3nkd3.pdf>.
16. Жукова НГ, Масенко АЯ, Кузнецова КС, Кичеров НА, Жукова ИА, Гапонова ОВ. Нейрометаболическая терапия при болезни Паркинсона. *Лечащий врач*. 2023;26(6):62–68. <https://doi.org/10.51793/OS.2023.26.6.009>.
17. Zhukova NG, Masenko AY, Kuznetsova KS, Kicherov NA, Zhukova IA, Gaponova OV. Neurometabolic Therapy for Parkinson's Disease. *Lechaschi Vrach*. 2023;6(26):62–68. (In Russ.) <https://doi.org/10.51793/OS.2023.26.6.009>.
18. Сазонов ДВ, Рябухина ОВ, Булатова ЕВ, Малкова НА, Бабенко АВ. Опыт применения Фенотропила в комплексном лечении рассеянного склероза. *Атмосфера. Нервные болезни*. 2006;(4):18–21. Режим доступа: <https://medi.ru/docplus/310141.htm.pdf>.
19. Sazonov DV, Ryabukhina OV, Bulatova EV, Malkova NA, Babenko AV. Experience of using Phenotropil as part of combination therapy of multi-

- ple sclerosis. *Atmosphere. Nervous Diseases*. 2006;(4):18–21. (In Russ.) Available at: <https://medi.ru/docplus/310141.htm.pdf>.
12. Потупчик Т, Лопатина Т, Лопатин В. Ноотропные препараты в комплексной терапии хронического алкоголизма. *Врач*. 2018;29(11):21–29. <https://doi.org/10.29296/25877305-2018-11-04>. Potupchik T, Lopatina T, Lopatin V. Nootropic drugs in the complex therapy of chronic alcoholism. *Vrach*. 2018;29(11):21–29. (In Russ.) <https://doi.org/10.29296/25877305-2018-11-04>.
  13. Попова ТА, Хусаинова ГХ, Прокофьев ИИ, Перфилова ВН, Тюренок ИИ, Багметова ВВ и др. Коррекция производными нейрoактивных аминокислот алкогольных повреждений митохондрий клеток сердца и головного мозга. *Бюллетень экспериментальной биологии и медицины*. 2020;169(2):176–181. Режим доступа: <https://iramn.ru/journals/bbm/2020/2/4776/>. Popova TA, Khusainova GK, Prokofiev II, Perfilova VN, Tyurenkov IN, Bagmetova VV et al. Correction of alcoholic damages of cardiac and brain mitochondria by neuroactive amino acids derivatives. *Bulletin of Experimental Biology and Medicine*. 2020;169(2):176–181. (In Russ.) Available at: <https://iramn.ru/journals/bbm/2020/2/4776/>.
  14. Девликамова ФИ. Эффективность и безопасность препарата Актитропил у пациентов с астеническим синдромом: результаты наблюдательной клинической программы. *Атмосфера. Нервные болезни*. 2022;(4):36–46. <https://doi.org/10.24412/2226-0757-2022-12933>. Devlikamova FI. The Efficacy and Safety of Actitropil in Patients with Chronic Fatigue Syndrome: Results of Clinical Observation Program. *Atmosphere. Nervous Diseases*. 2022;(4):36–46. (In Russ.) <https://doi.org/10.24412/2226-0757-2022-12933>.
  15. Голубовская ОА, Гудзенко ОА, Шестакова ИВ, Гайнутдинова ТИ, Левчук ОО. Постинфекционный астенический синдром и возможности его коррекции. *Клиническая инфектология и паразитология*. 2018;7(1):140–148. Режим доступа: <https://www.elibrary.ru/yuivmu>. Golubovskaya OA, Gudzenko OA, Shestakova IV, Gainutdinova TI, Levchuk OO. Post-infectious asthenic syndrome and possibilities for its correction. *Clinical Infectology and Parasitology*. 2018;7(1):140–148. (In Russ.) Available at: <https://www.elibrary.ru/yuivmu>.
  16. Тюренок ИИ, Самотруева МА, Прилучный СВ. Изучение психоиммунотропной активности фенотропила при экспериментальном тиреотоксикозе. *Экспериментальная и клиническая фармакология*. 2015;76(4):18–21. Режим доступа: <https://ekf.folium.ru/index.php/ekf/article/view/58>. Tyurenkov IN, Samotrueva MA, Priluchnyi SV. Psychomodulating activity of phenotropil in experimental hyperthyroidism. *Ekspierimentalnaya i Klinicheskaya Farmakologiya*. 2015;76(4):18–21. (In Russ.) Available at: <https://ekf.folium.ru/index.php/ekf/article/view/58>.
  17. Ахалкина ВИ, Федин АИ, Аведисова АС, Ахалкин РВ. Эффективность Фенотропила при лечении астенического синдрома и синдрома хронической усталости. *Атмосфера. Нервные болезни*. 2004;(3):28–32. Режим доступа: <https://cyberleninka.ru/article/n/effektivnost-fenotropii-pri-lechenii-astenicheskogo-sindroma-i-sindroma-hronicheskoy-ustalosti>. Akhapkina VI, Fedin AI, Avedisova AS, Akhapkin RV. The effectiveness of Phenotropil in the treatment of asthenic syndrome and chronic fatigue syndrome. *Atmosphere. Nervous Diseases*. 2004;(3):28–32. (In Russ.) Available at: <https://cyberleninka.ru/article/n/effektivnost-fenotropii-pri-lechenii-astenicheskogo-sindroma-i-sindroma-hronicheskoy-ustalosti>.
  18. Черный ВИ, Андронova IA, Горodник ГА, Черный ТВ, Андронova MA. Нейромедиаторные механизмы восстановления сознания у пациентов с тяжелой черепно-мозговой травмой. *Медицина неотложных состояний*. 2018;(1):114–121. Режим доступа: <https://cyberleninka.ru/article/n/neuromediatornye-mehanizmy-vosstanovleniya-soznaniya-u-patsientov-s-tyazhelyo-cherepno-mozgovoy-travmoj>. Cherniy VI, Andronova IA, Gorodnik GA, Cherniy TV, Andronova MA. Neuromediator mechanisms of restoration of consciousness in patients with severe traumatic brain injury. *Emergency Medicine*. 2018;(1):114–121. (In Russ.) Available at: <https://cyberleninka.ru/article/n/neuromediatornye-mehanizmy-vosstanovleniya-soznaniya-u-patsientov-s-tyazhelyo-cherepno-mozgovoy-travmoj>.
  19. Ковалев ГИ, Ахалкина ВИ, Абаймов ДА, Фирстова ЮЮ. Фенотропил как рецепторный модулятор синаптической нейротрансмиссии. *Атмосфера. Нервные болезни*. 2007;(4):22–26. Режим доступа: <https://cyberleninka.ru/article/n/fenotropil-kak-retseptorny-modulyator-sinapticheskoy-neuroperedachi>. Kovalev GI, Akhapkina VI, Abaimov DA, Firsova YuYu. Phenotropil as a receptor modulator of synaptic neurotransmission. *Atmosphere. Nervous Diseases*. 2007;(4):22–26. (In Russ.) Available at: <https://cyberleninka.ru/article/n/fenotropil-kak-retseptorny-modulyator-sinapticheskoy-neuroperedachi>.
  20. Фирстова ЮЮ, Абаймов ДА, Капица ИГ, Воронина ТА, Ковалев ГИ. Влияние Скополамина и ноотропного препарата Фенотропила на рецепторы нейромедиаторов мозга крыс в тесте условного рефлекса пассивного избегания (УРПИ). *Нейрохимия*. 2011;28(2):130–141. Режим доступа: <https://elibrary.ru/nwdebv>. Firsova YuYu, Abaimov DA, Kapitsa IG, Voronina TA, Kovalev GI. The effects of scopolamine and the nootropic drug Phenotropil on rat brain neurotransmitter receptors during testing of the conditioned passive avoidance task. *Neurochemical Journal*. 2011;28(2):130–141. (In Russ.) Available at: <https://elibrary.ru/nwdebv>.
  21. Torshin IYu, Gromova OA (eds). *Sensing the change from molecular genetics to personalized medicine*. NY: Nova Biomedical Books; 2009. 366 p. Available at: <https://catalog.loc.gov/vwebv/search?searchCode=LCCN&searchArg=2008046451&searchType=1&permalink=y>.
  22. Торшин ИЮ, Громова ОА, Федотова ЛЭ, Громов АН. Хемореактивный анализ молекул цитрулиина и малата. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2017;9(2):30–35. <https://doi.org/10.14412/2074-2711-2017-2-30-35>. Torshin IYu, Gromova OA, Fedotova LE, Gromov AN. Chemoreactive 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>.
  23. Torshin IYu. *Bioinformatics in the Post-Genomic Era: The Role of Biophysics*. 1<sup>st</sup> ed. NY: Nova Biomedical Books; 2006. 255 p. Available at: <https://catalog.loc.gov/vwebv/holdingsInfo?searchId=18201&recCount=25&recPointer=0&bid=14250851>.
  24. Торшин ИЮ. О формировании множеств прецедентов на основе таблиц разнородных признаков описаний методами топологической теории анализа данных. *Информатика и её применение*. 2023;17(3):2–7. <https://doi.org/10.14357/19922264230301>. Torshin IYu. On the formation of sets of precedents based on tables of heterogeneous feature descriptions using topological theory of data analysis. *Informatics and Applications*. 2023;17(3):2–7. (In Russ.) <https://doi.org/10.14357/19922264230301>.
  25. Torshin IY. On solvability, regularity, and locality of the problem of genome annotation. *Pattern Recognit. Image Anal.* 2010;20:386–395. <https://doi.org/10.1134/S1054661810030156>.
  26. Громова ОА, Торшин ИЮ. Хемореактивное исследование эффектов Актитропила (фонтуретама): молекулярные механизмы влияния на метаболизм жировой ткани. *Терапевтический архив*. 2024;96(10). <https://doi.org/10.26442/00403660.2024.10.202714>. Gromova OA, Torshin IYu. Chemoreactive study of the effects of Actitropil (fonturacetam): molecular mechanisms of influence on the metabolism of adipose tissue. *Terapevticheskii Arkhiv*. 2024;96(10). (In Russ.) <https://doi.org/10.26442/00403660.2024.10.202714>.
  27. Ailanen L, Vähätalo LH, Salomäki-Mytari H, Mäkelä S, Orpana W, Ruohonen ST, Savontaus E. Peripherally Administered Y2-Receptor Antagonist BIIIE0246 Prevents Diet-Induced Obesity in Mice With Excess Neuropeptide Y, but Enhances Obesity in Control Mice. *Front Pharmacol*. 2018;9:319. <https://doi.org/10.3389/fphar.2018.00319>.
  28. Marcos P, Coveñas R. Regulation of Homeostasis by Neuropeptide Y: Involvement in Food Intake. *Curr Med Chem*. 2022;29(23):4026–4049. <https://doi.org/10.2174/0929867328666211213114711>.
  29. Wald HS, Ghidewon MY, Hayes MR, Grill HJ. Hindbrain ghrelin and liver-expressed antimicrobial peptide 2, ligands for growth hormone secretagogue receptor, bidirectionally control food intake. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*. 2023;324(4):R547–R555. <https://doi.org/10.1152/ajpregu.00232.2022>.
  30. Guillery B, Chen JA, Patel S, Luo J, Splenser A, Mody A et al. Deletion of ghrelin prevents aging-associated obesity and muscle dysfunction without affecting longevity. *Aging Cell*. 2017;16(4):859–869. <https://doi.org/10.1111/acer.12618>.
  31. Wang M, Sun X, Guo F, Luan X, Wang C, Xu L. Activation of orexin-1 receptors in the amygdala enhances feeding in the diet-induced obesity rats: Blockade with  $\mu$ -opioid antagonist. *Biochem Biophys Res Commun*. 2018;503(4):3186–3191. <https://doi.org/10.1016/j.bbrc.2018.08.120>.
  32. Díaz-Rúa A, Chivite M, Comesaña S, Conde-Sieira M, Soengas JL. The Opioid System in Rainbow Trout Telencephalon Is Probably Involved in the Hedonic Regulation of Food Intake. *Front Physiol*. 2022;13:800218. <https://doi.org/10.3389/fphys.2022.800218>.
  33. Sandoval-Caballero C, Luarte L, Jiménez Y, Jaque C, Cifuentes F, Arenas GA et al. Meta-analysis of pre-clinical studies on the effects of opioid receptor ligands on food intake, motivation, and choice. *Neurosci Biobehav Rev*. 2023;152:105288. <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2023.105288>.
  34. 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 Arch Pharmacol*. 2013;386(8):721–732. <https://doi.org/10.1007/s00210-013-0875-y>.
  35. Jourdan T, Godlewski G, Cinar R, Bertola A, Szanda G, Liu J et al. Activation of the Nlrp3 inflammasome in infiltrating macrophages by endocannabinoids mediates beta cell loss in type 2 diabetes. *Nat Med*. 2013;19(9):1132–1140. <https://doi.org/10.1038/nm.3265>.
  36. Friedrichsen MH, Endahl L, Kreiner FF, Goldwater R, Kankam M, Toubro S, Nygård SB. Results from three phase 1 trials of NNC9204-1177, a glucagon/GLP-1 receptor co-agonist: Effects on weight loss and safety in adults with overweight or obesity. *Mol Metab*. 2023;78:101801. <https://doi.org/10.1016/j.molmet.2023.101801>.

37. Haq Ansari HU, Qazi SU, Sajid F, Altaf Z, Ghazanfar S, Naveed N et al. Efficacy and Safety of Glucagon-Like Peptide-1 Receptor Agonists on Body Weight and Cardiometabolic Parameters in Individuals With Obesity and Without Diabetes: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Endocr Pract.* 2024;30(2):160–171. <https://doi.org/10.1016/j.eprac.2023.11.007>.
38. Hong J, Shi Y, Chen J, Mi M, Ren Q, Zhang Y et al. Konjac glucomannan attenuate high-fat diet-fed obesity through enhancing  $\beta$ -adrenergic-mediated thermogenesis in inguinal white adipose tissue in mice. *Glycoconj J.* 2023;40(5):575–586. <https://doi.org/10.1007/s10719-023-10131-w>.
39. Dąbrowska AM, Dudka J, Mirabegron, A Selective  $\beta_3$ -Adrenergic Receptor Agonist, as a Potential Anti-Obesity Drug. *J Clin Med.* 2023;12(21):6897. <https://doi.org/10.3390/jcm12216897>.
40. Chaouche L, Marcotte F, Maltais-Payette I, Tchernof A. Glutamate and obesity – what is the link?. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care.* 2024;27(1):70–76. <https://doi.org/10.1097/mco.0000000000000991>.
41. Yohn SE, Galbraith J, Calipari ES, Conn PJ. Shared Behavioral and Neurocircuitry Disruptions in Drug Addiction, Obesity, and Binge Eating Disorder: Focus on Group I mGluRs in the Mesolimbic Dopamine Pathway. *ACS Chem Neurosci.* 2019;10(5):2125–2143. <https://doi.org/10.1021%2Facchemneuro.8b00601>.
42. Witkin JM, Statnick MA, Rorick-Kehn LM, Pintar JE, Ansonoff M, Chen Y et al. The biology of Nociceptin/Orphanin FQ (N/OFQ) related to obesity, stress, anxiety, mood, and drug dependence. *Pharmacol Ther.* 2014;141(3):283–299. <https://doi.org/10.1016/j.pharmthera.2013.10.011>.
43. Mika K, Szafarz M, Zadrozna M, Nowak B, Bednarski M, Szczepańska K et al. KSK-74: Dual Histamine H3 and Sigma-2 Receptor Ligand with Anti-Obesity Potential. *Int J Mol Sci.* 2022;23(13):7011. <https://doi.org/10.3390/ijms23137011>.
44. Kim K, Im H, Son Y, Kim M, Tripathi SK, Jeong LS, Lee YH. Anti-obesity effects of the dual-active adenosine A2A/A3 receptor-ligand LJ-4378. *Int J Obes (Lond).* 2022;46(12):2128–2136. <https://doi.org/10.1038/s41366-022-01224-x>.
45. Rivas DA, Rice NP, Ezzyat Y, McDonald DJ, Cooper BE, Fielding RA. Sphingosine-1-phosphate analog FTY720 reverses obesity but not age-induced anabolic resistance to muscle contraction. *Am J Physiol Cell Physiol.* 2019;317(3):C502–C512. <https://doi.org/10.1152/ajpcell.00455.2018>.
46. Zvejniece L, Svalbe B, Vavers E, Makrecka-Kuka M, Makarova E, Liepins V et al. S-phenylpiracetam, a selective DAT inhibitor, reduces body weight gain without influencing locomotor activity. *Pharmacol Biochem Behav.* 2017;160:21–29. <https://doi.org/10.1016/j.pbb.2017.07.009>.
47. Торшин ИЮ, Рубашкина АН, Громова ОА. Хемотранскриптомный анализ эффектов молекулы 7-гидроксиматаирезинола на опухолевые клетки молочной железы человека линии MCF7. *Акушерство, гинекология и репродукция.* 2023;17(5):584–596. <https://doi.org/10.17749/2313-7347/ob.gyn.rep.2023.409>.
- Torshin IYu, Rubashkina AN, Gromova OA. Chemotranscriptomic analysis of the effects of the 7-hydroxymatairesinol molecule on human breast tumor cells of the MCF7 line. *Obstetrics, Gynecology and Reproduction.* 2023;17(5):584–596. (In Russ.) <https://doi.org/10.17749/2313-7347/ob.gyn.rep.2023.409>.

### Вклад авторов:

Концепция статьи – О.А. Громова, И.Ю. Торшин, Л.Б. Лазебник  
 Написание текста – О.А. Громова, И.Ю. Торшин  
 Сбор и обработка материала – И.Ю. Торшин  
 Обзор литературы – О.А. Громова  
 Редактирование – Л.Б. Лазебник  
 Утверждение окончательного варианта статьи – О.А. Громова

### Contribution of authors:

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

### Информация об авторах:

**Громова Ольга Алексеевна**, д.м.н., профессор, ведущий научный сотрудник, Федеральный исследовательский центр «Информатика и управление» Российской академии наук; 119333, Москва, ул. Вавилова, д. 44, корп. 2; [unesco.gromova@gmail.com](mailto:unesco.gromova@gmail.com)  
**Торшин Иван Юрьевич**, к.ф.-м.н., к.х.н., ведущий научный сотрудник, Федеральный исследовательский центр «Информатика и управление» Российской академии наук; 119333, Москва, ул. Вавилова, д. 44, корп. 2  
**Лазебник Леонид Борисович**, д.м.н., профессор, профессор кафедры поликлинической терапии лечебного факультета, Российский университет медицины (РосУниМед); 127473, Россия, Москва, ул. Делегатская, д. 20, стр. 1; [ecgarticle@gmail.com](mailto:ecgarticle@gmail.com)

### Information about the authors:

**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](mailto:unesco.gromova@gmail.com)  
**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  
**Leonid B. Lazebnik**, Dr. Sci. (Med.), Professor, Professor of the Department of Polyclinic Therapy of the Faculty of Medicine, Russian University of Medicine (ROSUNIMED); 20, Bldg. 1, Delegatskaya St., Moscow, 127473, Russia; [ecgarticle@gmail.com](mailto:ecgarticle@gmail.com)