BY-NC-ND

https://doi.org/10.21518/ms2024-547

Оригинальная статья / Original article

Хемореактомный анализ метилэтилпиридинола и возможные механизмы офтальмопротекции

О.А. Громова✉, https://orcid.org/0000-0002-7663-710X, unesco.gromova@gmail.com
И.Ю. Торшин, https://orcid.org/0000-0002-2659-7998, tiy135@yahoo.com
А.Н. Громов, https://orcid.org/0000-0001-7507-191X, gromlogin@gmail.com
Федеральный исследовательский центр «Информатика и управление» Российской академии наук; 119333, Россия, Москва, Вавилова, д. 44, корп. 2

Резюме
Введение. Метилэтилпиридинол (МЭПД или Эмоксипин) широко используется в практике для лечения различных заболеваний глаз, проявляя ангиопротекторные, антиагрегантные, антиоксидантные эффекты. Молекулярные механизмы реализации этих и других фармакологических эффектов МЭПД остаются недостаточно изученными.
Цель. Провести хемореактомный анализ МЭПД, направленный на выявление молекулярных механизмов действия препарата.
Материалы и методы. Фармакологические/биологические свойства МЭПД оценивались посредством методов хемоинформационного анализа молекул, развиваемых в научной школе академиков РАН Ю.И. Журавлёва и К.В. Рудакова. Процедура анализа основана на новейших технологиях машинного обучения, разрабатываемых в теории топологического и метрического анализа признаковых описаний в приложении к хемографам.
Результаты и обсуждение. Результаты хемопротеомного профилирования МЭПД показали противовоспалительные, антигипоксантные, антиоксидантные, вазопротекторные и вазорелаксирующие эффекты препарата. Ингибируя арахидонат-5-липоксигеназу, гидролазу лейкотриена А4, рецепторы лейкотриена LTB4 и простаноидов, тормозя выработку супероксид-анионов и лейкотриена, МЭПД способствует снижению локального воспаления в тканях глаза. Оценки вазодинамических и нейропротекторных эффектов МЭПД *in vitro*, полученные в результате проведения хемореактомного анализа, указали на нейротрофический, нейропротекторный и вазодилататорный эффекты МЭПД. Нейротрофический эффект *in vitro* в культивируемых сенсорных нейронах и нейропротекторная активность, оцененная по защитному эффекту против L-гомоцистеина, превышали активность контрольных молекул. Анализ продемонстрировал вазодилататорную активность МЭПД и снижение внутриглазного давления *in vivo*.
Выводы. На основании результатов хемореактомного анализа предложены новые молекулярные механизмы противовоспалительного действия МЭПД в тканях глаза, осуществляемые посредством ингибирования определенных таргетных белков. Антиоксидантные свойства МЭПД могут быть связаны как со специфическими взаимодействиями с белками протеома (например, активация белков-антиоксидантов), так и с прямым действием молекулы на активные формы кислорода.

Ключевые слова: антиоксиданты, антигипоксанты, глаукома, синдром «сухого глаза», офтальмопротекция, вазорелаксация, метилэтилпиридинол, Эмоксипин

Благодарности. Работа выполнена по Государственному заданию FFMG-2024-0003, №124040200033-9 «Математические методы анализа данных и прогнозирования» 2024-2028.

Для цитирования: Громова ОА, Торшин ИЮ, Громов АН. Хемореактомный анализ метилэтилпиридинола и возможные механизмы офтальмопротекции. *Медицинский совет.* 2024;18(23):187–196. https://doi.org/10.21518/ms2024-547.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Chemoreactome analysis of methylethylpyridinol and possible mechanisms of ophthalmoprotection

Olga A. Gromova✉, https://orcid.org/0000-0002-7663-710X, unesco.gromova@gmail.com
Ivan Yu. Torshin, https://orcid.org/0000-0002-2659-7998, tiy135@yahoo.com
Andrey N. Gromov, https://orcid.org/0000-0001-7507-191X, gromlogin@gmail.com
Federal Research Center "Computer Science and Control" of the Russian Academy of Sciences; 44, Bldg. 2, Vavilov St., Moscow, 119333, Russia

Abstract
Introduction. Methylethylpyridinol (MEPD or Emoxypine) is widely used in practice to treat various eye diseases, exhibiting angioprotective, antiplatelet, antioxidant effects. The molecular mechanisms for the implementation of these and other pharmacological effects of MEPD are not entirely obvious.
Aim. To conduct a chemoreactome analysis of MEPD aimed at identifying the molecular mechanisms of the drug action.
Materials and methods. The pharmacological/biological properties of MEPD were assessed using methods for chemoinformatic analysis of molecules developed in the scientific school of RAS academicians Yu.I. Zhuravlev and K.V. The analysis procedure is based on the latest machine learning technologies developed in the theory of topological and metric analysis of feature descriptions in application to chemographs.
Results and discussion. The results of chemoproteomic profiling of MEPD showed anti-inflammatory, antihypoxic, antioxidant, vasoprotective and vasorelaxant effects of the drug. By inhibiting arachidonate-5-lipoxygenase, leukotriene A4 hydrolase, leu-

© Громова ОА, Торшин ИЮ, Громов АН, 2024

kotriene LTB4 and prostanoid receptors, inhibiting the production of superoxide anions and leukotriene, MEPD helps to reduce local inflammation in eye tissues. Evaluations of the vasodynamic and neuroprotective effects of MEPD *in vitro*, obtained as a result of chemoreactome analysis, indicated neurotrophic, neuroprotective and vasodilatory effects of MEPD. The neurotrophic effect *in vitro* in cultured sensory neurons and neuroprotective activity, assessed by the protective effect against L-homocysteine, exceeded the activity of control molecules. The analysis demonstrated the vasodilatory activity of MEPD and the reduction of intraocular pressure *in vivo*.

Conclusions. Based on the results of the chemoreactome analysis, new molecular mechanisms of the anti-inflammatory action of MEPD in eye tissues were proposed, carried out through the inhibition of certain target proteins. The antioxidant properties of MEPD can be associated with both specific interactions with proteome proteins (e.g., activation of antioxidant proteins) and with the direct action of the molecule on reactive oxygen species.

Keywords: antioxidants, antihypoxants, glaucoma, dry eye, ophthalmoprotection, vasorelaxation, methylethylpyridinol, Emoxypine

Acknowledgment. The work was carried out according to the State assignment FFMG-2024-0003, No1240402000033-9 "Mathematical methods of data analysis and forecasting" 2024-2028.

For citation: Gromova OA, Torshin IYu, Gromov AN. Chemoreactome analysis of methylethylpyridinol and possible mechanisms of ophthalmoprotection. *Meditsinskiy Sovet*. 2024;18(23):187–196. (In Russ.) https://doi.org/10.21518/ms2024-547.

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

ВВЕДЕНИЕ

Заболевания переднего отрезка глаза и синдром «сухого глаза» (ССГ) вызывают дискомфорт у пациента, а при повышенном внутриглазном давлении (ВГД) и катаракте снижается острота зрения, что представляет значительные расходы как для пациентов, так и для системы здравоохранения. Глаукома и приводящее к ней повышенное ВГД, миопия высокой степени, дистрофия сетчатки, катаракта могут приводить к необратимой слепоте [1]. В лечении офтальмологической патологии используют различные лекарственные формы, однако приверженность пациентов к инстилляции глазных капель объясняется простотой, доступностью и удобством их применения, несмотря на необходимость учета потерь лекарственного средства при физиологических рефлексах (мигание, вымывание препарата со слезной жидкостью из конъюнктивальной полости). При этом возможна пролонгация эффекта от действующего вещества капель за счет добавления в их состав 0,5–2%-ного раствора метилцеллюлозы, 0,5–2%-ного раствора натриевой соли карбоксиметилцеллюлозы, 6%-ного раствора декстрана и др. [2].

При травме, ожогах, субконъюнктивальном и внутриглазном кровоизлияниях и ряде других заболеваний отмечается повышенный уровень провоспалительных факторов в средах и структурах глазного яблока, что обусловливает необходимость применения противовоспалительной терапии [3].

Необходимость местной противоишемической и антигипоксантной терапии связана с тем, что недостаточность кровоснабжения оболочек глаза ухудшает обеспечение тканей кислородом, приводит к нарушению клеточного дыхания и их гибели. Ретино-, нейропротекторные и противовоспалительные свойства антиоксидантов снижают апоптоз ганглиозных клеток, замедляют атрофию фоторецепторного слоя сетчатки, поддерживая сохранность ее ядерных слоев на фоне увеличения уровня нейротрофических факторов [4, 5].

Для противовоспалительного и антигипоксантного действий офтальмологических препаратов весьма важен антиоксидантный эффект. В слезной жидкости (СЖ) человека обнаружен фермент-антиоксидант супероксидредуктаза [6], также антиоксидантные функции выполняют метаболиты аскорбат, урат, глутатион, цистеин, тирозин. Тест Ширмера выявил более высокие концентрации эндогенных антиоксидантов в СЖ по сравнению с плазмой крови: глутатиона – в 20 раз, цистеина – в 17, аскорбата – в 10–20, тирозина – в 10, урата – в 1,5) [7].

В практике применения офтальмологических препаратов следует учитывать аспекты безопасности фармакотерапии. В метаанализе 11 когортных исследований (n = 143 240) у 47 177 участников проведено измерение ВГД. Выявлено, что применение системных гипотензивных препаратов, относящихся к группе блокаторов кальциевых каналов, было ассоциировано с повышенным риском развития глаукомы в 1,23 раза (95% ДИ 1,08–1,39). Применение системных β-блокаторов, наоборот, было связано с более низким ВГД (снижение ВГД на 0,33 мм рт. ст. от исходного уровня; 95% ДИ от -0,57 до -0,08 мм рт. ст.) [6].

Метилэтилпиридинол (МЭПД или Эмоксипин) является одним из перспективных препаратов для лечения различных офтальмологических патологий. Обладает ангиопротекторным и антиагрегантным эффектами, способствует улучшению микроциркуляции компонентов крови по сосудистому руслу глазного яблока [8].

Применение фотодинамической терапии и МЭПД в комплексном лечении пациентов с ожогами глаз активирует каталазу, снижает уровень свободных радикалов, улучшает состояние антиоксидантной системы, снижает высокий уровень малондиальдегида и степень эндогенной интоксикации, а также ускоряет репаративные процессы глазной поверхности [9].

Цель – проведение хемореактомного анализа МЭПД, направленного на выявление молекулярных механизмов действия препарата.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Для детального исследования фармакологических эффектов Эмоксипина в настоящей работе применена информационная технология хемореактомного анализа (моделирования), позволяющая оценивать эффекты

лекарственных средств на протеом (совокупность белков организма) и выявлять потенциальные механизмы действия в сравнении с другими молекулами [10]. Применение таких методов позволяет проанализировать все «спектры» фармакологического действия препаратов [11], обосновать различия в молекулярно-фармакологических механизмах их действия [12–14].

В настоящей работе для офтальмологического препарата Эмоксипин были получены хемореактомные оценки констант активации (EC50) и ингибирования (IC50) таргетных белков протеома человека для выявления молекулярных механизмов воздействия Эмоксипина на структуры глазного яблока. Проведены качественный (на основе полученной информации о таргетных белках) и количественный (на основе полученных значений констант) анализы соответствующих молекулярных механизмов. Фармакологические/биологические свойства молекул могут быть оценены посредством методов хемоинформационного анализа молекул, развиваемых в научной школе академиков РАН Ю.И. Журавлёва и К.В. Рудакова. В рамках постгеномной парадигмы молекула любого лекарственного средства «мимикрирует» под определенные метаболиты и, связываясь с теми или иными белками протеома, производит соответствующие данному лекарству эффекты [15, 16]. Анализ фармакологических «возможностей» Эмоксипина был проведен на основе хемоинформационного подхода, т. е. сравнения химической структуры исследуемых молекул со структурами миллионов других молекул, для которых молекулярно-фармакологические свойства известны. Процедура анализа основана на новейших технологиях машинного обучения, разрабатываемых в теории топологического и метрического анализа признаковых описаний [17–19]. Хемоинформационный анализ позволяет найти молекулы, схожие с исследуемой и, соответственно, оценить физиологические, фармакологические и другие свойства исследуемых молекул на основе их структур.

Хемореактомный анализ проводился в три этапа. На первом этапе формировалась выборка исходных данных. С этой целью по ключевым словам, описывающим действие на белки-рецепторы протеома человека, из базы данных PUBCHEM извлекались соответствующие биологические активности молекул (всего найдено 1 633 активности для 5 127 молекул).

На втором этапе анализа устанавливался список молекул с известными свойствами, наиболее близкими к каждой из исследуемых молекул (*рис. 1*). Это осуществлялось посредством вычисления «метрического химического расстояния» dχ между молекулами. Процедуры вычисления метрики dχ основаны на комбинаторной теории разрешимости в применении к хемографам (χ-графам) – математическим объектам, используемым для описания структур молекул [17, 18].

На третьем этапе для каждой молекулы из баз данных извлекались все имеющиеся данные экспериментального измерения различных биологических свойств этой молекулы и проводились оценки биологических активностей с вычислением соответствующих констант. Настройка весов метрик dχ и прогнозирование свойств исследуемых молекул проводились современными методами прогнозирования целевых числовых переменных [20].

Для количественной оценки эффектов проводилось вычисление констант ингибирования (Ki, IC50) и активации (EC50) соответствующих рецепторов, констант диссоциации комплексов «препарат – рецептор» (Kd), а также оценки степени активации/ингибирования рецепторов (в процентах от эффектов соответствующих эндогенных лигандов). Для получения оценок значений констант, представленных в последующих таблицах и рисунках, анализировались результаты от 5 до 56 независимых хемопротеомных экспериментов (в среднем 8 экспериментов на один тип рецептора).

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Результаты хемопротеомного профилирования Эмоксипина показали противовоспалительные, антигипоксантные, антиоксидантные, вазопротекторные и сосудорасширяющие эффекты препарата на структуры глазного яблока, осуществляемые посредством описываемых ниже молекулярных механизмов.

Противовоспалительные эффекты Эмоксипина

Хемореактомный анализ показал, что за счет ингибирования провоспалительных цитокинов (*табл. 1*) и простагландинов в различных тканях глаза (*табл. 2*) препарат Эмоксипин оказывает противовоспалительное действие (*рис. 1*). Обращает на себя внимание, что значения,

● ***Таблица 1.*** Ингибирование Эмоксипином эффектов провоспалительных цитокинов (хемореактомный анализ) в тканях глаза
● ***Table 1.*** Inhibition of the effects of proinflammatory cytokines by Emoxypine (chemoreactome analysis) in eye tissues

Активность	Конст.	Ед.	Эмоксипин	Контр.
Ингибирование повышения уровней кальция при активации рецептора-1 брадикинина	IC50	нМ	24,8	70–81
Ингибирование рецептора-1 тахикинина	IC50	нМ	33,3	80–122
Противовоспалительная активность в мононуклеарных клетках периферической крови (линия мононуклеарных клеток периферической крови, *англ.* Peripheral blood mononuclear cell (PBMC)) как ингибирование высвобождения ФНОα, вызванного липополисахаридами (ЛПС), при обработке в течение 5 мин до воздействия ЛПС, измеренная через 4 ч с помощью иммуноферментного анализа (ИФА)	IC50	нМ	327,9	532–1 900
Противовоспалительная активность в клетках THP1 как ингибирование продукции ФНОα, вызванной ЛПС, через 3 ч	IC50	нМ	82,0	189–739
Противовоспалительная активность в цельной крови как ингибирование продукции ФНОα, вызванной ЛПС, при обработке в течение 30 мин до воздействия ЛПС, измеренная через 5 ч	IC50	нМ	519,2	715–1 000

● ***Таблица 1 (окончание).*** Ингибирование Эмоксипином эффектов провоспалительных цитокинов (хемореактомный анализ) в тканях глаза

● ***Table 1 (ending).*** Inhibition of the effects of proinflammatory cytokines by Emoxypine (chemoreactome analysis) in eye tissues

Активность	Конст.	Ед.	Эмоксипин	Контр.
Противовоспалительная активность в клетках THP1 (линия моноцитов от пациента с острым моноцитарным лейкозом; *англ.* Human leukemia monocytic cell line), оцененная как ингибирование секреции MCP-1 (моноцитарный хемотаксический белок 1, *англ.* Monocyte chemotactic protein), индуцированной форбол 12-миристат 13-ацетатом, при 10 мкМ, предварительно инкубированных в течение 2 ч, измеренная через 48 ч ИФА	–	%	41,0	6–30
Противовоспалительная активность в мононуклеарных клетках PBMC человека (линия мононуклеарных клеток периферической крови, *англ.* Peripheral blood mononuclear cell), оцененная как ингибирование продукции интерлейкина-1β, индуцированной MIF (фактор ингибирования миграции макрофагов), при 100 мкм через 21 ч с помощью ИФА	–	%	35,4	12–32
Противовоспалительная активность в макрофагоподобных клетках человека HL-60 (линия клеток HL-60 лейкемии человека; *англ.* Leukemia cell line-60) как ингибирование продукции интерлейкина-6, индуцированной ЛПС при 50 мкМ, измеренная через 24 ч с помощью ИФА	–	%	84,6	54–70
Противовоспалительная активность в макрофагоподобных клетках U937 (*англ.* Pro-monocytic model cell line) как ингибирование секреции IL-6, индуцированной ЛПС, при 125 мкМ преинкубации в течение 2 ч, измеренное через 24 ч с помощью ИФА	–	%	45,9	8–25
Активность антагониста в отношении рецептора TLR2, экспрессируемого в клетках HEK-blue (*англ.* NF-κB–SEAP reporter HEK293 cells to study Toll-like receptor) как ингибирование активации NF-κB	–	%	35,4	2–7
Ингибирование транскрипционной активности NF-κB в клетках HeLa (линия «бессмертных» клеток раковой опухоли шейки матки пациентки по имени Генриетта Лакс; *англ.* Henrietta Lacks immortalized cell line) при 10 мкМ	–	%	74,0	10–30
Противовоспалительная активность в клетках THP1, активированных PMA, как ингибирование продукции ФНОα, индуцированной ЛПС, при 10 мкМ инкубации в течение 30 мин до ЛПС, измеренная через 24 ч с помощью ИФА	–	%	67,9	8–39
Ингибирование NF-κB в клетках HEK293 (*англ.* Human Embryonic Kidney 293) как ингибирование транскрипционной активации, индуцированной ФНОα, при обработке 10 мкМ за 24 ч до ФНОα, измеренное через 20–24 ч с помощью люциферазы	–	%	23,5	10–14

Примечание. Конст. – обозначение константы; Ед. – единицы измерения; Контр. – интервал значений для контрольных молекул.

● ***Таблица 2.*** Ингибирование Эмоксипином синтеза провоспалительных простагландинов (по результатам хемореактомного анализа) в тканях глаза

● ***Table 2.*** Inhibition of synthesis of proinflammatory prostaglandins by Emoxipin (according to the results of chemoreactome analysis) in eye tissues

Активность	Конст.	Ед.	Эмоксипин	Контр.
Ингибирование продукции лейкотриена B4 в полиморфнонуклеарных нейтрофилах PMN (*англ.* Polymorphonuclear neutrophils)	IC50	нМ	277,9	290–607
Ингибирование ЦОГ-2	IC50	нМ	442,0	1 000–1 076
Ингибирование гидролазы лейкотриена A4	IC50	нМ	616,9	700–972
Ингибирование рецептора лейкотриена B4 в клетках PMN	IC50	нМ	526,9	729–1 071
Ингибирование биосинтеза лейкотриена LTB4 в нейтрофилах PMN	IC50	нМ	288,7	415–3 560
Ингибирование связывания радиолиганда [3H]-PGD-2 с рецептором простагландина D2 на мембране тромбоцитов	IC50	нМ	189,4	600–627
Ингибирование ЦОГ-2 10 мкг/мл как средний процент ингибирования контрольной продукции PGE-2	–	%	29,4	12–19
Ингибирование связывания [3H]LTB4 с лейкотриеновым рецептором B4 в периферических нейтрофилах PMN при концентрации 10 мкМ	–	%	40,2	25–31
Противовоспалительная активность в нейтрофилах, оцененная как ингибирование fMLP/цитохалазин-B-индуцированного высвобождения эластазы с использованием MeO-Suc-Ala-Ala-Pro-Val-p-нитроанилида в качестве субстрата эластазы при 10 мкг/мл, через 5 мин	–	%	14,4	4–6
Противовоспалительная активность в нейтрофилах как ингибирование генерации супероксид-аниона путем измерения с помощью спектрофотометрии супероксиддисмутазы SOD-ингибируемого восстановления феррицитохрома c, инкубированного в течение 5 мин перед стимуляцией fMLP/CB (англ. *Inhibition of superoxide anion and elastase release in human neutrophils*) в течение 3 мин	IC50	мкг/мл	1,5	9–10
Противоаллергенная активность в клетках HeLa как ингибирование высвобождения цистеинил-лейкотриена через 6 дней с помощью ИФА	IC50	мкг/мл	2,3	3,3–4

Примечание. Конст. – обозначение константы; Ед. – единицы измерения; Контр. – интервал значений для контрольных молекул.

полученные для Эмоксипина, выходят за рамки значений, установленных для контрольных молекул. Например, значение «Ингибирование повышения уровней кальция при активации рецептора-1 брадикинина» для Эмоксипина достигается при значительно более низких концентрациях (24,8, а для контрольных молекул, не имеющих известной для них данной активности, – 70–81).

В частности, Эмоксипин может ингибировать продукцию, рецепторы и сигнальные белки цитокинов: IL1β, IL-6, ФНОα, рецептора липополисахаридов (ЛПС) TLR2, сигнальный белок NF-κB, реализующий эффекты большинства провоспалительных цитокинов через изменение транскрипции генов в тканях глаза.

Ингибируя арахидонат-5-липоксигеназу, гидролазу лейкотриена А4, рецепторы лейкотриена LTB4 и простаноидов, тормозя выработку супероксид-анионов и лейкотриена, Эмоксипин будет способствовать снижению локального воспаления в тканях глаза (*табл. 1, 2, рис. 1А*).

● ***Рисунок 1.*** Противовоспалительное действие Эмоксипина в тканях глаза: модуляция активности цитокинов и простагландинов (хемореактомный анализ)

● ***Figure 1.*** Anti-inflammatory effect of Emoxypine in eye tissues: modulation of cytokine and prostaglandin activity (chemoreactome analysis)

A – ингибирование таргетных белков, связанных с каскадом арахидоновой кислоты, константы ингибирования. B – ингибирование простагландиновых таргетных белков и тканей – проценты ингибирования. C – ингибирование цитокинов, константы. D – ингибирование цитокинов, проценты.

Таким образом, в настоящем исследовании были описаны возможные молекулярные механизмы противовоспалительного действия Эмоксипина, требующие дальнейшего изучения.

Антиоксидантные эффекты препарата Эмоксипин

Оценка интегральных антиоксидантных свойств молекул основана на измерении показателей pH-зависимых реакций переноса электрона: ROO• + [молекула] → ROO– + [молекула]•, [молекула]H•+ H_2O ↔ [молекула]• + H_3O+, ROO– + H_3O+ ↔ ROOH + H_2O и др. [21].

Самым распространенным подходом к оценке антиоксидантных свойств молекул является метод тролоксовых эквивалентов TEAC (англ. Trolox equivalent antioxidant capacity), осуществляемый с использованием оксидантов 2,2'-азино-бис-этилбензтиазолин-6-сульфоната (англ. ABTS) [22], азосоединения (ААФ, *англ.* AAPH) или 1,1-дифенил-2-пикрилгидразила (ДФПГ, англ. DPPH). Также используются тест-системы на основе меди (медь-восстанавливающая антиоксидантная емкость CUPRAC, англ. Cupric reducing antioxidant capacity) с использованием оценки перекисного окисления липидов (ПОЛ), реагирующих с тиобарбитуровой кислотой, методы ORAC (англ. Oxygen radical absorbance capacity), основанные на переносе атома водорода с антиоксиданта на субстрат), TRAP (англ. Total radical-trapping antioxidant parameter, также перенос водорода) и др. [23].

В большинстве вышеперечисленных способов молекулы антиоксиданта вступают в реакцию с флуоресцентной меткой, что приводит к изменениям оптической плотности при заданной длине волны пропорционально концентрации соответствующих активных форм кислорода (АФК). Таким образом, антиоксидантная активность соединений может экспериментально измеряться посредством большого числа методов *in vitro* и *in vivo* [24, 25].

Хемореактомное моделирование антиоксидантных свойств в различных тест-системах показало, что при разном времени воздействия молекулы (20–60 мин) Эмоксипин проявлял антиоксидантные свойства в тканях глаза (*рис. 2*). Среднее (по всем тестам) значение процентов ингибирования оксидантов составило 50 ± 29% (*табл. 3*).

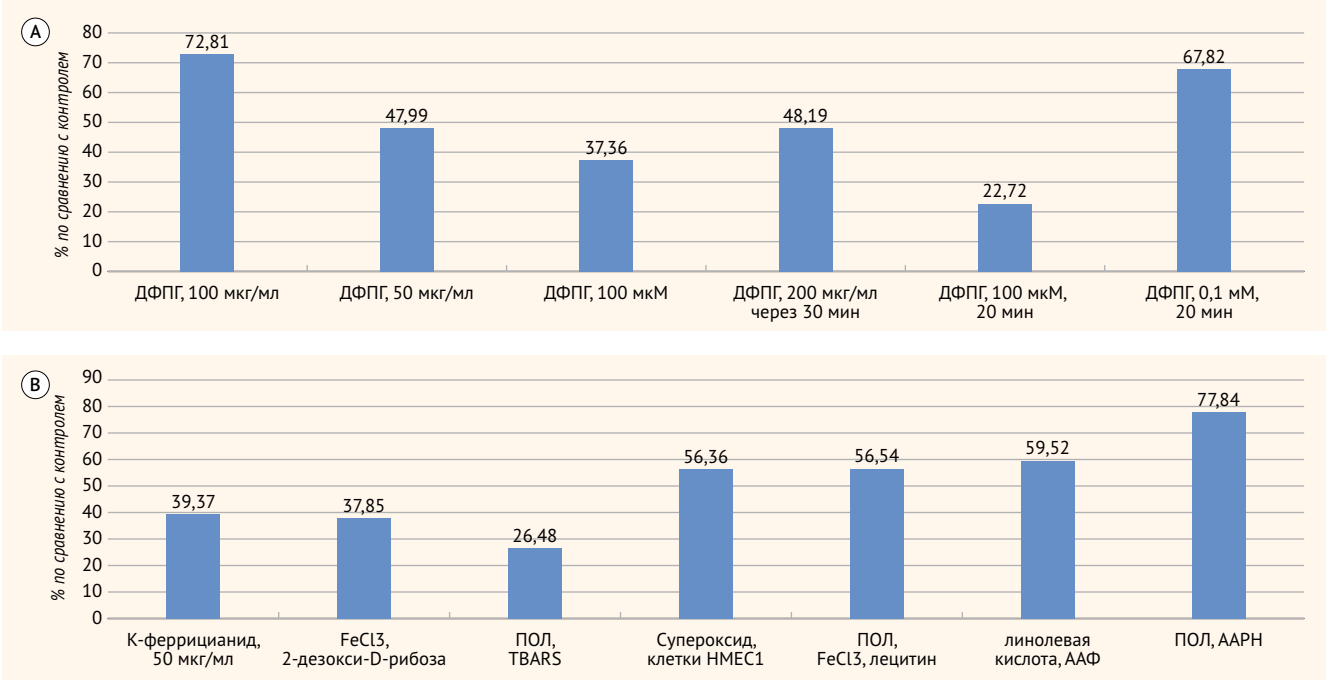
Несмотря на существенные различия в перечисленных подходах к определению антиоксидантных свойств, данные результаты подтверждают выраженные антиоксидантные свойства Эмоксипина: значения процентов антиоксидантной активности/ингибирования оксидации были, как правило, выше, а значения констант полуингибирования (IC50), как правило, ниже для молекул Эмоксипина, чем для контрольных молекул. Напомним, что более низкие значения константы IC50 соответствуют более высокой активности вещества: ведь этого вещества требуется меньше для достижения того же эффекта, ингибирования оксидативного стресса на 50%

Антиоксидантные свойства Эмоксипина могут быть связаны как со специфическими взаимодействиями с белками протеома (например, активация белков-антиоксидантов), так и с прямым действием молекулы на АФК.

Антигипоксантные эффекты препарата Эмоксипин

Данные хемореактомного анализа Эмоксипина также позволяют предположить наличие нейротрофического, нейропротекторного и вазотропного эффектов препарата (*табл. 4*). Нейротрофический эффект *in vitro* в культивируемых сенсорных нейронах и нейропротекторная активность, оцененная по защитному эффекту против L-гомоцистеина, превышали активность контрольных молекул.

● ***Рисунок 2.*** Антиоксидантные свойства Эмоксипина, % по сравнению с контролем (плацебо)
● ***Figure 2.*** Antioxidant properties of Emoxipine, % compared to the control (placebo)



А – антиоксидантные тесты типа ДФПГ. В – другие антиоксидантные тесты.

● ***Таблица 3.*** Хемореактомные оценки антиоксидантных активностей в тканях глаза, измеряемых посредством различных биохимических методов и тестов
● ***Table 3.*** Chemoreactome estimates of antioxidant activities in eye tissues measured by various biochemical methods and tests

Тест на антиоксидантные свойства	Ед.	Эмоксипин	Контр.
Восстанавливающая способность феррицианида калия при 50 мкг/мл через 20 мин с помощью спектрофотометрии	%	39,37	21–29
Активность захвата гидроксильных радикалов при 5 мкМ через 1 ч с помощью анализа деградации 2-дезокси-D-рибозы в присутствии FeCl3	%	37,85	20–31
Ингибирование ПОЛ в печени крысы Wistar, вызванного Fe^{2+}/аскорбатом, при 0,1 мМ через 1 ч с помощью анализа TBARS	%	26,48	8–12
Ингибирование образования супероксидных радикалов в клетках HMEC-1 (*англ.* HMEC-1, the first immortalized human microvascular endothelial cell line)	%	56,36	29–36
Ингибирование ПОЛ, вызванного хлоридом железа, с использованием лецитина при 50 мкг/мл через 1 ч	%	56,54	15–27
Снижение ПОЛ линолевой кислоты, вызванного свободными радикалами с использованием индуктора окислительных реакций на мембране эритроцитов AAPH (2,2'-azobis-2-methyl-propanimidamide dihydrochloride (AAPH), при 100 мкг/мл с помощью УФ-спектроскопии	%	59,52	26–41
AAPH-индуцированное ПОЛ, ингибирование продукции сопряженного диенового гидропероксида при 0,1 мМ с помощью УФ-спектрофотометрии	%	77,84	32–44
Ингибирование ПОЛ с использованием липосом яичного лецитина, инкубированных в течение 1 ч, константа IC50	мкг/мл	43,1	57–60
СОД-подобная активность с помощью анализа WST1, константа IC50	мкг/мл	1,26	2–3
Эквиваленты тролокса по удалению радикалов AAPH при 10 мкМ через 2 мин с помощью анализа ORAC-Rcoo	μM	2,93	4–11
Удаление свободных радикалов DPPH при 100 мкг/мл	%	72.81	27–42
Удаление свободных радикалов DPPH при 50 мкг/мл	%	47,99	10–37
Удаление радикалов DPPH при 100 мкМ, инкубированных в течение 20 мин	%	37,36	18–20
Удаление радикалов DPPH при 200 мкг/мл через 30 мин	%	48,19	15–21
Удаление радикалов DPPH при 100 мкМ, инкубированных в течение 20 мин, спектрофотометрия	%	22,72	7–12
Снижение активности DPPH при 0,1 мМ через 20 мин	%	67,82	45–50
Удаление свободных радикалов DPPH через 30 мин, IC50	мкг/мл	6,94	10–55
Удаление радикалов DPPH, измерения посредством ИФА, константа ED50	μM	28,83	76–90

● ***Таблица 4.*** Хемореактомные оценки вазодинамических и нейропротекторных эффектов Эмоксипина *in vitro*
● ***Table 4.*** Chemoreactome evaluations of vasodynamic and neuroprotective effects of Emoxypine *in vitro*

Активность	Конст.	Ед.	Эмоксипин	Контр.
Нейротрофический эффект *in vitro* в культивируемых сенсорных нейронах цыплят (клеточная линия DRG)	ED50	нМ	20	295–5 231
Нейропротекторная активность *in vitro*, оцененная по защитному эффекту вещества против цитотоксичности L-гомоцистеина на культуре нейронов гиппокампа мыши (линия HT-22 (англ. HT-22 Mouse hippocampal neuronal cell line) в MTT-тесте	PC50	мкМ	42,2	35–55
Вазодилататорная активность в кольцах грудной аорты *in vitro*, взятых от крыс линии Wistar с неповрежденным эндотелием, оцениваемая как релаксация сокращения, вызванного 30 мМ KCl	EC50	нМ	938,1	1 500–3 118
Вазорелаксирующая активность в кольцах грудной аорты *in vitro* от крыс Wistar, % по сравнению с контролем (ДМСО)	Emax	%	93,5	45–76
Нейропротекция против глутаматной эксайтотоксичности в культивируемых нейронах гиппокампа крысы	IC50	нМ	24,7	45–90

Примечание. Конст. – оцениваемая константа биологической активности; Ед. – единицы измерения.

Анализ продемонстрировал вазодилататорную активность Эмоксипина при воздействии на артериальную ткань в культуре. Нейротрофические и нейропротекторные эффекты производных МЭПД были продемонстрированы ранее [26].

В клинических исследованиях Эмоксипин позволяет повысить эффективность лечения больных с дегенеративно-дистрофическими заболеваниями глаз, способствуя достоверному увеличению показателей периферического зрения при проведении периметрии у пациентов с глаукомой. Ретинопротекторные свойства Эмоксипина связывают с рассасыванием внутриглазных кровоизлияний и благоприятным воздействием на микрососудистое русло глаза, что важно для лечения диабетической ангиоретинопатии [26].

● ***Таблица 5.*** Воздействие препарата Эмоксипин на различные показателя состояния глаз *in vivo* (по результатам хемореактомного анализа)
● ***Table 5.*** Effect of Emoxypine solution on various ocular parameters *in vivo* (based on chemoreactome analysis)

Активность	Конст.	Эмоксипин	Контр.
Разница ВГД у кошек при топической обработке (в дозе 1 мкг/глаз) [27]	Imax*1	-0,3	-0,1…0
Снижение ВГД у кроликов после инстилляции 0,3% Эмоксипина, измеренное посредством пневмотонометра через 8 ч после введения препарата	–	5,9	3,4
Снижение ВГД, измеренного посредством пневмотонометрии у кроликов как временная величина, необходимая для снижения ВГД на 0,1% после инстилляции одной капли (0,06 мл) раствора, содержащего активное соединение, каждый час в течение 6 ч	время, ч	0,9	1,4–2
Снижение ВГД у кроликов с внутриглазным давлением (измеренного пневмотонометром), соответствующее пределам нормы, через 60 мин после введения 50 мкл 0,3%-ного раствора	ΔIOP*2	3,5	1,2…2,3

Примечание. Единицы измерения – миллиметры ртутного столба. *1 Imax – максимальная толщина слоя перипапиллярных нервных волокон в нижнем секторе перипапиллярной зоны. *2 ΔIOP – изменение внутриглазного давления (ΔВГД).

Моделирование эффектов воздействия на ткани глаза у экспериментальных животных

Хемореактомные оценки фармакодинамических эффектов Эмоксипина *in vivo* при топическом воздействии на глаза экспериментальных животных (*табл. 5*) согласованно указывают на снижение ВГД, оцененное пневмотонометром.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Глазные капли Эмоксипин успешно применяются в офтальмологической практике более 20 лет. При этом молекулярные механизмы их действия недостаточно изучены. В настоящей работе путем хемореактомного анализа молекулы Эмоксипина было установлено, что препарат оказывает выраженные противовоспалительные, антигипоксантные, антиоксидантные, вазопротекторные и сосудорасширяющие эффекты.

На основании результатов хемореактомного анализа предложены новые молекулярные механизмы противовоспалительного действия Эмоксипина в тканях глаза, осуществляемые посредством ингибирования определенных таргетных белков.

Во-первых, Эмоксипин ингибирует арахидонат-5-липоксигеназу, участвующую в превращении незаменимых жирных кислот в провоспалительные лейкотриены. 5-липоксигеназа В-лимфоцитов, макрофагов, моноцитов, тучных клеток, нейтрофилов, эозинофилов является лимитирующим ферментом синтеза провоспалительного лейкотриена В4.

Во-вторых, Эмоксипин ингибирует лейкотриен-А4-гидролазу, рецепторы лейкотриена LTB4 и тормозит биосинтез провоспалительных лейкотриенов. Молекула лейкотриена А4 является нестабильным алкил-эпоксидом ненасыщенных жирных кислот и используется в синтезе целого каскада провоспалительных лейкотриенов. В частности, под действием лейкотриен-А4-гидролазы лейкотриен А4 преобразуется в провоспалительный LTB4. Лейкотриен LTB4 вырабатывается лейкоцитами в ответ на воспалительные медиаторы и способен вызывать адгезию и активацию лейкоцитов на эндотелии, позволяя им связываться с ним и проникать в ткань. В нейтрофилах LTB4 является мощным хемоаттрактантом и способен вызывать образование АФК.

В-третьих, Эмоксипин тормозит выработку одной из основных разновидностей АФК – супероксид-анионов. Тормозя выработку супероксид-анионов и лейкотриена LTB4, Эмоксипин будет способствовать снижению локального воспаления в тканях глаза.

В-четвертых, в исследовании были установлены нейротрофический, нейропротекторный, вазодилататорный и гипотензивный эффекты Эмоксипина, которые могут существенно улучшать его противовоспалительные и антиоксидантные эффекты, что особенно важно для лечения ретинопатии. Несмотря на существенные различия в использованных подходах к определению антиоксидантных свойств, среднее (по всем тестам) значение процентов ингибирования оксидантов составило 50±29%. Антиоксидантные свойства Эмоксипина могут быть связаны как со специфическими взаимодействиями с белками протеома (например, активация белков-антиоксидантов), так и с прямым действием молекулы на АФК.

Поступила / Received 25.11.2024
Поступила после рецензирования / Revised 09.12.2024
Принята в печать / Accepted 09.12.2024

Список литературы / References

1. Chou R, Selph S, Blazina I, Bougatsos C, Jungbauer R, Fu R et al. Screening for Glaucoma in Adults: A Systematic Review for the U.S. Preventive Services Task Force. Evidence Synthesis No. 214. AHRQ Publication No. 21-05286-EF-1. Rockville, MD: Agency for Healthcare Research and Quality; 2022. Available at: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK581087/.
2. Куроедов АВ, Бржеский ВВ, Криницына ЕА. Клиническая интерпретация традиционных, незаслуженно забытых или недостаточно распространенных и перспективных способов доставки лекарственных средств в офтальмологии (часть 1). *Российский офтальмологический журнал.* 2019;12(2):83–95. https://doi.org/10.21516/2072-0076-2019-12-2-83-95.
Kuroyedov AV, Brzhesky VV, Krinitsyna EA. Traditional, unfairly forgotten, rarely used and promising drug delivery methods in ophthalmology: a clinical interpretation (part 1). *Rossiiskii Oftal'mologicheskii Zhurnal.* 2019;12(2):83–95. (In Russ.) https://doi.org/10.21516/2072-0076-2019-12-2-83-95.
3. Lançon A, Frazzi R, Latruffe N. Anti-Oxidant, Anti-Inflammatory and Anti-Angiogenic Properties of Resveratrol in Ocular Diseases. *Molecules.* 2016;21(3):304. https://doi.org/10.3390/molecules21030304 .

4. Киселева ТН, Чудин АВ, Балацкая НВ, Щипанова АИ, Хорошилова-Маслова ИП, Зайцев МС и др. Экспериментальное изучение влияния ресвератрола на нейротрофические и структурные изменения тканей при ретинальной ишемии. *Российский офтальмологический журнал.* 2020;13(4):39–47. https://doi.org/10.21516/2072-0076-2020-13-4-39-47.
Kiseleva TN, Chudin AV, Balatskaya NV, Shchipanova AI, Khoroshilova-Maslova IP, Zaytsev MS et al. An experimental study of resveratrol effect on neurotrophic and structural changes in retinal ischemia. *Rossiiskii Oftal'mologicheskii Zhurnal.* 2020;13(4):39–47. (In Russ.) https://doi.org/10.21516/2072-0076-2020-13-4-39-47.
5. Choy CK, Cho P, Chung WY, Benzie IF. Water-Soluble antioxidants in human tears: effect of the collection method. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2001;42(13):3130–3134. Available at: https://iovs.arvojournals.org/article.aspx?articleid=2123292.
6. Vergroesen JE, Schuster AK, Stuart KV, Asefa NG, Cougnard-Grégoire A, Delcourt C et al. Association of Systemic Medication Use with Glaucoma and Intraocular Pressure: The European Eye Epidemiology Consortium. *Ophthalmology.* 2023;130(9):893–906. https://doi.org/10.1016/j.ophtha.2023.05.001.
7. Wilson JX. Regulation of vitamin C transport. *Annu Rev Nutr.* 2005;25:105–125. https://doi.org/10.1146/annurev.nutr.25.050304.092647.
8. Бахритдинова ФА, Оралов БА, Миррахимова СШ, Ашуров ОМ, Хаджимухамедов ББ. Репаративная и антиоксидантная терапия химических ожогов глаз. *Российский офтальмологический журнал.* 2021;14(4):31–37. https://doi.org/10.21516/2072-0076-2021-14-4-31-37.
Bakhritdinova FA, Oralov BA, Mirrakhimova SSh, Ashurov OM, Xadjimuhamedov BB. Reparative and antioxidant therapy of chemical eye burns. *Rossiiskii Oftal'mologicheskii Zhurnal.* 2021;14(4):31–37. (In Russ.) https://doi.org/10.21516/2072-0076-2021-14-4-31-37.
9. Егоров ЕА, Алексеев ВН, Астахов ЮС. *Рациональная фармакотерапия в офтальмологии.* 2-е изд. М.: Литтерра; 2011. 1072 с. Режим доступа: https://www.rosmedlib.ru/book/ISBN9785423500115.html.
10. Громова ОА, Торшин ИЮ, Путилина МВ, Стаховская ЛВ, Рудаков КВ. Хемореактомный анализ центральных механизмов нестероидных противовоспалительных препаратов. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова.* 2020;120(1):70–77. https://doi.org/10.17116/jnevro202012001170.
Gromova OA, Torshin IIu, Putilina MV, Stakhovskaya LV, Rudakov KV. The chemoreactomic analysis of the central mechanisms of action of non-steroidal anti-inflammatory drugs. *Zhurnal Nevrologii i Psikhiatrii imeni S.S. Korsakova.* 2020;120(1):70–77. (In Russ.) https://doi.org/10.17116/jnevro202012001170.
11. Торшин ИЮ, Громова ОА. *Экспертный анализ данных в молекулярной фармакологии.* М.: МЦНМО; 2012. 747 с. Режим доступа: https://elibrary.ru/qmdkdz.
12. Торшин ИЮ, Громова ОА, Федотова ЛЭ, Громов АН. Сравнительный хемореактомный анализ декскетопрофена, кетопрофена и диклофенака. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика.* 2018;10(1):47–54. https://doi.org/10.14412/2074-2711-2018-1-47-54.
Torshin IYu, Gromova OA, Fedotova LE, Gromov AN. Comparative chemoreactome analysis of dexketoprofen, ketoprofen, and diclofenac. *Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics.* 2018;10(1):47–54. (In Russ.) https://doi.org/10.14412/2074-2711-2018-1-47-54.
13. Торшин ИЮ, Громова ОА, Стаховская ЛВ, Семёнов ВА. Хемореактомный анализ молекул толперизона, тизанидина и баклофена: холинолитические, спазмолитические и анальгетические механизмы действия. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика.* 2018;10(4):72–80. https://doi.org/10.14412/2074-2711-2018-4-72-80.
Torshin IYu, Gromova OA, Stakhovskaya LV, Semenov VA. Chemoreactome analysis of tolperisone, tizanidine and baclofen molecules: anticholinergic, antispasmodic and analgesic mechanisms of action. *Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics.* 2018;10(4):72–80. (In Russ.) https://doi.org/10.14412/2074-2711-2018-4-72-80.
14. Торшин ИЮ. О задачах оптимизации, возникающих при применении топологического анализа данных к поиску алгоритмов прогнозирования с фиксированными корректорами. *Информатика и ее применения.* 2023;17(2):2–10. https://doi.org/10.14357/19922264230201.
Torshin IYu. On optimization problems arising from the application of topological data analysis to the search for forecasting algorithms with fixed correctors. *Informatics and Applications.* 2023;17(2):2–10. (In Russ.) https://doi.org/10.14357/19922264230201.
15. Torshin IYu. Sensing *the change from molecular genetics to personalized medicine.* New York: Nova Biomedical Books; 2009. 366 p.
16. Torshin IY, Rudakov KV. On the application of the combinatorial theory of solvability to the analysis of chemographs. Part 1: Fundamentals of modern chemical bonding theory and the concept of the chemograph. *Pattern Recognit Image Anal.* 2014;24(1):11–23. https://doi.org/10.1134/S1054661814010209.
17. Torshin IY, Rudakov KV. On the application of the combinatorial theory of solvability to the analysis of chemographs: Part 2. Local completeness of invariants of chemographs in view of the combinatorial theory of solvability. *Pattern Recognit Image Anal.* 2014;24(2):196–208. https://doi.org/10.1134/S1054661814020151.
18. Torshin IY. The study of the solvability of the genome annotation problem on sets of elementary motifs. *Pattern Recognit Image Anal.* 2011;21(4):652–662. https://doi.org/10.1134/S1054661811040171
19. Torshin IY, Rudakov KV. On the Procedures of Generation of Numerical Features Over Partitions of Sets of Objects in the Problem of Predicting Numerical Target Variables. *Pattern Recognit Image Anal.* 2019;29(4):654–667. https://doi.org/10.1134/S1054661819040175
20. Андрианова ОП, Антонов СА, Балыклова КС, Горпинченко НВ, Власов АМ, Дементьев СП и др. *Сборник тестов по фармацевтической химии: в 2 т.* М.: Лаборатория знаний; 2023. Т. 1. 304 с. Режим доступа: https://e.lanbook.com/book/319247?category=21925.
21. Re R, Pellegrini N, Proteggente A, Pannala A, Yang M, Rice-Evans C. Antioxidant activity applying an improved ABTS radical cation decolorization assay. *Free Radic Biol Med.* 1999;26(9-10):1231–1237. https://doi.org/10.1016/s0891-5849(98)00315-3.
22. Huang D, Ou B, Prior RL. The chemistry behind antioxidant capacity assays. *J Agric Food Chem.* 2005;53(6):1841–1856. https://doi.org/10.1021/jf030723c.
23. Гаврилов ВБ, Гаврилова АР, Мажуль ЛМ. Анализ методов определения продуктов перекисного окисления липидов в сыворотке крови по тесту с тиобарбитуровой кислотой. *Вопросы медицинской химии.* 1987;33(1):118–122. Режим доступа: https://pbmc.ibmc.msk.ru/ru/article-ru/PBMC-1987-33-1-118/.
Gavrilov VB, Gavrilova AR, Mazhul' LM. Methods of determining lipid peroxidation products in the serum using a thiobarbituric acid test. *Voprosy Meditsinskoi Khimii.* 1987;33(1):118–122. (In Russ.) Available at: https://pbmc.ibmc.msk.ru/ru/article-ru/PBMC-1987-33-1-118/.
24. Müller G, Frühauf A, Mathias B. Thiobarbituric acid positive substances as indicators of lipid peroxidation. *Z Gesamte Inn Med.* 1986;41(24):673–676. (In German) Available at: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/3564590/.
25. 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/jnevro20171171275-84.
Torshin IYu, Gromova OA, Sardaryan IS, Fedotova LE. Comparative chemoreactome analysis of mexidol. *Zhurnal Nevrologii i Psikhiatrii imeni S.S. Korsakova.* 2017;117(1-2):75–83. (In Russ.) https://doi.org/10.17116/jnevro20171171275-84.
26. Козлов СА, Хышиктуев БС, Логунов НА. Влияние комплексной терапии с эмоксипином на течение диабетической ретинопатии. *Вестник офтальмологии.* 2003;119(2):28–30. Режим доступа: https://elibrary.ru/tudhmd.
Kozlov SA, Khyshiktuev BS, Logunov NA. The influence of complex therapy by emoxipin on the course of diabetic retinopathy. *Vestnik Oftalmologii.* 2003;119(2):28–30. (In Russ.) Available at: https://elibrary.ru/tudhmd.
27. Liljebris C, Selén G, Resul B, Stjernschantz J, Hacksell U. Derivatives of 17-phenyl-18,19,20-trinorprostaglandin F2 alpha isopropyl ester: potential antiglaucoma agents. *J Med Chem.* 1995;38(2):289–304. https://doi.org/10.1021/jm00002a011.

Вклад авторов:

Концепция статьи – **О.А. Громова, И.Ю. Торшин**
Концепция и дизайн исследования – **О.А. Громова, И.Ю. Торшин**
Написание текста – **О.А. Громова, И.Ю. Торшин**
Сбор и обработка материала – **И.Ю. Торшин, А.Н. Громов**
Обзор литературы – **И.Ю. Торшин, О.А. Громова**
Анализ материала – **И.Ю. Торшин, А.Н. Громов**
Статистическая обработка – **И.Ю. Торшин, А.Н. Громов**
Редактирование – **О.А. Громова, И.Ю. Торшин**
Утверждение окончательного варианта статьи – **О.А. Громова, И.Ю. Торшин**

Contribution of authors:

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

Информация об авторах:

Громова Ольга Алексеевна, д.м.н., профессор, ведущий научный сотрудник Института фармакоинформатики, Федеральный исследовательский центр «Информатика и управление» Российской академии наук; 119333, Россия, Москва, Вавилова, д. 44, корп. 2; unesco.gromova@gmail.com
Торшин Иван Юрьевич, к.ф.-м.н., к.х.н., ведущий научный сотрудник Института фармакоинформатики, Федеральный исследовательский центр «Информатика и управление» Российской академии наук; 119333, Россия, Москва, Вавилова, д. 44, корп. 2; tiy135@yahoo.com
Громов Андрей Николаевич, инженер-исследователь, Федеральный исследовательский центр «Информатика и управление» Российской академии наук; 119333, Россия, Москва, Вавилова, д. 44, корп. 2 gromlogin@gmail.com

Information about the authors:

Olga A. Gromova, Dr. Sci. (Med.), Professor, Leading Researcher, Institute of Pharmacoinformatics, 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
Ivan Yu. Torshin, Cand. Sci. (Phys.&Math.), Cand. Sci. (Chem.), Leading Researcher, Institute of Pharmacoinformatics, Federal Research Center "Computer Science and Control" of the Russian Academy of Sciences; 44, Bldg. 2, Vavilov St., Moscow, 119333, Russia; tiy135@yahoo.com
Andrey N. Gromov, Research Engineer, Federal Research Center "Computer Science and Control" of the Russian Academy of Sciences; 44, Bldg. 2, Vavilov St., Moscow, 119333, Russia; gromlogin@gmail.com