

Сравнительный хемореактомный анализ орнитина аспартата, S-адеметионина и урсодезоксихолевой кислоты

Торшин И. Ю., Громова О. А.

ФГУ «Федеральный исследовательский центр «Информатика и управление» РАН» (ФИЦ ИУ РАН), Москва, Россия

Аннотация. Цель исследования. Фармакологические эффекты орнитина обусловлены, прежде всего, участием в нейтрализации аммиака и в метаболизме аминокислот. Для уточнения механизмов действия орнитина был проведён хемореактомный анализ орнитина аспартата в сравнении с S-адеметионином (S-AM) и урсодезоксихолевой кислотой (УДХК). Методы. Были оценены воздействия исследованных веществ на обмен уратов (производных мочевой кислоты), вазоактивность, структуру сосудов и на цитопротекцию методом хемореактомного анализа. Результаты. Установлено, что снижение уровней уратов в крови связано с ингибированием орнитином уратного транспортера URAT1 (орнитин – $IC_{50} = 65$ нМ, S-AM – 1060 нМ, УДХК – 94 нМ) и ксантиноксидазы (орнитин – $IC_{50} = 910$ нМ, остальные молекулы $IC_{50} = 9655-11040$ нМ). Среди исследованных молекул орнитин отличался наиболее выраженными вазодилаторными свойствами (связанными, вероятно, с ингибированием адренорецепторов: $K_d = 35$ нМ, другие молекулы – 1108–1428 нМ). Наибольшая антидислипидемическая активность была показана также для орнитина (9,4 %) и S-AM (10,2 %), наименьшая – для УДХК (4,6 %). Антидислипидемический эффект орнитина связан с ингибированием эндотелиальной липазы ($IC_{50} = 258$ нМ для орнитина). Цитопротекторные эффекты орнитина ассоциированы с усилением синтеза глутатиона, снижением глутаматергической активности нейронов в условиях глутаматного стресса, ингибированием простагландин D-синтазы и снижением интенсивности острого лимфоцитарного воспаления без иммуносупрессии. Вывод. Таким образом, результаты хемореактомного анализа орнитина указывают на существенное расширение спектра фармакологических эффектов орнитина, включающий не только гепатопротекцию, но и кардиопротекцию и нефропротекцию.

Ключевые слова: орнитина аспартат; урсодезоксихолевая кислота; S-адеметионин; фармакология; гепатопротекция; хемореактомный анализ; Гепат-Мерц

Для цитирования:

Торшин И. Ю., Громова О. А. Сравнительный хемореактомный анализ орнитина аспартата, S-адеметионина и урсодезоксихолевой кислоты. *Фармакокинетика и фармакодинамика*. 2021;(2):42–48. <https://doi.org/10.37489/2587-7836-2021-2-42-48>

Поступила: 20 октября 2021 г. **Принята:** 29 октября 2021 г. **Опубликована:** 10 ноября 2021 г.

Comparative chemoreactomic analysis of ornithine aspartate, S-ademethionine and ursodeoxycholic acid

Torshin IYu, Gromova OA

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

Abstract. Purpose of the study. The pharmacological effects of ornithine are primarily due to its participation in the neutralization of ammonia and in the metabolism of amino acids. To clarify the mechanisms of action of ornithine, a chemoreactom analysis of ornithine aspartate was performed in comparison with S-ademethionine (S-AM) and ursodeoxycholic acid (UDCA). Methods. The effects of the investigated substances on the metabolism of urates (derivatives of uric acid), vasoactivity, vascular structure and cytoprotection were assessed by the method of chemoreactome analysis. Results. It was found that a decrease in blood urate levels is associated with inhibition by ornithine of the urate transporter URAT1 (ornithine – $IC_{50} = 65$ nM, S-AM – 1060 nM, UDCA – 94 nM) and xanthine oxidase (ornithine – $IC_{50} = 910$ nM, other molecules $IC_{50} = 9655-11040$ nM). Among the studied molecules, ornithine was distinguished by the most pronounced vasodilatory properties (probably associated with inhibition of adrenergic receptors: $K_d = 35$ nM, other molecules – 1108–1428 nM). The highest antidyslipidemic activity was also shown for ornithine (9.4 %) and S-AM (10.2 %), the lowest for UDCA (4.6 %). The antidyslipidemic effect of ornithine is associated with inhibition of endothelial lipase ($IC_{50} = 258$ nM for ornithine). The cytoprotective effects of ornithine are associated with an increase in glutathione synthesis, a decrease in the glutamatergic activity of neurons under conditions of glutamate stress, inhibition of prostaglandin D-synthase, and a decrease in the intensity of acute lymphocytic inflammation without immunosuppression. Conclusion. Thus, the results of the ornithine chemoreactom analysis indicate a significant expansion of the spectrum of the pharmacological effects of ornithine, including not only hepatoprotection, but also cardioprotection and nephroprotection.

Keywords: ornithine aspartate; ursodeoxycholic acid; S-ademethionine; pharmacology; hepatoprotection; chemoreactome analysis; HepaMertz

For citations:

Torshin IYu, Gromova OA. Comparative chemoreactomic analysis of ornithine aspartate, S-ademethionine and ursodeoxycholic acid. *Farmakokinetika i farmakodinamika*. 2021;(2):42–48. (In Russ). <https://doi.org/10.37489/2587-7836-2021-2-42-48>

Received: October 20, 2021. **Accepted:** October 29, 2021. **Published:** November 10, 2021

Введение / Introduction

L-орнитин (далее, орнитин) является промежуточным продуктом биосинтеза аргинина. Систематический компьютерный анализ исследований орнитина показал, что фармакологические эффекты орнитина обусловлены его участием в нейтрализации избытка аммиака в цикле мочевины, в метаболизме аминокислот, внутриклеточном синтезе белка, снижении воспаления и в поддержке Т-клеточного иммунитета [1].

Участвуя в цикле мочевины, орнитин регулирует метаболизм аминокислот (аргинина, глицина, гомоцистеина, бета-аланина, селеноцистеина) и биосинтез белка. Нарушения обмена аминокислот ассоциированы с патологией печени и других органов (печёночная энцефалопатия, саркопения, аноксия, острая травма лёгких, мочекаменная болезнь и др.). Орнитин поддерживает гормональный баланс, способствуя выработке инсулина и соматотропного гормона [1].

Хемомикробиомный анализ молекулы орнитина (действующее вещество препарата Гепа-Мерц) показал, что орнитин в меньшей степени, чем молекулы сравнения, стимулирует рост патогенных бактерий родов *Aspergillus*, *Klebsiella*, *Pseudomonas*, *Staphylococcus* и грибов *Candida*. Стимулируя микроорганизмы-продуценты масляной и других короткоцепочечных жирных кислот, орнитин может проявлять и гастропротекторные свойства [2].

Таким образом, фармакологические эффекты орнитина обусловлены его участием в нейтрализации аммиака в цикле мочевины, метаболизме аминокислот, внутриклеточном синтезе белка и воспалении. Для уточнения механизмов действия орнитина был проведён хемореактомный анализ орнитина аспартата в сравнении с S-адеметионином (S-АМ) и урсодезоксихолевой кислотой (УДХК). Хемореактомный анализ основан на хемоинформационном подходе в теории анализа размеченных графов [3], теории метрического анализа данных [4], комбинаторной теории разрешимости [5, 6], топологической теории анализа плохо-формализованных задач [7] и новейших методах прогнозирования значений числовых переменных [8].

Материалы и методы / Materials and methods

В настоящей работе был проведён хемореактомный анализ молекулы орнитина в сравнении со структурами S-адеметионина и урсодезоксихолевой кислоты (рис. 1). Анализ дополнительных фармакологических «возможностей» молекул был проведён на основе хемоинформационного подхода, т. е. сравнения химической структуры исследуемых молекул со структурами миллионов других молекул, для которых молекулярно-фармакологические свойства известны. Хемоинформационный анализ позволяет выявить молекулы, схожие с исследуемыми (рис. 1) и, соответственно, предположить физиологические, фармакологические и другие свойства исследуемых молекул с использованием алгоритмов т. н. машинного обучения.

Для проведения хемоинформационного анализа ранее был разработан новый математический метод, основанный на комбинаторной теории разрешимости [3–7] в применении к хемографам (χ -графам) — математическим объектам, представляющим собой совокупности множества вершин и множества рёбер и используемым для описания структур молекул. С использованием множества χ (множество элементарных χ -инвариантов, т. е. фрагментов химической структуры), и метрики Хэмминга, функция расстояния между хемографами d_χ определяется как:

$$d_\chi(X_1, X_2) = \frac{1}{|\chi|} \sum_{i=1}^{|\chi|} \hat{i}[X_1] \oplus \hat{i}[X_2]$$

где \hat{i}_χ — кортеж-инвариант (список фрагментов структур, применимый к структуре любой молекулы. Данное выражение, отражающее «химическое расстояние» между двумя произвольными молекулами, и было использовано для решения задачи прогнозирования свойств молекул. На первом этапе хемоинформационного анализа с использованием расстояния d_χ устанавливается список наиболее близких химических структур. На втором этапе — для каждой молекулы из баз данных извлекаются все имеющиеся данные



Рис. 1. Химические формулы исследованных молекул
Figure 1. Chemical formulas of the studied molecules

экспериментального измерения различных биологических свойств этой молекулы и проводятся оценки соответствующих констант связывания, констант ингибирования и др.

Результаты / Results

Полученные результаты хемореактомного анализа позволили оценить дополнительные механизмы воздействия исследованных веществ на обмен уратов (табл. 1), на вазоактивность (табл. 2), на структуру и функцию сосудов (табл. 3) и на цитопротекторную (прежде всего, нейропротекторную) активность исследованных веществ (табл. 4). В таблице 1 представлены результаты хемореактомного анализа воздействия исследованных веществ на обмен уратов.

Хемореактомный анализ показал, что орнитин способствует снижению уровней мочевой кислоты в сыворотке крови крыс через 6 ч после приёма *per os* (на -16 %, другие молекулы: -4,6...-11 %, табл. 1). Этот результат подтверждается результатами оценки урикозурической активности на модели гиперурикемии, индуцированной оксонатом калия у мышей (снижение на 25–32 %).

Снижение уровней уратов в крови может быть связано с *ингибированием орнитином уратного транспортера URAT1* (орнитин – IC₅₀ = 65 нМ, S-AM – 1060 нМ, УДХК – 94 нМ). Напомним, что более низкие значения константы IC₅₀ соответствуют большему эффекту вещества (т. е. для ингибирования активности на 50 % требуется меньшая концентрация действующего вещества). Почти у 90 % пациентов с

Таблица 1

Воздействия исследованных веществ на обмен уратов

Table 1

Effects of the investigated substances on urate metabolism

Активность	Орг.	Ед.	Конст.	Орнит.	S-AM	УДХК
Ингибирование уратного транспортера URAT1	Чел.	нМ	IC ₅₀	64,83	1 060	94,2
Ингибирование образования ксантинооксидазой мочевой кислоты (50 мкг/мл в-ва, 5 минут)	Чел.	%	Инг.	32,45	4,633	26,35
Ингибирование ксантинооксидазы как снижение образования мочевой кислоты	Чел.	нМ	IC ₅₀	909,9	11 040	9 655
Снижение уровня мочевой кислоты в сыворотке крови крыс через 6 ч после перорального приёма	Крысы	%	Акт.	-16	-4,6	-11
Ингибирование гемоксидазы-1 крыс	Крысы	нМ	IC ₅₀	3 815	33 411	40 132

Примечания: Орг. – организм; Чел. – человек; Ед. – единицы измерения; Конст. – константа; Орнит. – орнитина аспарат; S-AM – S-адеметионин; УДХК – урсодезоксихолевая кислота.
Notes: Орг. (Org.) – organism; Чел. (Man) – man; Ед. (Unit) – units of measurement; Конст. (Const.) – constant; Орнит. (Ornith.) – ornithine aspartate; S-AM – S-ademetionine; УДХК (UDCA) – ursodeoxycholic acid.

Таблица 2

Воздействие на вазоактивность (по результатам хемореактомного анализа)

Table 2

Effects on vasoactivity (based on the results of chemoreactom analysis)

Активность	Орг.	Ед.	Конст.	Орнит.	S-AM	УДХК
Ингибирование NOS нейронов человека (nNOS)	Чел.	нМ	IC ₅₀	1 772	1 475	1 362
Ингибирование NOS эндотелия человека (eNOS) как снижение продукции оксида азота	Чел.	нМ	Ki	4 461	2 950	2 530
Ингибирование NOS нейронов крысы (nNOS)	Крысы	нМ	Ki	501,8	94,3	51,97
Отношение IC ₅₀ для вазодилаторной активности бенонила (контроль) в грудной аорте крыс к IC ₅₀ для иссл. в-ва.	Крысы	у.е.	Акт.	5,006	4,367	3,54
Вазодилатация вызванного норадреналином сокращения грудной аорты крыс (20 мкМ)	Крысы	%	Акт.	14,95	15,91	8,548
Вазорелаксантная активность в грудном сегменте аорты крыс как ингибирование сокращений, вызванных фенилэфрином	Крысы	нМ	IC ₅₀	1 918	3 085	2 414
Активность адренорецептора α1 как антагонизм по отношению к сокращению грудной аорты, вызванному норадреналином	Крысы	нМ	Kd	35,16	1 108	1 428

Примечания: Орг. – организм; Чел. – человек; Ед. – единицы измерения; Конст. – константа; Орнит. – орнитина аспарат; S-AM – S-адеметионин; УДХК – урсодезоксихолевая кислота.
Notes: Орг. (Org.) – organism; Чел. (Man) – man; Ед. (Unit) – units of measurement; Конст. (Const.) – constant; Орнит. (Ornith.) – ornithine aspartate; S-AM – S-ademetionine; УДХК (UDCA) – ursodeoxycholic acid

Таблица 3

Другие воздействия исследованных веществ на структуру и функцию сосудов (по результатам хемореактомного анализа)

Table 3

Other effects of the investigated substances on the structure and function of blood vessels (according to the results of chemoreactomic analysis)

Активность	Орг.	Ед.	Конст.	Орнит.	S-AM	УДХК
Ингибирование ангиогенеза в эндотелиоцитах (микроскопия)	Чел.	нМ	IC ₅₀	619,9	768,8	66,25
Ингибирование адреналин-индуцированной агрегации тромбоцитов, предварительная инкубация	Чел.	Мкг/ мл	IC ₅₀	12,37	12,74	16,36
Ингибирование эндотелиальной липазы	Чел.	нМ	IC ₅₀	258,2	332,9	3536
Антидислипидемическая активность на модели гиперлипидемии крыс как образование свободной жирной кислоты на 1 мл плазмы (100 мг/кг <i>per os</i>)	Крысы	%	Акт.	9,348	10,24	4,553
Ингибирование MMP13 через 4 часа (флуориметрия)	Чел.	нМ	IC ₅₀	670,5	1 545	1 399
Ингибирование MMP2 через 4 часа (флуориметрия)	Чел.	нМ	IC ₅₀	568	621,3	13 700

Примечания: Орнит. – орнитина аспаргат; S-AM – S-адеметионин; УДХК – урсодезоксихолевая кислота.
Notes: Орнит. (Ornith.) – ornithine aspartate; S-AM – S-ademetionine; УДХК (UDCA) – ursodeoxycholic acid.

Таблица 4

Цитопротекторная активность исследованных веществ

Table 4

Cytoprotective activity of the investigated substances

Активность	Орг.	Ед.	Конст.	Орнит.	S-AM	УДХК
Антиоксидантная активность в клетках линии DLD1 человека как уровень глутатиона на мг белка	Чел.	нМ/мг	Акт.	3,88	3,704	2,88
Нейропротекторная активность в нейронах SH-SY5Y как повышение уровня глутатиона	Чел.	нМ/мг	Акт.	24,45	20,51	18,4
Ингибирование метаболитического рецептора глутамата mGluR5 как снижение высвобождения кальция (10 мкМ).	Чел.	%	Инг.	30,32	16,37	21,16
Противоаллергическая активность как ингибирование реакции пассивной кожной анафилаксии, вызванной яичным альбумином (10 мг/кг, в/в)	Крысы	%	Инг.	83,03	34,08	46,09
Ингибирование простагландин D-синтазы гемопоэза (HPGDS)	Чел.	нМ	IC ₅₀	54,27	92,82	64,5
Ингибирование индуцированного CCL3 хемотаксиса Т-лимфоцитов человека (острое воспаление)	Чел.	нМ	IC ₅₀	38,2	35,6	6 272
Ингибирование активации Т-лимфоцитов периферической крови	Чел.	нМ	IC ₅₀	928	833,8	317,9
Иммуносупрессивная активность, оцененная как ингибирование реакции аллогенных лимфоцитов	Чел.	нМ	IC ₅₀	5 038	746,5	3 540

Примечания: Орнит. – орнитина аспаргат; S-AM, S-адеметионин; УДХК – урсодезоксихолевая кислота.
Notes: Орнит. (Ornith.) – ornithine aspartate; S-AM – S-ademetionine; УДХК (UDCA) – ursodeoxycholic acid.

гиперурикемией это состояние формируется вследствие недостаточного выведения уратов. Ингибиторы белков-транспортёров уратов усиливают выведение уратов за счёт ингибирования канальцевой реабсорбции и применяются для лечения подагры [9]. URAT1 – белок-транспортёр, осуществляющий реабсорбцию уратов из крови. Таким образом, ингибирование

URAT1 будет усиливать выведение уратов почками посредством блокады реабсорбции урат-аниона [10].

Кроме того, орнитин может способствовать снижению избыточного образования уратов посредством ингибирования ксантиноксидазы, что приводит к снижению биосинтеза мочевой кислоты. Константа ингибирования ксантиноксидазы для орнитина со-

ставила $IC_{50} = 910$ нМ и была на порядок выше для остальных молекул ($IC_{50} = 9655-11040$ нМ). При фиксированной концентрации веществ (50 мкг/мл) наибольшая степень ингибирования была показана также для орнитина (32,5 %, другие молекулы — 4,6–26 %).

Метаболизм уратов взаимосвязан с метаболизмом билирубина и липидов [11]. Хемореактомный анализ показал, что орнитин, в отличие от других исследованных молекул, может ингибировать гемоксигеназу-1 (ГО-1) крыс и снижать образование билирубина. Константа ингибирования фермента ГО-1 составила $IC_{50} = 3815$ нМ и была на порядок выше для двух других молекул (33411–40132 нМ). ГО-1 поддерживает катаболизм гема, приводя к образованию биливердина и монооксида углерода (СО). Ингибиторы гемоксигеназы изучаются как средства для лечения гипербилирубинемии.

Ещё одним интересным результатом хемореактомного анализа является воздействие орнитина на вазоактивность и также на структуру и функцию сосудов. В табл. 2 суммированы результаты хемореактомного анализа вазоактивных свойств исследованных веществ, включая активность адренорецепторов, синтаз оксида азота (NOS) и оценки вазорелаксантного действия веществ на аорту крыс.

Среди исследованных молекул орнитин отличался наиболее выраженными вазодилаторными свойствами. Например, отношение EC_{50} для вазодилаторной активности контроля (беномил) в грудной аорте крыс к EC_{50} для веществ было наибольшим именно для орнитина (5,0, другие молекулы — 3,5–4,3). Наиболее вероятным механизмом вазодилаторного действия орнитина является *антиадренергический*: константа ингибирования адренорецептора $\alpha 1$ у крыс, оцененная как антагонизм по отношению к сокращению грудной аорты, вызванному норадреналином, составила $Kd = 35$ нМ для орнитина и была в 30–40 раз выше для остальных веществ (1108 и 1428 нМ). При фиксированной концентрации веществ (20 мкМ) ингибирование вызванного норадреналином сокращения грудной аорты составило 15 % для орнитина и S-AM, будучи несколько ниже для УДХК (8,5 %). Оценка вазорелаксантной активности в грудном сегменте аорты крыс как ингибирование сокращений, вызванных фенилэфрином, также была наилучшей для орнитина ($IC_{50} = 1918$ нМ), чем для двух других молекул (2414–3085 нМ).

При рассмотрении хемореактомных оценок вазодилаторных свойств исследованных молекул следует отметить, что орнитин в наименьшей степени влиял на активность ферментов NO-синтаз, осуществляющих биосинтез оксида азота (NO) — важной вазодилаторной молекулы. В частности, константа ингибирования NOS эндотелия человека (eNOS) как снижение продукции NO с использованием L-аргинина в качестве субстрата составила $Ki = 4461$ нМ и была ниже для S-AM (2950 нМ) и для УДХК (2530 нМ). В случае

нейрональной NOS крыс (nNOS) ингибирование nNOS было минимальным для орнитина ($Ki = 502$ нМ, другие молекулы — 52–94 нМ).

В табл. 3 суммированы хемореактомные оценки других воздействий исследованных веществ на структуру и функцию сосудов: ангиогенез, агрегацию тромбоцитов, показатели липидного профиля и ремоделирование стенок сосудов (матриксные металлопротеиназы).

В соответствии с хемореактомными оценками результатов микроскопических исследований *ингибирования ангиогенеза* в культуре эндотелиоцитов орнитин ($IC_{50} = 620$ нМ) и S-AM ($IC_{50} = 769$ нМ) в наименьшей степени могут влиять на ангиогенез, тогда как УДХК может более выражено ингибировать ангиогенез ($IC_{50} = 66$ нМ). Орнитин ($IC_{50} = 12,4$ мкг/мл) и S-AM ($IC_{50} = 12,7$ мкг/мл) в большей степени способствовали *ингибированию адреналин-индуцированной агрегации тромбоцитов*, чем УДХК ($IC_{50} = 16,4$ мкг/мл).

Антидислипидемическая активность исследованных веществ на модели гиперлипидемии у крыс оценивалась в ходе хемореактомного анализа как образование свободной жирной кислоты на 1 мл плазмы крови при приёме 100 мг/кг вещества *per os*. Наибольшая активность установлена для орнитина (9,4 %) и S-AM (10,2 %), наименьшая — для УДХК (4,6 %). Антидислипидемическое действие орнитина связано, вероятно, с *ингибированием эндотелиальной липазы* ($IC_{50} = 258$ нМ, S-AM: $IC_{50} = 333$ нМ), которая в гораздо меньшей степени может ингибироваться УДХК ($IC_{50} = 3536$ нМ). Ингибирование эндотелиальной липазы повышает уровень липопротеина высокой плотности (ЛПВП) в плазме крови, что соответствует снижению риска атеросклероза.

Орнитин в большей степени способствует ингибированию матриксных металлопротеиназ, способствующих нежелательному ремоделированию стенок сосудов при воспалении и атеросклерозе. В частности, хемореактомные оценки результатов флуориметрии показали более выраженное ингибирование орнитином матриксных металлопротеиназ человека MMP13 ($IC_{50} = 670$ нМ, другие молекулы: 1399–1545 нМ) и MMP2 ($IC_{50} = 568$ нМ, S-AM: 621 нМ, УДХК: 13700 нМ). Снижение активности матриксных металлопротеиназ соответствует замедлению атеросклеротических изменений в стенках сосудов.

В табл. 4 суммированы хемореактомные оценки цитопротекторной активности исследованных веществ, включая антиоксидантные свойства, нейропротекторную активность и противовоспалительные эффекты.

Цитопротекторные эффекты орнитина ассоциированы с *усилением синтеза глутатиона*, а в нейронах — также и со снижением глутаматергической эксайтотоксичности. Так, хемореактомная оценка антиоксидантной активности как уровня глутатиона

на 1 мг белка в клетках линии DLD1 была наибольшей для орнитина (3,9 нМ/мг) и S-AM (3,7 нМ/мг) и наименьшей для УДХК (2,88 нМ/мг). Нейропротекторная активность в нейронах SH-SY5Y, оцененная как повышение уровней глутатиона, также была наибольшей для орнитина (24,5 нМ/мг, другие молекулы: 18,4–20,5 нМ/мг).

Нейропротекторная активность орнитина связана с ингибированием метаболитного рецептора глутамата mGluR5, оцененной как снижение высвобождения кальция, индуцированного L-глутаматом при фиксированной концентрации исследованных веществ (10 мкМ). Ингибирование глутаматергического высвобождения кальция (которое способствует усилению апоптоза нейронов) было наибольшим для орнитина (30,3 %, другие молекулы: 16,3–21,1 %).

Важный вклад в цитопротекторное действие орнитина может вносить *противовоспалительное действие*. Например, для орнитина была показана наибольшая противоаллергическая активность, оцененная как ингибирование реакции пассивной кожной анафилаксии, вызванной яичным альбумином у крыс. При введении веществ в фиксированной концентрации (10 мг/кг, в/в) противоаллергическая активность составила 83 % для орнитина и только 34–46 % для двух других молекул.

Противовоспалительные/противоаллергические эффекты орнитина, вероятно, связаны с ингибированием простагландин D-синтазы гемопоеза HPGDS. Константа ингибирования была наименьшей для орнитина ($IC_{50} = 54$ нМ, другие молекулы: 64,5–92,8 нМ). Блокада биосинтеза простагландина PGD2 способствует отсрочке начала приступа аллергической астмы, уменьшению эозинофильного воспаления, облегчения симптомов аллергического ринита и кашля и, также, уменьшает нежелательное ремоделирование соединительно-тканной основы дыхательных путей.

В систематическом анализе фармакологии орнитина было показано, что орнитин влияет на активацию Т-лимфоцитов [1]. Результаты настоящего хемореактивного анализа показали, что орнитин и S-AM могут ингибировать хемотаксис Т-лимфоцитов человека, индуцируемый белком острой фазы воспаления CCL3 (табл. 4, $IC_{50} = 35..38$ нМ, УДХК – 6272 нМ). В то же время, орнитин в наименьшей степени участвует в ингибировании активации Т-лимфоцитов периферической крови ($IC_{50} = 928$ нМ) и проявляет наименьшие иммуносупрессивные эффекты ($IC_{50} = 5038$ нМ). Иными словами, орнитин характеризуется мягким иммуномодулирующим действием на Т-лимфоциты, включающим снижение интенсивности острого воспаления без иммуносупрессии.

Заключение / Conclusion

Орнитин (в форме орнитина аспартата) традиционно используется в качестве гепатопротектора. Гепатопротекторное действие орнитина связано с его участием в орнитиновом цикле (восстанавливает активность ферментов клеток печени – орнитин-карбамоилтрансферазы и карбамоил-фосфатсинтетазы). В результате проведения хемореактивного анализа орнитина аспартата показано несколько направлений исследований, перспективных для оценки терапевтического потенциала орнитина аспартата в кардиологии и нефрологии.

Потенциальное кардиопротекторное действие орнитина реализуется через вазодилатацию, антидислипидемическую активность и цитопротекцию. В соответствии с хемореактивными оценками, вазодилаторные эффекты орнитина связаны с ингибированием адренорецепторов ($K_d = 35$ нМ) и минимальным вмешательством в метаболизм оксида азота (NO). Антидислипидемическая активность орнитина опосредована, вероятно, ингибированием эндотелиальной липазы ($IC_{50} = 258$ нМ). Цитопротекторные эффекты орнитина связаны, в частности, с антиоксидантным эффектом вследствие повышения синтеза глутатиона.

Потенциальное нефропротекторное действие орнитина аспартата заключается, прежде всего, в нормализации обмена уратов в связи с ингибированием уратного транспортера URAT1 ($IC_{50} = 65$ нМ) и ксантиноксидазы ($IC_{50} = 910$ нМ). Благоприятное воздействие на воспаление (ингибирование простагландин D-синтазы, ингибирование хемотаксиса Т-лимфоцитов в острой фазе воспаления) важно и для кардио-, и для нефропротекции. Таким образом, хемореактивный анализ указал на широкий спектр биологического действия орнитина аспартата, включающий гепатопротекцию, кардиопротекцию и нефропротекцию. В России представлен комплекс Гепат-Мерц (гранулы д/приготовления р-ра д/приёма внутрь), который содержит 3 г аспартата орнитина. L-орнитин-L-аспартат быстро диссоциирует на орнитин и аспартат и начинает действовать в течение 15–25 мин, имея короткий период полувыведения ($T_{1/2}$).

ДОПОЛНИТЕЛЬНЫЕ СВЕДЕНИЯ / ADDITIONAL INFORMATION

Благодарность. «Исследование выполнено за счет гранта Российского научного фонда (проект № 20-12-00175)»

Acknowledgement. This work was financially supported by the grant of the Russian Science Foundation (N20-12-00175).

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Торшин Иван ЮрьевичORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-2659-7998>

SPIN-код: 1375-1114

к. х. н., с. н. с. ФИЦ ИУ РАН, Москва, Россия

Громова Ольга Алексеевна**Автор, ответственный за переписку**e-mail: unesco.gromova@gmail.comORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-7663-710X>

SPIN-код: 6317-9833

д. м. н., профессор, в. н. с., научный
руководитель ФИЦ ИУ РАН, Москва, Россия**Torshin Ivan Yu.**ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-2659-7998>

SPIN code: 1375-1114

Candidate of Chemical Sciences, Senior researcher
FRC CSC RAS, Moscow, Russia**Gromova Olga A.****Corresponding author**e-mail: unesco.gromova@gmail.comORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-7663-710X>

SPIN code: 6317-9833

Dr. Sci. (Med.), Professor FRC CSC RAS, Moscow,
Russia**Литература / References**

1. Громова О.А., Торшин И.Ю., Лазебник Л.Б., Максимов В.А. Систематический компьютерный анализ исследований орнитина для выявления наиболее перспективных трендов терапевтического использования — акцент на функцию печени. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. 2021;(7):30–36. DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-191-7-30-36/ [Gromova OA, Torshin IYu, Lazebnik LB, Maksimov VA. Systematic computer analysis of ornithine research to identify the most promising trends in therapeutic use — focus on liver function. *Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2021; (7): 30–36. (In Russ).].
2. Торшин И.Ю., Громова О.А., Максимов В.А. Хемомикробиомный анализ молекулы орнитина. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. 2021; 6. [Torshin IYu, Gromova OA, Maksimov VA. Chemomicrobiome analysis of ornithine. *Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2021;(7):78–82. (In Russ).]
3. Torshin IYu, 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 Recognition and Image Analysis*. 2014;24(2):196–208. DOI: 10.1134/S1054661814020151.
4. Torshin IYu, Rudakov KV. Combinatorial analysis of the solvability properties of the problems of recognition and completeness of algorithmic models. Part 2: metric approach within the framework of the theory of classification of feature values. *Pattern Recognition and Image Analysis*. 2017;27(2):184–199. DOI: 10.1134/S1054661817020110.
5. Torshin IYu. The study of the solvability of the genome annotation problem on sets of elementary motifs. *Pattern Recognition and Image Analysis*. 2011;21(4):652–662. DOI: 10.1134/S1054661811040171.
6. Torshin IYu. Optimal dictionaries of the final information on the basis of the solvability criterion and their applications in bioinformatics. *Pattern Recognition and Image Analysis (Advances in Mathematical Theory and Applications)*. 2013;23(2):319–327. DOI: 10.1134/S1054661813020156.
7. Torshin IYu, Rudakov KV. On the theoretical basis of metric analysis of poorly formalized problems of recognition and classification. *Pattern Recognition and Image Analysis*. 2015;25(4):577–587. DOI: 10.1134/S1054661815040252.
8. Torshin IYu, Rudakov KV. On the procedures of generation of numerical features over the splits of a set of objects and the problem of prediction of numeric target variables. *Pattern Recognition and Image Analysis*. 2019, Vol. 29, No. 4, pp. 654–667. ISSN 1054-6618 DOI: 10.1134/S1054661819040175
9. Silverman W, Locovei S, Dahl G. Probenecid, a gout remedy, inhibits pannexin 1 channels. *Am J Physiol Cell Physiol*. 2008 Sep;295(3):C. 761–767. DOI: 10.1152/ajpcell.00227.2008.
10. Dong Y, Zhao T, Ai W, Zalloum WA, Kang D, Wu T, Liu X, Zhan P. Novel urate transporter 1 (URAT1) inhibitors: a review of recent patent literature (2016–2019). *Expert Opin Ther Pat*. 2019 Nov;29(11):871–879. DOI: 10.1080/13543776.2019.1676727.
11. Hullin DA, McGrane MT. Effect of bilirubin on uricase-peroxidase coupled reactions. Implications for urate measurement in clinical samples and external quality assessment schemes. *Ann Clin Biochem*. 1991 Jan;28 (Pt 1):98–100. DOI: 10.1177/000456329102800117.