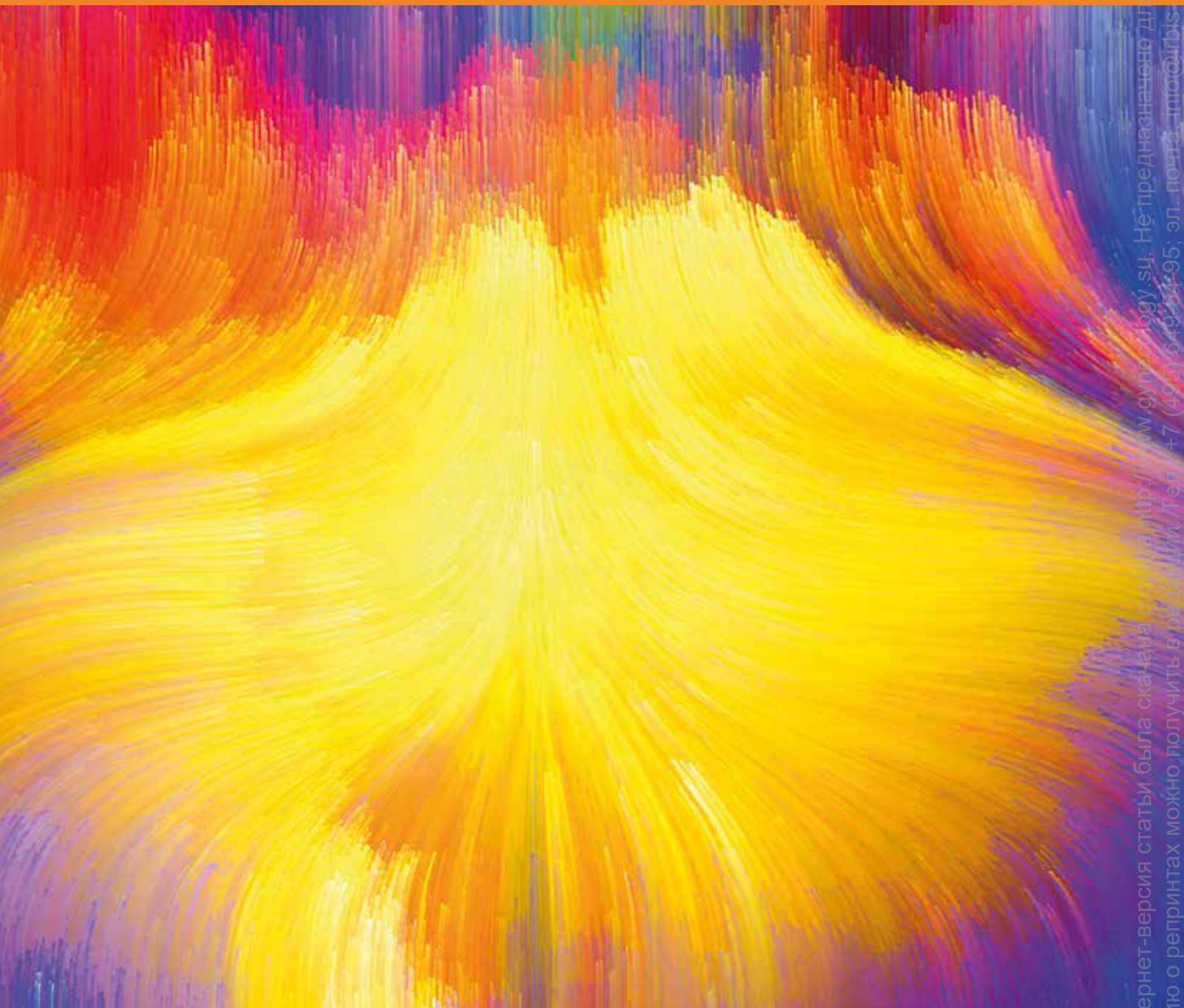


ISSN 2313-7347 (print)  
ISSN 2500-3194 (online)

# АКУШЕРСТВО ГИНЕКОЛОГИЯ РЕПРОДУКЦИЯ

Включен в перечень ведущих  
рецензируемых журналов и изданий ВАК

2020 • том 14 • № 3



OBSTETRICS, GYNECOLOGY AND REPRODUCTION

2020 Vol. 14 No 3

[www.gynecology.su](http://www.gynecology.su)

Данная интернет-версия статьи была скачана с сайта <http://www.gynecology.su>. Не предназначено для использования в коммерческих целях.  
Информацию о репринтах можно получить в редакции. Тел. +7 (495) 513 54 95; эл. почта: [print@zibis.ru](mailto:print@zibis.ru).



# Хемореактомный анализ 7-гидроксиматаирезинола, 17-эстрадиола, фитоэстрогена β-ситостирола и эпигаллокатехин-3-галлата

**И.Ю. Торшин<sup>1,2</sup>, А.Н. Рубашкина<sup>3</sup>, Н.П. Лапочкина<sup>3</sup>, О.А. Громова<sup>1,2</sup>**

<sup>1</sup>Институт фармакоинформатики ФГБУ «Федеральный исследовательский центр «Информатика и управление» Российской академии наук»; Россия, 119333 Москва, ул. Вавилова, д. 42;

<sup>2</sup>Центр хранения и анализа больших данных  
ФГБОУ ВО «Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова»;  
Россия, 119234 Москва, Ленинские горы, д. 1;

<sup>3</sup>ФГБОУ ВО «Ивановская государственная медицинская академия»  
Министерства здравоохранения Российской Федерации;  
Россия, 153012 Иваново, Шереметьевский пр., д. 8

**Для контактов:** Ольга Алексеевна Громова, e-mail: unesco.gromova@gmail.com

## Резюме

Представлены результаты оценок свойств 7-гидроксиматаирезинола (7-ГМР) в сравнении с контрольными молекулами (17-эстрадиол, фитоэстроген β-ситостирол, эпигаллокатехин-3-галлат). Результаты хемореактомного моделирования позволили сформулировать молекулярные механизмы осуществления фармакологических эффектов 7-ГМР для противовоспалительных (ингибиция 5-липоксигеназы, матриксной металлопротеиназы MMP2, митоген-активируемой киназы p38-альфа, рецептора лейкотриена b4, рецептора простатицилина), противоопухолевых (антиоксидантный эффект за счёт ингибиции гемоксигеназы-2, ингибиция циклин-зависимых киназ 3 и 4, фактора роста эпидермиса, белка mTOR), вазодилататорных (ингибиция адренорецепторов и ренина), антибактериальных и противовирусных (ингибиция вирусных протеаз 3C) свойств молекулы 7-ГМР.

**Ключевые слова:** 7-гидроксиматаирезинол, лигнаны ели, 17-эстрадиол, фитоэстроген β-ситостирол, эпигаллокатехин-3-галлат, хемореактомный анализ

**Для цитирования:** Торшин И.Ю., Рубашкина А.Н., Лапочкина Н.П., Громова О.А. Хемореактомный анализ 7-гидроксиматаирезинола, 17-эстрадиола, фитоэстрогена β-ситостирола и эпигаллокатехин-3-галлата. *Акушерство, Гинекология и Репродукция*. 2020;14(3):347–360. <https://doi.org/10.17749/2313-7347/ob.gyn.rep.2020.152>.

## Chemoreactome analysis of 7-hydroxymatairesinol, 17-estradiol, phytoestrogen β-sitosterol and epigallocatechin-3-gallate

**Ivan Yu. Torshin<sup>1,2</sup>, Anna N. Rubashkina<sup>3</sup>, Nina P. Lapochkina<sup>3</sup>, Olga A. Gromova<sup>1,2</sup>**

<sup>1</sup>Institute of Pharmacoinformatics, Federal Research Center «Informatics and Management», Russian Academy of Sciences;  
42 Vavilova Str., Moscow 119333, Russia;

<sup>2</sup>Big Data Storage and Analysis Center, Lomonosov Moscow State University;  
1 Leninskie Gory, Moscow 119234, Russia;

<sup>3</sup>Ivanovo State Medical Academy, Health Ministry of Russian Federation;  
8 Sheremetevskiy Ave., Ivanovo 153012, Russia

**Corresponding author:** Olga A. Gromova, e-mail: unesco.gromova@gmail.com

**Abstract**

The data on assessing properties of 7-hydroximatairesinol (7-HMR) vs. control molecules (17-estradiol, phytoestrogen  $\beta$ -sytostistol, epigallocatechin-3-gallate) are presented. Chemoreactome modeling allowed to outline the molecular mechanisms underlying 7-HMR pharmacological effects for anti-inflammatory (inhibition of 5-lipoxygenase, matrix metalloproteinase MMP2, mitogen-activated kinase p38-alpha, leukotriene-b4 receptor, prostacyclin receptor), antitumor (antioxidant effect due to inhibited hemoxygenase-2, inhibition of cyclin dependent kinases 3 and 4, epidermis growth factor, protein mTOR), vasodilator (inhibited adreno-receptors and renin), antibacterial and antiviral (inhibition of viral proteases 3C) properties related to 7-HMR molecule.

**Key words:** 7-hydroxymatairesinol, spruce lignans, 17-estradiol,  $\beta$ -sitosterol phytoestrogen, epigallocatechin-3-gallate, chemoreactome analysis

**For citation:** Torshin I. Yu., Rubashkina A., Lapochkina N. P., Gromova O. A. Chemoreactome analysis of 7-hydroxymatairesinol, 17-estradiol, phytoestrogen  $\beta$ -sitosterol and epigallocatechin-3-gallate. *Akusherstvo, Ginekologija i Reprodukcija = Obstetrics, Gynecology and Reproduction*. 2020;14(3):347–360. (In Russ.). <https://doi.org/10.17749/2313-7347/ob.gyn.rep.2020.152>.

**Основные моменты****Что уже известно об этой теме?**

- ▶ 7-гидроксиматаирезинол (7-ГМР) – один из основных лигнанов экстрактов ели.
- ▶ Результаты экспериментальных и клинических исследований указали на перспективность 7-ГМР как противовоспалительного и противоопухолевого средства.
- ▶ Молекулярные механизмы осуществления фармакологических эффектов 7-ГМР не вполне изучены.

**Что нового дает статья?**

- ▶ Получены оценки фармакологических свойств 7-ГМР в сравнении с контрольными молекулами (17-эстрадиол, фитоэстроген  $\beta$ -ситостирол, эпигаллокатехин-3-галлат).
- ▶ Сформулированы молекулярные механизмы осуществления противовоспалительных эффектов 7-ГМР (ингибирование 5-липоксигеназы, матриксной металлопротеиназы MMP2, митоген-активируемой киназы p38-альфа, рецептора лейкотриена b4, рецептора простациклина).
- ▶ Идентифицированы механизмы противоопухолевых эффектов 7-ГМР: антиоксидантный эффект за счёт ингибирования гемоксигеназы-2, ингибирование циклин-зависимых киназ 3 и 4, фактора роста эпидермиса, белка mTOR.

**Как это может повлиять на клиническую практику в обозримом будущем?**

- ▶ Перспективно включение 7-ГМР в комплексную терапию воспалительных и опухолевых заболеваний.
- ▶ Показаны дополнительные эффекты 7-ГМР: вазодилататорные (ингибирование адренорецепторов и ренина) и противовирусные (ингибирование вирусных протеаз 3С).
- ▶ Потенциально использование 7-ГМР как гепатопротектора (активация фактора роста гепатоцитов, аденилатциклазы-2 и печеночной триацилглицериновой липазы).

**Highlights****What is already known about this subject?**

- ▶ 7-hydroxymatairesinol (7-HMR) is one of the main lignans derived from spruce extracts.
- ▶ The data of experimental and clinical studies pointed that 7-HMR holds promise as anti-inflammatory and antitumor agent.
- ▶ The molecular mechanisms of 7-HMR-related pharmacological effects of are not fully investigated.

**What are the new findings?**

- ▶ Assessed pharmacological properties related to 7-HMR vs. control molecules (17-estradiol, phytoestrogen  $\beta$ -sitosterol, epigallocatechin-3-gallate) have been obtained.
- ▶ Molecular mechanisms underlying 7-HMR anti-inflammatory effects were outlined (inhibition of 5-lipoxygenase, matrix metalloproteinase MMP2, mitogen-activated kinase p38-alpha, leukotriene b4 receptor, prostacyclin receptor).
- ▶ 7-HMR antitumor mechanisms were identified: antioxidant effect due to inhibition of hemoxygenase-2, inhibition of cyclin-dependent kinases 3 and 4, epidermal growth factor, mTOR protein.

**How might it impact on clinical practice in the foreseeable future?**

- ▶ Inclusion of 7-HMR into combination therapy of inflammatory and tumor diseases holds promise.
- ▶ Additional 7-HMR effects were noted: vasodilator (inhibition of adrenergic receptors and renin) and antiviral (inhibition of viral proteases 3C) activity.
- ▶ 7-HMR may be potentially used as a hepatoprotective agent (activation of hepatocyte growth factor, adenylate cyclase-2 and hepatic triacylglycerol lipase).

**Введение / Introduction**

7-гидроксиматаирезинол (7-ГМР), являющийся одним из основных компонентов экстрактов лигнанов из ели обыкновенной (*Picea abies*), характеризуется антиоксидантными, противоопухолевыми и противовоспалительными свойствами [1, 2]. Считается, что 7-ГМР может проявлять в частности и свойства фитоэстрогенов, хотя имеющиеся данные несколько противоречивы [3]. В целом, результаты экспериментальных и клинических исследований указали на перспективность 7-ГМР как противовоспалительного и противоопухолевого средства. Тем не менее фармакологическое действие 7-ГМР не изучено на уровне молекулярных механизмов.

В рамках одного из предлагаемых объяснений механизма действия 7-ГМР считается, что 7-ГМР

может проявлять свойства, подобные фитоэстрогенам. Это объяснение отчасти связано с эффективностью практического использования 7-ГМР для лечения приливов [2]. Однако объяснение терапевтического действия при приливах эстроген-замещающим эффектом 7-ГМР не подтверждается результатами анализа взаимодействий этой молекулы с рецепторами эстрогенов [3].

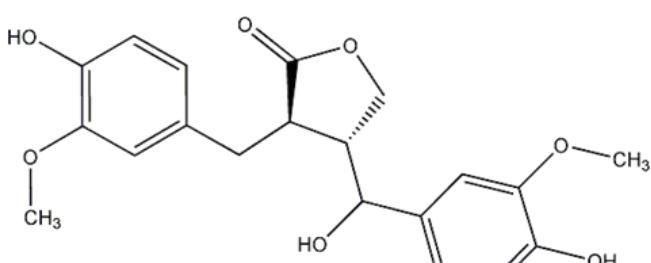
Хорошо известно, что для лечения приливов пациенткам с высоким риском опухолевых заболеваний и отягощенным онкологическим анамнезом, как правило, исключаются эстроген-содержащие препараты и используется альтернативная терапия (бета-аланин, фитоэстрогены, модуляторы серотонинергической активности и др.). Для снижения опухолевых рисков применяются, в частности, природные экстракты полифенолов, в том числе производные эпигаллокатехинов.

Хемореактомный анализ [4, 5] позволяет выявлять белки протеома человека, ответственные за реализацию фармакологических эффектов молекул [6–9]. При установлении таргетных белков протеома, с которыми взаимодействует та или иная молекула, становится возможным обнаружение влияний молекул на процессы терморегуляции, воспаление, пролиферацию клеток и др.

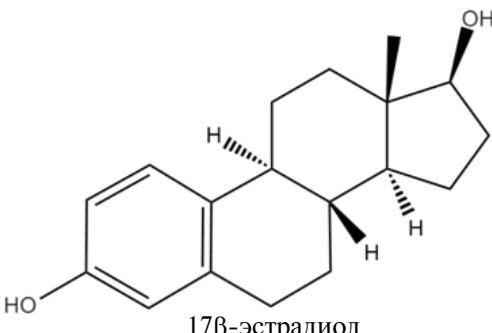
**Цель исследования:** проведение хемореактомного анализа свойств молекулы 7-ГМР в сравнении с другими упоминаемыми выше молекулами – основной формой эстрогена (17-эстрадиол), фитоэстрогеном ( $\beta$ -ситостирол) и полифенолом эпигаллокатехин-3-галлат.

### Материалы и методы / Materials and Methods

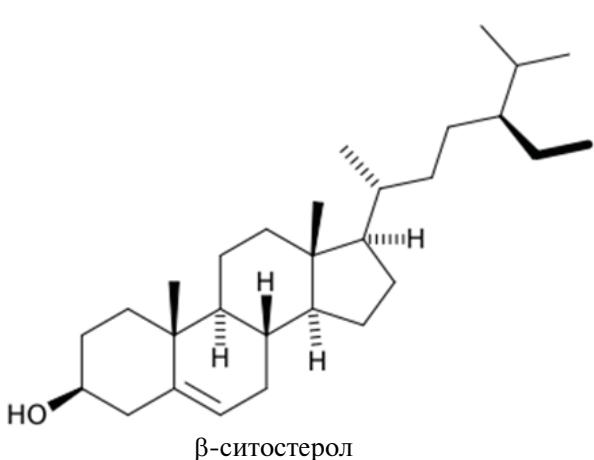
Проводился анализ 4 молекул: 7-ГМР, 17-эстрадиол,  $\beta$ -ситостирол, эпигаллокатехин-3-галлат (рис. 1). Хемореактомный анализ позволяет получить оценки фармакологических свойств молекул на основании их химических структур. Хемореактомный подход к анализу проблемы «структура молекулы – свойство молекулы» – новейшее направление приложения систем искусственного интеллекта в области постгеномной фармакологии. Анализ фармакологических «возможностей» молекул в рамках хемореактомной методологии проводится посредством сравнения химической структуры исследуемой молекулы со структурами миллионов других молекул, для которых молекулярно-фармакологические свойства уже были изучены в экспериментальных и клинических исследованиях. «Обучение» алгоритмов искусственного интеллекта проводится на основе «больших данных»,



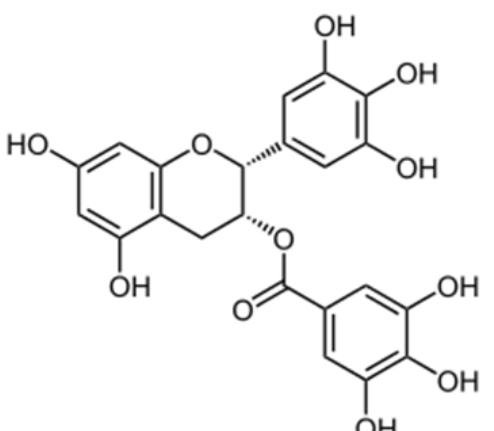
7-гидроксиматарезинол



17 $\beta$ -эстрадиол



$\beta$ -ситостерол



эпигаллокатехин галлат

Рисунок 1. Химические формулы исследованных молекул.

Figure 1. Chemical formulas for molecules examined.

представленных в базах данных PubChem/PHARMGKB, HMDB, STRING и др., осуществляется с многоуровневым контролем качества обучения в рамках «скользящего контроля» в рамках комбинаторной теории разрешимости и теории классификации значений признаков [6–9].

Комбинаторная теория разрешимости, представляющая собой развитие алгебраического подхода к задачам распознавания, является современным инструментом для исследования признаковых описаний объектов. В случае задач искусственного интеллекта, связанных с анализом химической структуры и свойств молекул, объектами исследования являются *хемографы*. Хемограф ( $\chi$ -граф) – особая разновидность графа (т.е. математического объекта, являющейся как совокупности множества вершин и множества ребер – связей между вершинами). Хемографом называется конечный, связный, неориентированный, размеченный граф без петель, с кликовым числом не превышающим 3. В рамках комбинаторной теории разрешимости для  $\chi$ -графов вводится функция расстояния  $d\chi$ , которая отражает «химическое расстояние» между двумя произвольными молекулами [10].

Технология хемореактомного анализа подразумевает использование методов машинного обучения, теории размеченных графов, топологической и метрической теорий анализа данных. Используя теоремы о полноте инвариантов размеченных графов в рамках комбинаторного анализа разрешимости [6–10], нами был получен способ оценки «химического расстояния»  $d\chi$  между молекулами, который был оценен на репрезентативной выборке из 50000 молекул в базе данных PubChem/HMDB [11].

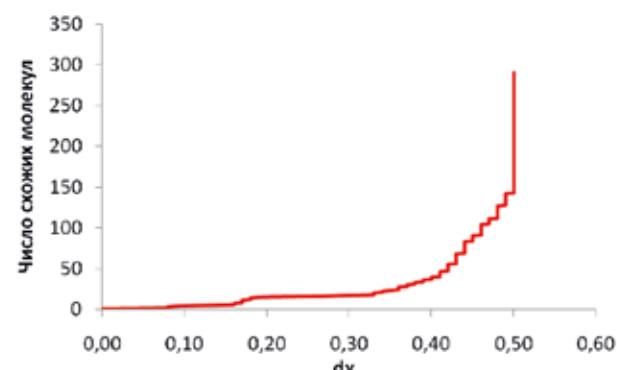
На первом этапе, используя способ вычисления  $d\chi$ , устанавливается список молекул, наиболее близких к исследуемому веществу (например, 7-ГМР). На втором этапе для каждой молекулы из баз данных извлекаются все имеющиеся данные экспериментального измерения различных фармакологических свойств этой молекулы, для которых это свойство было измерено. Затем строится эмпирическая функция распределения (э.ф.р.) значений оцениваемого свойства. Оценки значений различных свойств вычисляются как математическое ожидание и дисперсия соответствующих э.ф.р. посредством применения современных методов прогнозирования числовых таргетных переменных [10].

## Результаты и обсуждение / Results and Discussion

На первом этапе анализа свойств молекулы 7-ГМР было проведено сравнение структуры этой молекулы со всеми известными молекулами метаболома человека (т.е. множества всех метаболитов менее 1 кДа, присутствующих в организме), так как схожесть молекул лекарств с молекулами метаболома определяет их

спектр воздействия. Были оценены расстояния  $d\chi$  от молекулы 7-ГМР до 40000 молекул в базе данных метаболома человека HMDB. Распределение значений  $d\chi$  (рис. 2) показывает, что число схожих с 7-ГМР молекул не превышает 20 при  $d\chi < 0,2$  и начинает резко возрастать при  $d\chi > 0,4$ , так что при  $d\chi \geq 0,5$  число «схожих молекул» превышает 250. Таким образом, не более 150 молекул в базе данных HMDB можно считать действительно схожими с 7-ГМР ( $d\chi < 0,5$ ).

Полученные результаты анализа ключевых слов в описаниях этих молекул (табл. 1, 2) показывают, что



**Рисунок 2.** Гистограмма чисел молекул, схожих с 7-гидроксиматаирезинолом, на определенном «химическом расстоянии»  $d\chi$  от молекулы 7-гидроксиматаирезинола.

**Figure 2.** Histogram of number of molecules similar to 7-hydroxymathaisinol at certain “chemical distance”  $d\chi$  from the 7-hydroxymathaisinol molecule.

**Таблица 1.** Анализ частоты встречаемости ключевых слов в текстовых описаниях молекул, структурно схожих с 7-гидроксиматаирезинолом.

Термин / Term	$\mu(d\chi)$	$\sigma(d\chi)$	$v(\text{терм})$
Фрукты / Fruits	0,25	0,25	0,24
Перец / Pepper	0,10	0,12	0,14
Лекарственные травы / Vulnerary plants	0,30	0,25	0,12
Чай / Tea	0,35	0,17	0,11
Олива / Olive	0,20	0,11	0,11
Цитрусовые / Citrus fruits	0,23	0,10	0,11
Розмарин / Rosemary	0,34	0,14	0,06
Шалфей / Sage	0,27	0,17	0,06
Валерьяна / Valerian	0,41	0,21	0,06
Тысячелистник / Yarrow	0,37	0,12	0,04
Полынь / Wormwood	0,29	0,14	0,04

**Примечание:**  $\mu(d\chi)$  – среднее химическое расстояние;  $\sigma(d\chi)$  – стандартное отклонение;  $v(\text{терм})$  – относительная частота встречаемости соответствующего термина в исследованных описаниях молекул; термины расположены по убыванию значения  $v(\text{терм})$ .

**Note:**  $\mu(d\chi)$  – mean chemical distance;  $\sigma(d\chi)$  – standard deviation;  $v(\text{term})$  – relative prevalence of term usage in examined molecule descriptions; terms organized in  $v(\text{term})$  descending order.

схожие с 7-ГМР молекулы являются в подавляющем большинстве случаев компонентами различных растительных экстрактов: фруктов (цитрусовые), лекарственных трав (шалфей, валерьяна, тысячелистник, полынь обыкновенная), чая, олив и розмарина. Как известно, многие из этих растительных экстрактов используются в народной медицине и характеризуются противовоспалительными, нейропротекторными и противоопухолевыми эффектами.

Молекулы, структурно подобные 7-ГМР, характеризуются противоопухолевыми, антибактериальными, противовирусными, гепатопротекторными, противовоспалительным, вазодилатирующим, гиполипидемичным, антитромботическим, антиоксидантным, противодиабетическим и нейропротекторным эффектами (табл. 2). Приводимые далее результаты хемореактом-

ного моделирования эффектов 7-ГМР подтверждают эти потенциальные свойства молекулы 7-ГМР.

### Результаты хемореактомного моделирования эффектов 7-ГМР и молекул сравнения / Chemoreactome modeling data for effects related to 7-HMR and comparison molecules

Хемореактомное моделирование 7-ГМР и позволило выявить ряд отличий в фармакологических свойствах молекулы 7-ГМР по сравнению со свойствами контрольных молекул. Эти отличия относятся к взаимодействиям исследуемых молекул с рецепторами нейротрансмиттеров, влиянию на вазодилатацию, воспаление, противоопухолевым, антибактериальным, антивирусным свойствам молекул. Дополни-

**Таблица 2.** Соединения, полученные в результате хемоинформационного поиска, структурно схожие с 7-гидроксиматаирезинолом и характеризующиеся известной фармакологической активностью.

**Table 2.** Compounds retrieved from chemo-information search, structurally similar to 7-hydroxymathairesinol and characterized by verified pharmacological activity.

$d\chi$	Молекула Molecule	Фармакологические свойства Pharmacological properties
0,08	Матаирезинол	Лигнан, агонист адипонектинового рецептора, липолитическое действие
0,08	Арктигенин	Лигнан, агонист адипонектинового рецептора, противовирусные, противоопухолевые свойства
0,10	Кубебининолид	Экстрагирован из перца <i>Piper cubeba</i> , противоопухолевое действие
0,16	Энтеролактон	Лигнан, формируется при действии микрофлоры кишечника на матаирезинол
0,16	Викстромол	Лигнан из <i>Pinus palustris</i> (сосна), гепатопротекция, противоопухолевое действие
0,18	Дегидроферуловый дилактон	Экстрагирован из клеточных стенок пшеницы и ячменя, противовоспалительное и гепатопротекторное действие
0,33	Джинджердиол-5-ацетат	Экстрагирован из имбиря ( <i>Zingiber officinale</i> ), противовоспалительное действие
0,33	Трахелозид	Лигнан <i>Carthamus tinctorius</i> (дикий шафран), противоопухолевое действие
0,37	Сагериновая кислота	Экстракт <i>Salvia officinalis</i> (шалфей), противовоспалительное действие
0,39	Латанопрост	Аналог простагландина, противовоспалительное, вазодилатация, снижение внутриглазного давления
0,41	Вульгарин	Экстракт <i>Artemisia</i> sp. (полынь), гипогликемическое действие
0,41	Олеацеин	Экстракт <i>Olea europaea</i> (олива), нейропротекторное действие
0,41	1,3-дикофеоилхининовая кислота	Экстракт <i>Citrus reticulata</i> (мандин), гепатопротекторное действие
0,42	Канренон	Метаболит спиронолактона, противоотечное действие
0,42	Диосульбин H, F, D	Экстракт <i>Dioscorea bulbifera</i> (горький ямс), противовоспалительное, антибактериальное действие
0,44	Диметилфукиат	Эфир кумаровой кислоты, <i>Petasites japonicus</i> , антитромботический эффект
0,44	Правастатин	Гиполипидемическое средство, ингибитор HMG-CoA-редуктазы
0,45	Токоферсолан	Витамин Е, антиоксидант
0,46	Карнозол	Дитерпен розмарина, антиоксидант, нейропротекция, синтез ФРН, активатор PPAR $\gamma$ , противодиабетический эффект
0,47	Шалфехинонметид А	Экстракт <i>Salvia officinalis</i> (шалфей), противовоспалительное действие
0,48	1-альфа-ацевалтрат	Экстракт валерианы, анксиолитический эффект

**Примечание:** соединения упорядочены в соответствии со значением  $d\chi$  – «химического расстояния» от молекулы 7-гидроксиматаирезинола (см. методы). Более низкие значения  $d\chi$  соответствуют большей структурной близости молекулы вещества к 7-гидроксиматаирезинолу.

**Note:** compounds were organized in accordance with  $d\chi$  chemical distance away from 7-hydroxymathairesinol molecule (see Methods). Lower  $d\chi$  values correspond to higher structural molecular similarity to 7-hydroxymathairesinol.

тельно было проведено сравнительное фармакопротеомное моделирование молекулы 7-ГМР и контрольных молекул.

**Взаимодействия 7-ГМР с рецепторами нейротрансмиттеров указывают на нейропротекторный потенциал молекулы / Interaction between 7-HMR and neurotransmitter receptors suggest molecule-related neuroprotective potential**

Результаты хемореактомного моделирования взаимодействий молекул с рецепторами нейротрансмиттеров показали, что 7-ГМР в значительно меньшей мере взаимодействует с ацетилхолиновыми и N-метил-D-аспартат (NMDA) глутаматными рецепторами, чем молекулы сравнения (табл. 3). Это позволяет предположить, что 7-ГМР не будет вмешиваться в ацетилхолиновую и глутаматную нейротрансмиссию. Это означает, что 7-ГМР не будет оказывать негативного воздействия на процессы возбуждения-торможения в центральной нервной системе.

В то же время молекула 7-ГМР может в большей степени, чем молекулы сравнения, взаимодействовать сadenозиновыми рецепторами, оказывая слабый ингибирующий эффект. Например, значение константы ингибиции ( $K_i$ ) adenозинового рецеп-

тора A2 стриатальной мембранны мозга составило  $3213 \pm 1101$  нмоль/л и было гораздо выше для молекул сравнения ( $K_i = 4392 \dots 7485$  нмоль/л). Ингибирование adenозиновых рецепторов типа A1 и A2 в головном мозге будет иметь слабый тонический эффект, подобный эффекту кофеина (который является антагонистом adenозиновых рецепторов). Заметим, что хемоинформационный анализ указал на частичную схожесть структуры 7-ГМР с производными кофеиновой кислоты (табл. 2).

Результаты хемореактомного моделирования 7-ГМР также позволили сформулировать механизмы предполагаемого нейропротекторного действия этой молекулы. Заметим, что среди схожих с 7-ГМР молекул отмечаются молекулы с подтвержденным нейропротекторным действием, в частности карнозол (табл. 2).

Так, хемореактомный анализ указал на возможность более выраженного ингибирования молекулой 7-ГМР протеинкиназы С-дельта человека (табл. 3). Протеинкиназа С-дельта вовлечена в сложные механизмы регуляции роста, апоптоза и дифференциации клеток различных типов, в том числе нейронов. Известно, что ингибиторы протеинкиназы С-дельта проявляют нейропротекторные и нейротрофические свойства [12].

**Таблица 3.** Результаты хемореактомного моделирования взаимодействий 7-гидроксиматаирезинола (7-ГМР) и контрольных молекул с рецепторами нейротрансмиттеров.

**Table 3.** Results of chemoreactome modelling for interactions between 7-hydroxymathairesinol (7-HMR) and control molecules with neurotransmitter receptors.

Конст. Const.	Ед. U	Активность Activity	7-ГМР 7-HMR	ЭСД ESD	СТС STS	ЭПКГ EPCG	Ош. Err.
$K_i$	нмоль/л	Связывание с adenозиновым рецептором A2 стриатальной мембранны мозга при использовании [ $^3\text{H}$ ]CGS-21680 в качестве радиолиганда	3213	7485	4392	4559	1101
–	%	Связывание с adenозиновым рецептором A1 стриатальной мембранны мозга крыс при вытеснении лиганда [ $^3\text{H}$ ]-R-PIA в концентрации 100 мкмоль/л	16	7	8	12	11
–	%	Ингибирование связывания лиганда [ $^3\text{H}$ ]-CGS 21680 adenозиновыми рецепторами A2 мозга крыс при концентрации 20 мкмоль/л	38	18	17	37	33
$IC_{50}$	нмоль/л	Ингибирование мускариновых рецепторов ацетилхолина M2 в сердечной мембране крысы	4193	661	848	1795	1205
$K_i$	нмоль/л	Сродство к сайту связывания глицина NMDA рецептора мембран головного мозга	1011	74	92	1011	895
–	нмоль/л	Аллостерическая модуляция мускаринового рецептора ацетилхолина M1 при стимуляции клеток ацетилхолином	1111	82	257	256	1101
$IC_{50}$	нмоль/л	Ингибирование протеинкиназы С-дельта человека	159	282	281	232	120
–	%	Нейропротекторная активность в дозе 1 мкмоль/л в клетках линии SH-SY5Y при воздействии $H_2O_2$	25	0	0	25	21
–	%	Устранение скополамин-индуцированного нарушения памяти у мышей при введении подкожно 0,16 мг/кг	27	0	0	0	20
–	%	Нейротрофическая активность через 48 ч воздействия в дорзальной ганглии цыпленка при сравнении с контролем	29	0,84	1,85	21	52

**Примечание:** Конст. – международное обозначение соответствующей константы биологической активности (если имеется); Ед. – единицы измерения константы; ЭСД – эстрадиол; СТС – ситостерол; ЭПКГ – эпигаллокатехин галлат; Ош. – ошибка в оценке полученного значения константы.

**Note:** Const. – international designation of relevant constant for biological activity (if any); U – units of constant; ESD – estradiol; STS – sitosterol; EPCG – epigallocatechin gallate; Err. – error in assessing calculated constant value.

Хемореактомное моделирование также подтвердило возможные нейропротекторные свойства молекулы 7-ГМР. В частности, спрогнозирована нейропротекторная активность в дозе 1 мкмоль/л в клетках линии SH-SY5Y при воздействии  $H_2O_2$  (+25 % выживания клеток, контрольные молекулы – 0...25 %) и нейротрофическая активность 7-ГМР в дорзальном ганглии цыпленка (+29 %, контрольные молекулы – 0,84...21 %) (табл. 3).

#### **Вазодилататорные эффекты 7-ГМР / 7-HMR-related vasodilator effects**

Результаты хемореактомного моделирования эффектов 7-ГМР указали на возможные вазодилататорные эффекты молекулы (табл. 4). По сравнению с результатами моделирования контрольных молекул, 7-ГМР может проявлять значительно более выраженную вазодилататорную активность при ингибировании сокращения аорты крыс при воздействии норадреналином (на 42 %, контрольные молекулы – 11...31 %), в моделях спонтанной гипертензии (на 25 %), соль-зависимой гипертонии (на 41 %) и др. При этом, по всей видимости, вазодилататорный эффект 7-ГМР не связан с модуляцией активности рецептора ангиотензина II, так как вычисленное значение  $IC_{50}$  (т.е. концентрация, необходимая для 50%-го ингибирования рецептора ангиотензина II) было существенно выше для 7-ГМР ( $IC_{50} = 6214 \pm 3112$  нмоль/л), чем для молекул сравнения ( $IC_{50} = 13 \dots 2314$  нмоль/л). Возможным молекулярным механизмом прогнозируемых вазодилататорных эффектов 7-ГМР является ингибирование адренорецепторов и ренина (см. ниже результаты фармакопротеомного моделирования).

**Таблица 4.** Результаты хемореактомного моделирования эффектов 7-гидроксиматаирезинола (7-ГМР) и контрольных молекул на вазодилатацию.

**Table 4.** Results of chemoreactome modelling for 7-hydroxymathairesinol (7-HMR) and control molecule effects on vasodilation.

Конст. Const.	Ед. U	Активность Activity	7-ГМР 7-HMR	ЭСД ESD	СТС STS	ЭПКГ EPCG	Ош. Err.
$K_i$	нмоль/л	Связывание с рецептором ангиотензина-II крыс	116	59	64	115	80
$IC_{50}$	нмоль/л	Концентрация, необходимая для 50%-го ингибирования рецептора ангиотензина-II	6214	14	13	2314	3112
–	%	Вазодилататорная активность в концентрации 100 мкмоль/л как ингибирование сокращения аорты крыс при воздействии норадреналином	42	11	21	31	42
		Снижение АД при пероральном приёме 135 мкмоль/кг у спонтанно гипертензивных крыс	25	11,7	15,7	14,4	16
–	–	%	41	22	22	27	6,3
$EC_{50}$	нмоль/л	Вазодилатация аорты крыс линии Вистар	328	896	896	2964	252
–	%	Вазодилатация аорты морской свинки как ингибирование сокращения, индуцированного кальцием	26	7	17	15	23

**Примечание:** Конст. – международное обозначение соответствующей константы биологической активности (если имеется); Ед. – единицы измерения константы; ЭСД – эстрadiол; СТС – ситостерол; ЭПКГ – эпигаллокатехин галлат; Ош. – ошибка в оценке полученного значения константы.

**Note:** Const. – international designation of relevant constant for biological activity (if any); U – units of constant; ESD – estradiol; STS – sitosterol; EPCG – epigallocatechin gallate; Err. – error in assessing calculated constant value.

#### **Противовоспалительные эффекты 7-ГМР / 7-HMR-related anti-inflammatory effects**

Результаты хемореактомного моделирования указали на противовоспалительные эффекты 7-ГМР, обусловленные ингибированием окисления арахидоновой кислоты 5-липоксигеназой, матриксной металлопротеиназы MMP2 и митоген-активируемой киназы p38-альфа (табл. 5). Значение константы ингибирования 5-липоксигеназы было в несколько раз ниже для 7-ГМР ( $IC_{50} = 213 \pm 169$  нмоль/л), чем для молекул сравнения ( $IC_{50} = 608 \dots 887$  нмоль/л). Ингибирование синтеза провоспалительных простагландинов в каскаде арахидоновой кислоты действительно будет сопровождаться ингибированием развития отёка в каррагинановой модели отёка у крыс (7-ГМР – на 56 %, контрольные молекулы – на 6,4...37 %, табл. 5).

Интересным эффектом 7-ГМР является более выраженное по сравнению с контрольными молекулами ингибирование митоген-активируемой киназы p38-альфа MAPK14 ( $IC_{50} = 261 \pm 292$  нмоль/л, контрольные молекулы – 376...425 нмоль/л). Известно, что p38-киназы MAPK11, MAPK12, MAPK13, MAPK14 участвуют в передаче сигнала от провоспалительных цитокинов, поэтому ингибиторы p38 MAP-киназ (и, в частности, MAP-киназы p38-альфа, MAPK14) исследуются как потенциальные противовоспалительные средства [13].

Противовоспалительные эффекты 7-ГМР важны, в частности, в профилактике и терапии опухолевых заболеваний. Хемореактомное моделирование подтвердило наличие у молекул 7-ГМР противоопухолевых эффектов и позволило установить наиболее вероятные молекулярные механизмы осуществления этих эффектов (табл. 6). Моделирование показало

Хемореактомный анализ 7-гидроксиматаирезинола, 17-эстрадиола, фитоэстроген  $\beta$ -ситостирола и эпигаллокатехин-3-галлата

**Таблица 5.** Результаты хемореактомного моделирования противовоспалительных эффектов 7-гидроксиматаирезинола (7-ГМР) и контрольных молекул.

Table 5. Results of chemoreactome modelling of anti-inflammatory effects for 7-hydroxymathai-resinol (7-HMR) and control molecules.

Конст. Const.	Ед. U	Активность Activity	7-ГМР 7-HMR	ЭСД ESD	СТС STS	ЭПКГ EPCG	Ош. Err.
IC50	нмоль/л	Ингибиование окисления арахидоновой кислоты 5-липоксигеназой человека	213	608	608	887	169
IC50	нмоль/л	Ингибиование 5-липоксигеназы <i>in vitro</i>	1855	2937	2937	2937	690
–	%	Ингибиование отёка при приёме в дозе 30 мг/кг <i>per os</i> в каррагинановой модели отёка у крыс	56	6,4	37	32	28
–	%	Противовоспалительная активность как % ингибиования отёка при введении в дозе 50 мг/кг через 1 ч до воспроизведения каррагинановой модели у крыс	17,3	8,5	14,2	8,5	24
IC50	нмоль/л	Ингибиование MMP2	349	672	682	1627	712
–	%	Противовоспалительная активность у крыс как ингибиование индуцированного каррагинаном отека лапы при введении в дозе 50–70 мг/кг за 1 ч до воспроизведения модели	39	13	24	19	25
IC50	нмоль/л	Ингибиование митоген-активируемой киназы p38 альфа (MAPK14)	261	376	376	425	292

**Примечание:** Конст. – международное обозначение соответствующей константы биологической активности (если имеется); Ед. – единицы измерения константы; ЭСД – эстрадиол; СТС – ситостерол; ЭПКГ – эпигаллокатехин галлат; Ош. – ошибка в оценке полученного значения константы.

**Note:** Const. – international designation of relevant constant for biological activity (if any); U – units of constant; ESD – estradiol; STS – sitosterol; EPCG – epigallocatechin gallate; Err. – error in assessing calculated constant value.

**Таблица 6.** Результаты хемореактомного моделирования противоопухолевых эффектов 7-гидроксиматаирезинола (7-ГМР) и контрольных молекул.

Table 6. Results of chemoreactome modelling of antitumor effects for 7-hydroxymatairesinol (7-HMR) and control molecules.

Конст. Const.	Ед. U	Активность Activity	7-ГМР 7-HMR	ЭСД ESD	СТС STS	ЭПКГ EPCG	Ош. Err.
–	%	Противоопухолевая активность в дозе 5 мг/кг у мышей линии CF1, несущих карциному Эрлиха с асцитом, как % снижения числа опухолевых клеток	27	5,1	7,3	6,3	15
–	%	Процент апоптотической активности соединения в хроническом миелогенном лейкозе (клетки линии K562) при приёме в дозе 10 мкмоль/л <i>in vitro</i>	44	13	24	36	33
EC50	нмоль/л	Индукция апоптоза в человеческих клетках HCT116 оценивалась как активация каспазы-3 через 48 ч <i>in vitro</i>	519	972	972	1090	735
–	%	Антиangiогенная активность в эмбрионах рыб <i>Danio rerio</i> как ингибирование роста межсегментного сосуда при 3 мкг/мл с окрашиванием щелочной фосфатазой по сравнению с контролем	65	1,9	4,2	5,6	67
–	%	Антиоксидантная активность <i>in vitro</i> как % защиты от дегидратации тимицина в геномной ДНК, индуцированной гамма-излучением	56	5,5	31	41	12
–	%	Антиоксидантная активность <i>in vitro</i> как % ингибирования ААРН-индуцированного перекисного окисления липидов при 100 мкмоль/л	42	0,03	0,75	0,17	46
Ki	нмоль/л	Ингибиование CDK4 человека (циклин-зависимая киназа 4) <i>in vitro</i>	1427	3140	3140	3140	640
IC50	нмоль/л	Ингибиование рецептора фактора роста эпидермиса (EGFR) <i>in vitro</i>	244	477	345	255	1147
IC50	нмоль/л	Ингибиование mTOR человека в клетках линии HEK293 <i>in vitro</i>	632	2416	2416	2455	1231

**Примечание:** Конст. – международное обозначение соответствующей константы биологической активности (если имеется); Ед. – единицы измерения константы; ЭСД – эстрадиол; СТС – ситостерол; ЭПКГ – эпигаллокатехин галлат; Ош. – ошибка в оценке полученного значения константы; МИС – минимальная ингибирующая концентрация.

**Note:** Const. – international designation of relevant constant for biological activity (if any); U – units of constant; ESD – estradiol; STS – sitosterol; EPCG – epigallocatechin gallate; Err. – error in assessing calculated constant value.

более выраженный проапоптотический эффект в линиях опухолевых клеток HCT116 ( $EC_{50} = 59$  нмоль/л, контрольные молекулы –  $EC_{50} = 972\ldots1735$  нмоль/л), в хроническом миелогенном лейкозе (клетки линии K562, увеличение апоптоза на 44 %, контрольные молекулы – только на 13…36 %), антиангиогенную активность в эмбрионах рыб *Danio rerio* (7-ГМР – 65 %, контрольные молекул – не более 5,6 %) и торможение роста опухолей у мышей линии CF1, несущих карциному Эрлиха, сопровождающуюся асцитом (на  $27 \pm 15$  %, контрольные молекулы – только на 5,1…7,3 %).

Противоопухолевое действие 7-ГМР связано не только с антиоксидантным эффектом молекулы (например, 7-ГМР подавлял перекисное окисление липидов на 42 %, а контрольные молекулы – не более чем на 1 %). Хемореактомный анализ показал, что 7-ГМР может ингибировать циклин-зависимую киназу 4 ( $K_i = 1427$  нмоль/л, контрольные молекулы – более 3000 нмоль/л), рецептор фактора роста эпидермиса (EGFR,  $IC_{50} = 244$  нмоль/л, контрольные молекулы – 255…477 нмоль/л) и белка mTOR ( $IC_{50} = 632$  нмоль/л, контрольные молекулы – более 2000 нмоль/л).

Ингибирование каждого из этих белков сопровождается выраженным противоопухолевым действием. В частности, ингибиторы CDK4 (палбоциклиб и др.) уже используются в терапии опухолевых заболеваний, так как при многих опухолевых заболеваниях человека отмечена повышенная активность CDK4 и других циклин-зависимых киназ [14].

Повышенная активность рецептора эпидермального фактора роста (EGFR) отмечена при различных видах опухолевых заболеваний – рак эпителия (до 80 % пациентов), опухолевые заболевания кишечника, лёгких [15]. Ингибиторы EGFR (gefитиниб, эрлотиниб, афатиниб и др.) используются в терапии рака лёгких, цетуксимаб – в терапии рака прямой кишки [16].

Белок mTOR представляет особенный интерес, так как ингибирование избыточной активности этого белка связано не только с противоопухолевым действием, но и с геропротекцией (удлинением жизни модельных организмов). Данный белок был исходно найден как таргетный белок антибиотика рапамицина (англ. target of rapamycin), также проявляющего выраженные противоопухолевые свойства. Избыточная активация сигнального пути mTOR вносит вклад в патофизиологию различных опухолевых заболеваний (аденому простаты, рак лёгких, мочевого пузыря, почек, меланомы и др.) [17].

Ингибиторы mTOR представляют собой быстро развивающую группу противоопухолевых средств. Кроме того, ингибиторы mTOR проявляют антигиперинсулинемические, противовоспалительные и геропротекторные свойства (т.е. способствуют удлинению продолжительности жизни модельных организмов) [18]. Заметим, что хемореактомное моделирование указало на более выраженную гипогликемическую

активность 7-ГМР. Так, хемореактомная оценка значения параметра ED50 (т.е. концентрация в плазме крови, при которой отмечалось снижение уровня глюкозы в крови на 50 % после приёма внутрь) была существенно ниже в случае молекулы 7-ГМР ( $ED_{50} = 43$  нмоль/л), чем в случае контрольных молекул ( $ED_{50} = 141\ldots207$  нмоль/л).

Таким образом, хемореактомный анализ указывает на выраженные противоопухолевые свойства 7-ГМР, обусловленные ингибированием трех таргетных белков: CDK4, EGFR и mTOR. Приводимые ниже результаты фармакопroteомного анализа указывают на очень низкую вероятность активации молекулой 7-ГМР эстрогеновых рецепторов. Поэтому совместное применение 7-ГМР и препаратов, непосредственно активирующих эстрогеновые рецепторы (эстроген-содержащие оральные контрацептивы, эстроген-содержащие препараты для заместительной гормональной терапии в климактерии, при резекции яичников и др.) будет снижать риск гиперпролиферации, ассоциированной с приёмом эстрогенов.

В экспериментах показано, что 7-ГМР ингибирует рост гепатомы, опухолей молочной железы, матки, предстательной железы и аденоатозной полипозной кишечной неоплазии [20]. В частности, нами было показано, что 7-ГМР дозозависимо тормозит рост солидной карциномы Эрлиха даже на фоне приёма эстрadiола. Противоопухолевый эффект 7-ГМР был наиболее выражен при использовании 120 мг/сут 7-ГМР: на 21-е сутки средний объём снижался на 620  $\text{mm}^3$ , что было достоверно ниже, чем в группе контроля ( $D = 0,59$ ;  $p = 0,00036$ ). Приём 120 мг/сут 7-ГМР достоверно тормозил интенсивность роста опухолевых узлов на фоне приёма эстрогенов: средний объём опухолевого узла на 21-е сутки снижался на 322  $\text{mm}^3$  ( $p = 0,007$ ) [21].

#### Антибактериальные и противовирусные эффекты молекулы 7-ГМР / 7-HMR-related antibacterial and antiviral effects

Результаты хемореактомного моделирования указали на достаточно широкий спектр возможных антибактериальных и противовирусных эффектов молекулы 7-ГМР (табл. 7). В частности, получены оценки антибактериальной активности 7-ГМР против стафилококков (*Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus epidermidis*), стрептококков (*Streptococcus pneumoniae*), синегнойной палочки (*Pseudomonas aeruginosa*), грибов (*Candida albicans*, *Candida krusei*, *Candida parapsilosis*, *Aspergillus fumigatus*), малярийного плазмодия (*Plasmodium falciparum*, *Plasmodium berghei*). Также оценены возможные противовирусные эффекты 7-ГМР (против протеазы 3С риновируса HRV-14 и против протеазы 3С вируса гепатита А).

Интересно отметить, что среди схожих с 7-ГМР молекул были найдены компоненты экстрактов полыни обыкновенной (табл. 1), такие как, например,

Хемореактомный анализ 7-гидроксиматаирезинола, 17-эстрадиола, фитоэстроген  $\beta$ -ситостириола и эпигаллокатехин-3-галлата

**Таблица 7.** Результаты хемореактомного моделирования антибактериальных и противовирусных эффектов 7-гидроксиматаирезинола (7-ГМР) и контрольных молекул.

Table 7. Results of chemoreactome modelling of antibacterial and antiviral effects for 7-hydroxymathiresinol (7-HMR) and control molecules.

Конст. Const.	Ед. U	Активность Activity	7-ГМР 7-HMR	ЭСД ESD	СТС STS	ЭПКГ EPCG	Ош. Err.
–	сут.	Противомалярийная активность против <i>Plasmodium berghei</i> , оценённая как увеличение среднего времени жизни мышей при дозе 80 мг/кг	1,177	0,04	0,05	0	0,9
–	%	Ингибиование протеазы 3C HRV-14 (риновирус человека)	11,65	0	5,82	8,58	5,7
–	%	Ингибиование протеиназы вируса гепатита А 3C при 1 мкмоль/л, тест на микропланшете	57	24	27	54	53
MIC	мкг/мл	Антибактериальная активность против <i>Staphylococcus aureus</i> ATCC 29213	0,67	1,79	14	0,75	6,1
IC50	нмоль/л	Антималярийная активность против хлорохин-чувствительной <i>Plasmodium falciparum</i>	113	292	292	292	76
MIC	мкг/мл	Противогрибковая активность против <i>Candida albicans</i> UFPEDA-1007, 48 ч	20,4	50,6	34,9	24	5,2
–	–	Селективность, отношение CD50 к клеткам MRC5 человека к IC50 для <i>Plasmodium falciparum</i> FcB1	872	19	47	872	649
MIC	мкг/мл	Противогрибковая активность против <i>Candida krusei</i> , 24 ч	1,51	6,78	52,36	37	14
MIC	мкг/мл	Противогрибковая активность против <i>Aspergillus fumigatus</i> , 7 сут.	0,65	0,66	17,6	34,3	1,1
MIC	мкг/мл	Противогрибковая активность против <i>Candida parapsilosis</i> , 24 ч	1,56	2,82	2,83	12,1	2,0
MIC	мкг/мл	Антибактериальная активность против <i>Staphylococcus epidermidis</i>	2,68	29,4	17,9	3,1	27
MIC	мкг/мл	Антибактериальная активность против <i>Pseudomonas aeruginosa</i>	11,7	26,4	20,4	13,1	22
MIC	мкг/мл	Антимикробная активность против <i>Candida krusei</i> 31, 48 ч	0,68	1,48	1,48	0,87	32
MIC	мкг/мл	Антибактериальная активность против <i>Streptococcus pneumoniae</i>	0,43	1,56	1,56	1,2	8

**Примечание:** Конст. – международное обозначение соответствующей константы биологической активности (если имеется); Ед. – единицы измерения константы; ЭСД – эстрадиол; СТС – ситостерол; ЭПКГ – эпигаллокатехин галлат; Ош. – ошибка в оценке полученного значения константы.

**Note:** Const. – international designation of relevant constant for biological activity (if any); U – units of constant; ESD – estradiol; STS – sitosterol; EPCG – epigallocatechin gallate; Err. – error in assessing calculated constant value.

вульгарин (**табл. 2**). Известно, что экстракты полыни (в частности, полыни однолетней, *Artemisia annua*) характеризуются выраженным противомалярийными свойствами [19]. Более того, одно из наиболее перспективных противомалярийных средств, артемизин, было выделено именно из полыни однолетней. Хемореактомное исследование молекулы 7-ГМР указало на противомалярийную активность против *Plasmodium berghei* у мышей как увеличение среднего времени жизни при дозе 80 мг/кг (7-ГМР – на 1,18 ± 0,9 сут, контрольные молекулы – не более чем на 0,05 сут) и против хлорохин-чувствительных штаммов *Plasmodium falciparum* (константа ингибирования IC50 = 113 ± 76 нмоль/л, контрольные молекулы – более 290 нмоль/л).

Результаты хемореактомного моделирования фармакокинетических и фармакодинамических эффектов показали, что молекула 7-ГМР характеризуется большей стабильностью в организме, чем молекулы сравнения. На это указывает, в частности, более продолжительное время полуыведения T1/2 (1,74 ± 0,42 ч)

и более высокая метаболическая стабильность в микросомах печени человека, оцененная как процент соединения, остающегося неметаболизированным через 30 мин после введения (52 %, молекулы сравнения – 14...51 %, **табл. 8**).

### Фармакопroteомное моделирование 7-ГМР / 7-GMR-related pharmacoproteomic modeling

Информационная технология хемореактомного моделирования исследуемых молекул позволяет вычислять вероятности связывания, активации и ингибирования практически всех белков протеома человека (так называемое фармакопroteомное моделирование). Фармакопroteомное моделирование является *in silico* аналогом фармакопroteомных исследований, в ходе которых проводится определение уровней всех белков, экспрессируемых в исследуемых клетках/тканях, а затем производится стимулирование клеток/тканей изучаемым веществом и отмечаются изменения уровней белков в сравнении с исходным состоянием.

**Таблица 8.** Результаты хемореактомного моделирования фармакокинетических и фармакодинамических эффектов 7-гидроксиматаирезинола (7-ГМР) и контрольных молекул.

**Table 8.** Results of chemoreactome modelling of pharmacokinetic and pharmacodynamic effects for 7-hydroxymatairesinol (7-HMR) and control molecules.

Конст. Const.	Ед. U	Активность Activity	7-ГМР 7-HMR	ЭСД ESD	СТС STS	ЭПКГ EPCG	Ош. Err.
T1/2	Ч	T1/2 у собак после пероральной дозы (1 мг/кг)	1,74	0,85	0,85	1,46	0,42
-	%	Метаболическая стабильность в микросомах печени человека как % соединения, оставшегося через 30 мин	52	15	14	51	32
IC50	нмоль/л	Ингибиование калиевого канала ERG человека	558	103	164	191	8354
IC50	нмоль/л	Ингибиование CYP3A4 с использованием изотоксифлуоресцеина в качестве субстрата	2924	1518	1751	1894	2209

**Примечание:** Конст. – международное обозначение соответствующей константы биологической активности (если имеется); Ед. – единицы измерения константы; ЭСД – эстрадиол; СТС – ситостерол; ЭПКГ – эпигаллокатехин галлат; Ош. – ошибка в оценке полученного значения константы.

**Note:** Const. – international designation of relevant constant for biological activity (if any); U – units of constant; ESD – estradiol; STS – sitosterol; EPCG – epigallocatechin gallate; Err. – error in assessing calculated constant value.

Фармакопротеомное моделирование показало, что молекула 7-ГМР может связываться с рецептором лейкотриена b4 (LTB4R, противовоспалительное действие), рецептором простациклина (PTGIR, противовоспалительное и вазодилататорное действие),

ренина (REN, вазодилататорное действие), бета-1-адренергическим рецептором (ADRB1, вазодилататорное действие) и прооксидантным ферментом гемоксигеназа-2 (HMOX2) (**табл. 9**). Возможность ингибирования была подтверждена для бета-1-адренергического

**Таблица 9.** Вероятности активации и ингибирования 7-гидроксиматаирезинола (7-ГМР) и контрольными молекулами различных белков протеома (фармакопротеомный анализ).

**Table 9.** The probabilities of activation and inhibition of different proteome proteins by 7-hydroximatairesinol (7-HMR) and control molecules (pharmacoproteomic analysis).

Ош. Err.	7-ГМР 7-HMR	ЭСД ESD	СТС STS	ЭПКГ EPCG	Ген Gene	Белок Protein
<b>Связывание белков</b> Protein binding						
0,19	0,28	0,58	0,50	0,52	HTR1B	5-гидрокситриптаминовый рецептор-1b
0,03	0,40	0,15	0,25	0,30	LTB4R	Рецептор лейкотриена b4
0,04	0,46	0,00	0,18	0,28	GSK3A	Гликогенсинтетаза киназа-3 альфа
0,33	0,49	0,32	0,29	0,00	PTGIR	Рецептор простациклина
0,03	0,62	0,00	0,33	0,45	REN	Ренин
0,50	0,86	0,00	0,65	0,67	ADRB1	Бета-1 адренергический рецептор
0,13	0,87	0,00	0,83	0,00	CETP	Белок-транспортер холестериновых эфиров
0,07	0,90	0,50	0,61	0,00	HMOX2	Гемоксигеназа-2
<b>Ингибирование белков</b> Protein inhibition						
0,38	0,43	0,00	0,00	0,00	EPHA1	Эфриновый рецептор-1
0,37	0,63	0,27	0,27	0,43	PNCK	Са-кальмодулин протеинкиназа 1b
0,59	0,71	0,41	0,41	0,43	ADRB1	Бета-1 адренергический рецептор
0,44	0,74	0,00	0,57	0,00	MAP3K2	Митоген-активированная протеинкиназа 2
0,08	0,75	0,00	0,00	0,00	LTB4R	Рецептор лейкотриена b4
0,65	0,83	0,00	0,00	0,00	CDK3	Циклинзависимая киназа 3
<b>Активация белков</b> Protein activation						
0,47	0,77	0,00	0,00	0,00	HGF	Фактор роста гепатоцитов
0,15	0,80	0,00	0,00	0,00	ADCY2	Аденилатцилаза-2
0,25	0,88	0,00	0,00	0,00	LIPC	Печеночная триацилглицериновая липаза
0,50	0,05	0,51	0,04	0,06	ESR1	Эстрогеновый рецептор 1
0,41	0,02	0,76	0,01	0,04	ESR2	Эстрогеновый рецептор 2

**Примечание:** Ош. – ошибка в оценке полученного значения константы; ЭСД – эстрадиол; СТС – ситостерол; ЭПКГ – эпигаллокатехин галлат; белки упорядочены в соответствии со значениями вероятности эффекта для 7-гидроксиматаирезинола.

**Note:** Err. – error in assessing calculated constant value; ESD – estradiol; STS – sitosterol; EPCG – epigallocatechin gallate; proteins organized in accordance with probability effect for 7-hydroximatairesinol.

рецептора (с вероятностью 0,71) и рецептора лейкотриена b4 (с вероятностью 0,75). Высокие значения вероятности ингибиования были получены для циклин-зависимой киназы 3 (CDK3, противоопухолевое действие) и митоген-активированной протеинкиназы 2 (MAP3K2, противоопухолевое действие).

Активация молекулой 7-ГМР фактора роста гепатоцитов, аденилатциклазы-2 и печеночной триацилглицериновой липазы соответствует гепатопротекторному эффекту, особенно в случае стеатогепатита. Важно отметить, что фармакопротеомное моделирование показало, что из 4 исследованных молекул только 17-эстрадиол может активировать эстрогеновые рецепторы 1-го и 2-го типов (табл. 9). Все остальные анализированные молекулы, включая 7-ГМР, показали весьма низкие значения вероятности активации эстрогеновых рецепторов.

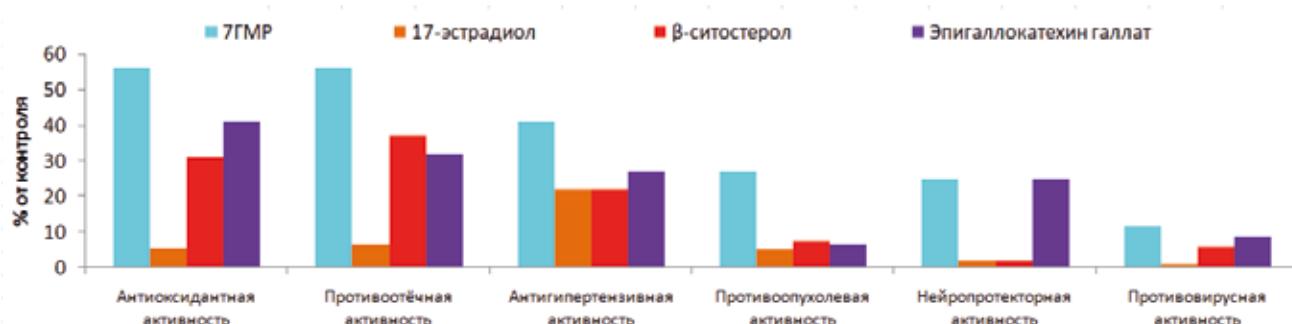
### Заключение / Conclusion

В диете современного человека содержится крайне мало лигнанов. Практически ушли из рациона отвары сосновых и еловых «почек», отвары лиственницы и других хвойных растений, богатые лигнанами. В тоже время лигнаны характеризуются широким спектром фармакологических свойств и высокой безопасностью. Сравнительный хемореактомный анализ 7-ГМР, 17-эстрадиола,  $\beta$ -ситостерола и эпигал-

локатехин-3-галлата указал на противоспалительные, противоопухолевые, гепатопротекторные, вазодилатирующие, гиполипидемические, антитромботические, антиоксидантные, антибактериальные, противо-вирусные, противодиабетические и нейропротекторные эффекты 7-ГМР.

Результаты хемореактомного моделирования позволили предложить молекулярные механизмы осуществления наиболее важных эффектов 7-ГМР: противоспалительных (ингибиование ферментов метаболизма простагландинов – 5-липоксигеназы, рецепторов лейкотриена и простациклина, матриксной металлопротеиназы-2, киназы MAPK p38-альфа) и противоопухолевых эффектов, осуществляемых через ингибиование гемоксигеназы-2, циклин-зависимых киназ CDK3 и CDK4, активности фактора роста эпидермиса и белка mTOR (рис. 3). Заметим, что противоопухолевые эффекты 7-ГМР были подтверждены в модели солидной карциномы Эрлиха на фоне приёма эстрадиола [21].

Кроме того, показана возможность существования у молекулы 7-ГМР гепатопротекторного действия, связанного с активацией фактора роста гепатоцитов, аденилатциклазы-2 и печеночной триацилглицериновой липазы и вазодилататорных эффектов, обусловленных ингибиением ренина и адренергических рецепторов.



**Рисунок 3.** Примеры оценок фармакологических активностей 7-гидроксиматаирезинола (7-ГМР) в сравнении с контрольными молекулами, полученные в результате хемореактомного анализа.

**Примечание:** указаны значения эффекта в процентах от контрольного эксперимента. Примеры фармакологических активностей: антиоксидантная активность (% защиты от дегидрации тимидина в геномной ДНК, индуцированной гамма-излучением *in vitro*), противоотёчная активность (% ингибирования отёка при приёме в дозе 30 мг/кг *per os* в каррагинановой модели отёка у крыс), антигипертензивная активность (% снижения давления в модели соль-зависимой гипертонии через 2 ч после приёма в дозе 50 мг/кг), противоопухолевая активность (% снижения числа опухолевых клеток у мышей линии CF1, карцинома Эрлиха), нейропротекторная активность (% выживших клеток линии SH-SY5Y при воздействии  $H_2O_2$ ), противовирусная активность (% ингибирования протеазы 3C риновируса HRV-14 человека).

**Figure 3.** Representative estimates of 7-hydroximatairesinol (7-HMR)-related pharmacological activity compared with control molecules resulting from chemoreactome analysis.

**Note:** magnitude of effects is denoted as percentage relative to control experiment. Examples of pharmacological activity: antioxidant activity (% gamma-radiation-induced *in vitro* thymidine dehydration in genomic DNA); anti-edema activity (% inhibited edema after receiving agent orally at dose of 30 mg/kg in rat carrageenan-induced edema model); anti-hypertension activity (% blood pressure decline in salt-dependent hypertension model 2 hours after receiving agent at dose of 50 mg/kg); anti-tumor activity (% reduced tumor cell burden in CF1 mouse strain, Ehrlich carcinoma); neuroprotective activity (%  $H_2O_2$ -exposed SH-SY5Y cell survival); antiviral activity (% human HRV-14 rhinovirus 3C protease inhibition).

ИНФОРМАЦИЯ О СТАТЬЕ		ARTICLE INFORMATION
Поступила: 18.05.2020. В доработанном виде: 20.07.2020.		Received: 18.05.2020. Revision received: 20.07.2020.
Принята к печати: 22.07.2020. Опубликована онлайн: 22.07.2020.		Accepted: 22.07.2020. Published online: 22.07.2020.
Вклад авторов		Author's contribution
Все авторы сделали эквивалентный вклад в подготовку публикации.		Authors contributed equally to this article.
Все авторы прочитали и утвердили окончательный вариант рукописи.		All authors have read and approved the final version of the manuscript.
Конфликт интересов		Conflict of interests
Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.		The authors declare no conflict of interest.
Финансирование		Funding
Работа проведена при поддержке гранта РФФИ 18-07-00944.		This work was funded by the RFBR grant 18-07-00944.
Происхождение статьи и рецензирование		Provenance and peer review
Журнал не заказывал статью; внешнее рецензирование.		Not commissioned; externally peer reviewed.

## Литература:

- Yang D., Xiao C. X., Su Z. H. et al. (-)-7(S)-hydroxymatairesinol protects against tumor necrosis factor- $\alpha$ -mediated inflammation response in endothelial cells by blocking the MAPK/NF- $\kappa$ B and activating Nrf2/HO-1. *Phytomedicine*. 2017;32:15–23. <https://doi.org/10.1016/j.phymed.2017.04.005>. PMID: 28732803.
- Громова О. А., Торшин И. Ю., Рубашкина А. Н. и др. Систематический анализ фундаментальных и клинических исследований лигнана 7-гидроксиматариезинола. *Эффективная фармакотерапия*. 2019;15(13):34–41. <https://doi.org/10.33978/2307-3586-2019-15-13-34-41>.
- Cosentino M., Marino F., Ferrari M. et al. Estrogenic activity of 7-hydroxymatairesinol potassium acetate (HMR/lignan) from Norway spruce (*Picea abies*) knots and of its active metabolite enterolactone in MCF-7 cells. *Pharmacol Res*. 2007;56(2):140–7. <https://doi.org/10.1016/j.phrs.2007.05.001>. PMID: 17572100.
- Torshin I. Yu. Bioinformatics in the post-genomic era: physiology and medicine. NY, USA: Nova Biomedical Books, 2007. 302 p. ISBN: 1-60021-752-4.
- Torshin I. Yu. Bioinformatics in the post-genomic era: sensing the change from molecular genetics to personalized medicine. NY, USA: Nova Biomedical Books, 2009. 366 p. ISBN: 978-1-60692-217.
- Журавлёв Ю. И., Рудаков К. В., Торшин И. Ю. Алгебраические критерии локальной разрешимости и регулярности как инструмент исследования морфологии аминокислотных последовательностей. *Труды МФТИ*. 2011;3(4):45–54.
- Torshin I. Yu., Rudakov K. V. 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 Recognition and Image Analysis (Advances in Mathematical Theory and Applications)*. 2014;24(1):11–23. <https://doi.org/10.1134/S1054661814010209>.
- Torshin I. Yu. On solvability, regularity, and locality of the problem of genome annotation. *Pattern Recognition and Image Analysis (Advances in Mathematical Theory and Applications)*. 2010;20(3):386–95. <https://doi.org/10.1134/S1054661810030156>.
- Торшин И. Ю., Громова О. А. Экспертный анализ данных в молекулярной фармакологии. М.: Изд-во. МЦНМО, 2012. 768 с.
- Torshin I. Yu., Rudakov K. V. On the procedures of generation of numerical features over partitions of sets of objects in the problem of predicting numerical target variables. *Pattern Recognition and Image Analysis*. 2019;29(4):654–67. <https://doi.org/10.1134/S1054661819040175>.
- Wishart D. S., Tzur D., Knox C. et al. HMDB: the human metabolome database. *Nucleic Acids Res*. 2007;35(Database issue):D521–6. <https://doi.org/10.1093/nar/gkl923>.
- Zhang D., Anantharam V., Kanthasamy A., Kanthasamy A. G. Neuroprotective effect of protein kinase C delta inhibitor rottlerin in cell culture and animal models of Parkinson's disease. *J Pharmacol Exp Ther*. 2007;322(3):913–22. <https://doi.org/10.1124/jpet.107.124669>. PMID: 17565007.
- Goldstein D. M., Gabriel T. Pathway to the clinic: inhibition of P38 MAP kinase. A review of ten chemotypes selected for development. *Curr Top Med Chem*. 2005;5(10):1017–29. <https://doi.org/10.2174/1568026054985939>. PMID: 16178744.
- Samson K. LEE011 CDK inhibitor showing early promise in drug-resistant cancers. *Oncology Times*. 2014;36(3):39–40. <https://doi.org/10.1097/01.COT.0000444043.33304.c1>.
- Walker F., Abramowitz L., Benabderrahmane D. et al. Growth factor receptor expression in squamous lesions: modifications associated with oncogenic human papillomavirus and human immunodeficiency virus. *Hum Pathol*. 2009;40(11):1517–27. <https://doi.org/10.1016/j.humpath.2009.05.010>. PMID: 19716155.
- Liang W., Wu X., Fang W. et al. Network meta-analysis of erlotinib, gefitinib, afatinib and icotinib in patients with advanced non-small-cell lung cancer harboring EGFR mutations. *PLoS One*. 2014;9(2):e85245. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0085245>. PMID: 24533047.
- Xu K., Liu P., Wei W. mTOR signaling in tumorigenesis. *Biochim Biophys Acta*. 2014;1846(2):638–54. <https://doi.org/10.1016/j.bbcan.2014.10.007>. PMID: 25450580.
- Lamming D. W., Ye L., Sabatini D. M., Baur J. A. Rapalogs and mTOR inhibitors as anti-aging therapeutics. *J Clin Invest*. 2013;123(3):980–9. <https://doi.org/10.1172/JCI64099>. PMID: 23454761.
- Desrosiers M. R., Weathers P. J. Effect of leaf digestion and artemisinin solubility for use in oral consumption of dried *Artemisia annua* leaves to treat malaria. *J Ethnopharmacol*. 2016;190:313–8. <https://doi.org/10.1016/j.jep.2016.06.041>. PMID: 27340104.
- Saarinen N. M., Wärri A., Mäkelä S. I. et al. Hydroxymatairesinol, a novel enterolactone precursor with antitumor properties from coniferous tree (*Picea abies*). *Nutr Cancer*. 2000;36(2):207–16. [https://doi.org/10.1207/S15327914NC3602\\_10](https://doi.org/10.1207/S15327914NC3602_10). PMID: 10890032.
- Громова О. А., Рубашкина А. Н., Филимонова М. В. и др. Адьювантная терапия лигнаном 7-гидроксиматариезинолом как метод повышения онкологической безопасности приема эстрогенов. *Эффективная фармакотерапия*. 2018;(13):14–9.

## References:

- Yang D., Xiao C. X., Su Z. H. et al. (-)-7(S)-hydroxymatairesinol protects against tumor necrosis factor- $\alpha$ -mediated inflammation response in endothelial cells by blocking the MAPK/NF- $\kappa$ B and activating Nrf2/HO-1. *Phytomedicine*. 2017;32:15–23. <https://doi.org/10.1016/j.phymed.2017.04.005>. PMID: 28732803.
- Gromova O. A., Torshin I. Yu., Rubashkina A. N. et al. Systematic analysis of fundamental and clinical studies of lignan 7-hydroxymatairesinol. [Sistematischeskij analiz fundamental'nyh i klinicheskikh issledovanij lignana 7-gidroksimatairezinola]. *Effektivnaya farmakoterapiya*. 2019;15(13):34–41. (In Russ.). <https://doi.org/10.33978/2307-3586-2019-15-13-34-41>.
- Cosentino M., Marino F., Ferrari M. et al. Estrogenic activity of 7-hydroxymatairesinol potassium acetate (HMR/lignan) from Norway spruce (*Picea abies*) knots and of its active metabolite enterolactone in MCF-7 cells. *Pharmacol Res.* 2007;56(2):140–7. <https://doi.org/10.1016/j.phrs.2007.05.001>. PMID: 17572100.
- Torshin I. Yu. Bioinformatics in the post-genomic era: physiology and medicine. NY, USA: Nova Biomedical Books, 2007. 302 p. ISBN: 1-60021-752-4.
- Torshin I. Yu. Bioinformatics in the post-genomic era: sensing the change from molecular genetics to personalized medicine. NY, USA: Nova Biomedical Books, 2009. 366 p. ISBN: 978-1-60692-217.
- Zhuravlev Yu.I., Rudakov K. V., Torshin I. Yu. Algebraic criteria for local solvability and regularity as a tool for studying the morphology of amino acid sequences. [Algebraicheskie kriterii lokal'noj razreshimosti i reguljarnosti kak instrument issledovaniya morfologii aminokislotnyh posledovatel'nostej]. *Trudy MFTI*. 2011;3(4):45–54. (In Russ.).
- Torshin I. Yu., Rudakov K. V. 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 Recognition and Image Analysis (Advances in Mathematical Theory and Applications)*. 2014;24(1):11–23. <https://doi.org/10.1134/S1054661814010209>.
- Torshin I. Yu. On solvability, regularity, and locality of the problem of genome annotation. *Pattern Recognition and Image Analysis (Advances in Mathematical Theory and Applications)*. 2010;20(3):386–95. <https://doi.org/10.1134/S1054661810030156>.
- Torshin I. Yu., Gromova O. A. Expert data analysis in molecular pharmacology. [Ekspertnyj analiz dannyh v molekuljarnoj farmakologiji]. Moskva: Izd-vo. MCNMO, 2012. 768 s. (In Russ.).
- Torshin I. Yu., Rudakov K. V. On the procedures of generation of numerical features over partitions of sets of objects in the problem of predicting numerical target variables. *Pattern Recognition and Image Analysis*. 2019;29(4):654–67. <https://doi.org/10.1134/S1054661819040175>.
- Wishart D. S., Tzur D., Knox C. et al. HMDB: the human metabolome database. *Nucleic Acids Res.* 2007;35(Database issue):D521–6. <https://doi.org/10.1093/nar/gkl923>.
- Zhang D., Anantharam V., Kanthasamy A., Kanthasamy A. G. Neuroprotective effect of protein kinase C delta inhibitor rottlerin in cell culture and animal models of Parkinson's disease. *J Pharmacol Exp Ther.* 2007;322(3):913–22. <https://doi.org/10.1124/jpet.107.124669>. PMID: 17565007.
- Goldstein D. M., Gabriel T. Pathway to the clinic: inhibition of P38 MAP kinase. A review of ten chemotypes selected for development. *Curr Top Med Chem.* 2005;5(10):1017–29. <https://doi.org/10.2174/1568026054985939>. PMID: 16178744.
- Samson K. LEE011 CDK inhibitor showing early promise in drug-resistant cancers. *Oncology Times*. 2014;36(3):39–40. <https://doi.org/10.1097/01.COT.0000444043.33304.c1>.
- Walker F., Abramowitz L., Benabderrahmane D. et al. Growth factor receptor expression in squamous lesions: modifications associated with oncogenic human papillomavirus and human immunodeficiency virus. *Hum Pathol.* 2009;40(11):1517–27. <https://doi.org/10.1016/j.humpath.2009.05.010>. PMID: 19716155.
- Liang W., Wu X., Fang W. et al. Network meta-analysis of erlotinib, gefitinib, afatinib and icotinib in patients with advanced non-small-cell lung cancer harboring EGFR mutations. *PLoS One*. 2014;9(2):e85245. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0085245>. PMID: 24533047.
- Xu K., Liu P., Wei W. mTOR signaling in tumorigenesis. *Biochim Biophys Acta*. 2014;1846(2):638–54. <https://doi.org/10.1016/j.bbcan.2014.10.007>. PMID: 25450580.
- Lamming D. W., Ye L., Sabatini D. M., Baur J. A. Rapalogs and mTOR inhibitors as anti-aging therapeutics. *J Clin Invest.* 2013;123(3):980–9. <https://doi.org/10.1172/JCI64099>. PMID: 23454761.
- Desrosiers M. R., Weathers P. J. Effect of leaf digestion and artemisinin solubility for use in oral consumption of dried *Artemisia annua* leaves to treat malaria. *J Ethnopharmacol.* 2016;190:313–8. <https://doi.org/10.1016/j.jep.2016.06.041>. PMID: 27340104.
- Saarinen N. M., Wärri A., Mäkelä S. I. et al. Hydroxymatairesinol, a novel enterolactone precursor with antitumor properties from coniferous tree (*Picea abies*). *Nutr Cancer*. 2000;36(2):207–16. [https://doi.org/10.1207/S15327914NC3602\\_10](https://doi.org/10.1207/S15327914NC3602_10). PMID: 10890032.
- Gromova O. A., Rubashkina A. N., Filimonova M. V. et al. Adjuvant therapy with lignan 7-hydroxymatairesinol as a method of increasing the oncological safety of estrogen administration. [Ad'yuwantnaya terapija lignanom 7-gidroksimatairezinolom kak metod povysheniya onkologicheskoy bezopasnosti priema estrogenov]. *Effektivnaya farmakoterapiya*. 2018;(13):14–9. (In Russ.).

### Сведения об авторах:

**Торшин Иван Юрьевич** – к.ф.-м.н., к.х.н., старший научный сотрудник Института фармакоинформатики ФГБУ «Федеральный исследовательский центр «Информатика и управление» Российской академии наук», Москва, Россия; старший научный сотрудник Центра хранения и анализа больших данных ФГБОУ ВО «Московский государственный университет имени М. В. Ломоносова», Москва, Россия. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2659-7998>. Scopus Author ID: 7003300274. Researcher ID: C-7683-2018. Author ID: 54104. WOS ID: C-7683-2018.

**Рубашкина Анна Николаевна** – аспирант кафедры онкологии, акушерства и гинекологии, ФГБОУ ВО «Ивановская государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Иваново, Россия.

**Лапочкина Нина Павловна** – д.м.н., доцент кафедры онкологии, акушерства и гинекологии ФГБОУ ВО «Ивановская государственная медицинская академия Министерства здравоохранения Российской Федерации», Иваново, Россия. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6722-2810>.

**Громова Ольга Алексеевна** – д.м.н., профессор, ведущий научный сотрудник, научный руководитель Института фармакоинформатики ФГБУ «Федеральный исследовательский центр «Информатика и управление» Российской академии наук», Москва, Россия; ведущий научный сотрудник Центра хранения и анализа больших данных ФГБОУ ВО «Московский государственный университет имени М. В. Ломоносова», Москва, Россия. E-mail: unesco.gromova@gmail.com. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7663-710X>. Scopus Author ID: 7003589812. Researcher ID: J-4946-2017. Author ID: 94901. WOS ID: J-4946-2017.

### About the authors:

**Ivan Yu. Torshin** – PhD (Chemistry), PhD in Applied Mathematics, Senior Researcher, Institute of Pharmacoinformatics, Federal Research Center «Informatics and Management», Russian Academy of Sciences, Moscow, Russia; Senior Researcher, Big Data Storage and Analysis Center, Lomonosov Moscow State University, Moscow, Russia. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2659-7998>. Scopus Author ID: 7003300274. Researcher ID: C-7683-2018. Author ID: 54104. WOS ID: C-7683-2018.

**Anna N. Rubashkina** – MD, Postgraduate Student, Department of Oncology, Obstetrics and Gynecology, Ivanovo State Medical Academy, Ivanovo, Russia.

**Nina P. Lapochkina** – MD, Dr Sci Med, Associate Professor, Department of Oncology, Obstetrics and Gynecology, Ivanovo State Medical Academy, Ivanovo, Russia. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6722-2810>.

**Olga A. Gromova** – MD, Dr Sci Med, Professor, Leading Researcher, Scientific Director, Institute of Pharmacoinformatics, Federal Research Center «Informatics and Management», Russian Academy of Sciences, Moscow, Russia; Leading Researcher, Big Data Storage and Analysis Center, Lomonosov Moscow State University, Moscow, Russia. E-mail: unesco.gromova@gmail.com. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7663-710X>. Scopus Author ID: 7003589812. Researcher ID: J-4946-2017. Author ID: 94901. WOS ID: J-4946-2017.