

DOI: <https://doi.org/10.23670/IRJ.2023.137.137>

**ВИРТУАЛЬНЫЙ БИОСКРИНИНГ ЧАСТИЧНО ГИДРИРОВАННЫХ ПИРИДИНОВ КАК  
ПОТЕНЦИАЛЬНЫХ ПРОТИВОДИАБЕТИЧЕСКИХ СРЕДСТВ**

Научная статья

**Тильченко Д.А.<sup>1,\*</sup>, Бибик Е.Ю.<sup>2</sup>, Кривоколыско С.Г.<sup>3</sup>**

<sup>1</sup>ORCID : 0000-0001-7849-3093;

<sup>2</sup>ORCID : 0000-0001-7470-608X;

<sup>3</sup>ORCID : 0000-0001-9879-9217;

<sup>1,2,3</sup> Луганский государственный медицинский университет имени Святителя Луки, Луганск, Российская Федерация

\* Корреспондирующий автор (tilchenkod[at]gmail.com)

**Аннотация**

Цель: проведение скрининга *in silico* новых частично гидрированных пиридинов, производных цианотиоацетамида, обладающих потенциальной противодиабетической и органопротекторной активностью.

Материалы и методы. Использование комплекса программ Swiss Target Prediction, разработанных учеными из Swiss Institute of Bioinformatics, on-line ресурсов: Online SMILES Translator and Structure File Generator от U.S. National Cancer Institute, OPSIN: Open Parser for Systematic IUPAC nomenclature от University of Cambridge, Centrefor Molecular Informatics для вновь синтезированных 170 производных цианотиоацетамида, полученных в лаборатории НИЛ «Химэкс» ЛГУ им. Владимира Даля.

Результаты. Наиболее перспективными на роль потенциальных лекарственных средств для лечения сахарного диабета оказались два образца 1,4-дигидропиридина с лабораторными шифрами CV-150 и CV-140 и два образца 1,2,3,4-тетрагидропиридина с лабораторными шифрами CV-083 и jen09-039 производные цианотиоацетамида.

Заключение. Согласно результатам виртуального скрининга у всех вышеперечисленных соединений (CV-150, CV-140, CV-083 и jen09-039) присуща гипогликемическая активность путем воздействия на биологические мишени, способные снизить инсулинорезистентность, повысить синтез инсулина и инкретиннов, а также активировать синтез гликогена печенью. Кроме того, скрининг показал у всех соединений имеется одно или несколько возможных дополнительных фармакологических свойств, способных оказывать благоприятное воздействие на патогенез сахарного диабета. Среди этих свойств можно выделить нейро- и органопротекторную активность, противовоспалительное действие, а также адаптогенный и антидепрессантный эффекты.

**Ключевые слова:** виртуальный биоскрининг, производные пиридина, сахарный диабет.

**VIRTUAL BIOSCREENING OF PARTIALLY HYDROGENATED PYRIDINES AS POTENTIAL ANTI-DIABETIC  
REMEDIES**

Research article

**Tilchenko D.A.<sup>1,\*</sup>, Bibik Y.Y.<sup>2</sup>, Krivokolisko S.G.<sup>3</sup>**

<sup>1</sup>ORCID : 0000-0001-7849-3093;

<sup>2</sup>ORCID : 0000-0001-7470-608X;

<sup>3</sup>ORCID : 0000-0001-9879-9217;

<sup>1,2,3</sup> Saint Luka Lugansk State Medical University, Luhansk, Russian Federation

\* Corresponding author (tilchenkod[at]gmail.com)

**Abstract**

Objective: *in silico* screening of novel partially hydrogenated pyridines, cyanothioacetamide derivatives with potential antidiabetic and organoprotective activity.

Materials and Methods. The use of Swiss Target Prediction software developed by scientists from Swiss Institute of Bioinformatics, on-line resources: Online SMILES Translator and Structure File Generator from U.S. National Cancer Institute, OPSIN: Open Parser for Systematic IUPAC nomenclature from University of Cambridge, Centrefor Molecular Informatics for newly synthesized 170 cyanothioacetamide derivatives obtained in the laboratory of Research Laboratory "Chemex" of LSU named after Vladimir Dahl.

Results. Two samples of 1,4-dihydrothiopyridine with laboratory codes CV-150 and CV-140 and two samples of 1,2,3,4-tetrahydrothiopyridine with laboratory codes CV-083 and jen09-039 cyanothioacetamide derivatives were found to be the most promising as potential drugs for the treatment of diabetes mellitus.

Conclusion. According to the results of virtual screening, all the mentioned compounds (CV-150, CV-140, CV-083 and jen09-039) have inherent hypoglycaemic activity by acting on biological targets that can reduce insulin resistance, increase insulin and incretin synthesis, and activate glycogen synthesis by the liver. In addition, screening showed all compounds have one or more possible additional pharmacological properties capable of exerting favourable effects on the pathogenesis of diabetes mellitus. These properties include neuro- and organoprotective activity, anti-inflammatory effects, and adaptogenic and antidepressant effects.

**Keywords:** virtual bioscreening, pyridine derivatives, diabetes mellitus.

## **Введение**

Проблематика сахарного диабета на сегодняшний день не лишена актуальности, несмотря на череду несомненных успехов в его диагностике и лечении. Стремительно меняющиеся образ жизни и экологическая обстановка вносят отрицательные коррективы в позитивное решение данной проблемы. Многоликость этого заболевания, характеризующегося различной этиологией и клиническими проявлениями, также является объективной сложностью на пути создания высокоэффективных лекарственных средств (ЛС). Кроме того, наряду с ростом числа заболевших, снижается и средний возраст людей с этим диагнозом. Какова бы не была причина возникновения сахарного диабета (СД), метаболические нарушения не дают возможность пациентам жить полноценной жизнью, а его осложнения существенно снижают продолжительность жизни.

В настоящее время сахарный диабет относится к категории ХНИЗ (хронических неинфекционных заболеваний), и носит характер неинфекционной эпидемии XXI века [1]. Причем фактическая распространенность СД второго типа в 2-3 раза превышает регистрируемую по обращаемости [2].

При этом проявления сахарного диабета всегда носят комбинированный характер как в отношении этиологии, так и патогенеза заболевания. И хотя происхождение и последующее развитие этого заболевания зависит от многих взаимодополняемых друг друга факторов, можно выделить основные два всегда встречающихся вместе. Речь идет об инсулинорезистентности (ИР) и нарушении секреции инсулина. В связи с этим гипогликемическая терапия должна быть направлена как на снижение ИР, так и на восстановление функции бета-клеток [3], [4].

Однако это только часть рациональной фармакотерапии. Параллельно рационально устранять последствия гипергликемии, гиперинсулинемии, гипертриглицеридемии, гиперхолестеринемии, повышенного артериального давления и других осложнений, которые присущи сахарному диабету. Осложнения СД проявляются в полиорганной недостаточности, суть которой заключается в нарушении микроциркуляции в тканях, вызванных микро- и макроангиопатиями, а также центральной и периферической невропатиями.

## **Методы и принципы исследования**

Целью исследования являлось проведение скрининга *in silico* новых частично гидрированных пиридинов, производных цианотиоацетамида, с потенциальной гипогликемической и органопротекторной активностью.

С целью прогнозирования возможных биологических мишеней для исследуемых веществ виртуальному биоскринингу с использованием комплекса программ Swiss Target Prediction, разработанных учеными из Swiss Institute of Bioinformatics, on-line сервисов: Online SMILES Translator and Structure File Generator от U.S. National Cancer Institute, OPSIN: Open Parser for Systematic IUPAC nomenclature от University of Cambridge, Centre for Molecular Informatics подверглись 170 новых производных ди- и тетрагидропиридинов, синтезированных на базе НИЛ «ХимЭкс» ЛГУ им. Владимира Даля.

## **Основные результаты**

Полученные в процессе многокомпонентного синтеза в НИЛ «ХимЭкс» ЛГУ им. Владимира Даля отдельные образцы 1,4-дигидропиридинов с лабораторными шифрами CV-150 и CV-140 и два образца 1,2,3,4-тетрагидропиридинов с лабораторными шифрами CV-083 и jep09-039 производные цианотиоацетамида, являются потенциальными лекарственными средствами, соответствующих вышеперечисленным ожиданиям. Их биомишени связаны с патогенетическими звеньями сахарного диабета и его осложнений. На рисунках 1-4 приведены результаты виртуального биоскрининга изучаемых соединений.

19.03.2023, 18:12

SwissTargetPrediction

In order to avoid security-related warning messages when switching to secured connection, you may want either to:

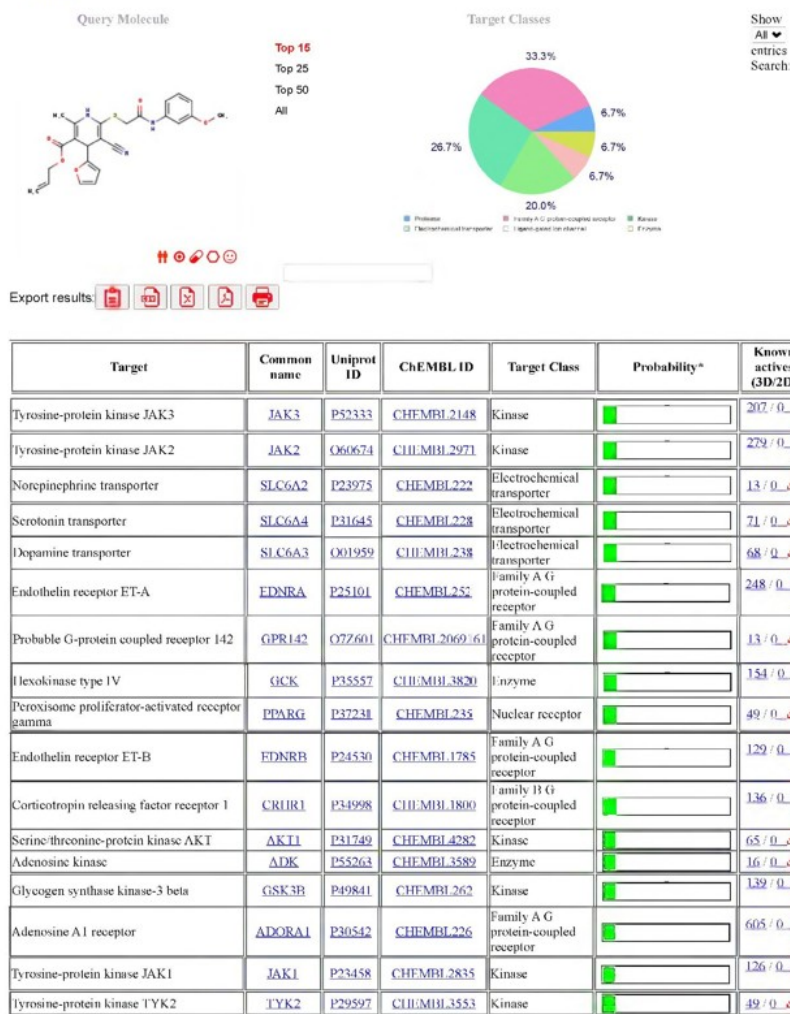
- confirm the exception on the next page, or
- import our [CAKey](#) in your web browser

Click [here](#) to proceed.

[SwissDrugDesign](#)  
[SwissDock](#)  
[SwissParam](#)  
[SwissSidechain](#)  
[SwissBioSostere](#)  
[SwissTargetPrediction](#)  
[SwissADME](#)  
[SwissSimilarity](#)  
[About us](#)  
[Swiss Institute of Bioinformatics](#)

## SwissTargetPrediction

- [Disclaimer](#)
- [Contact](#)
- [Download](#)
- [Help](#)
- [FAQ](#)
- [Home](#)



\*Probability for the query molecule - assumed as bioactive - to have this protein as target.  
 Swiss Institute of Bioinformatics - © 2023

swisstargetprediction.ch/result.php?job=8755409&organism=Homo\_sapiens

Рисунок 1 - Результаты биоскрининга для соединения CV-150  
 DOI: <https://doi.org/10.23670/IRJ.2023.137.137.1>

19.03.2023, 18:59

SwissTargetPrediction

In order to avoid security-related warning messages when switching to secured connection, you may want either to:

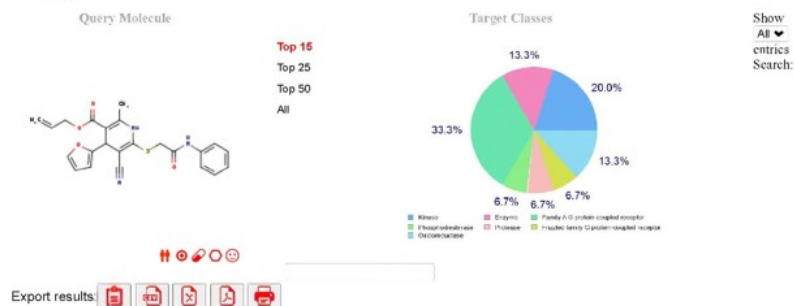
- confirm the exception on the next page, or
- import our CA key in your web browser

Click here to proceed.

[SwissDrugDesign](#)  
[SwissDock](#)  
[SwissParam](#)  
[SwissSidechain](#)  
[SwissBiocatentry](#)  
[SwissTargetPrediction](#)  
[SwissADME](#)  
[SwissSimilarity](#)  
[About us](#)  
[Swiss Institute of Bioinformatics](#)

## SwissTargetPrediction

- [Disclaimer](#)
- [Contact](#)
- [Download](#)
- [Help](#)
- [FAQ](#)
- [Home](#)



Target	Common name	Uniprot ID	ChEMBL ID	Target Class	Probability*	Known actives (3D/2D)
Orexin receptor 2	HCRTR2	O43614	CHEMBL4792	Family A G protein-coupled receptor		291 / 0 <a href="#">db</a>
Orexin receptor 1	HCRTR1	O43613	CHEMBL5113	Family A G protein-coupled receptor		243 / 0 <a href="#">db</a>
Dopamine D4 receptor	DRD4	P21917	CHEMBL219	Family A G protein-coupled receptor		150 / 0 <a href="#">db</a>
Probable G-protein coupled receptor 142	GPR142	O77601	CHEMBL2069161	Family A G protein-coupled receptor		12 / 0 <a href="#">db</a>
Tyrosine-protein kinase JAK2	JAK2	O60674	CHEMBL2971	Kinase		264 / 0 <a href="#">db</a>
Cannabinoid receptor 1	CNR1	P21554	CHEMBL218	Family A G protein-coupled receptor		319 / 0 <a href="#">db</a>
Cannabinoid receptor 2	CNR2	P34972	CHEMBL253	Family A G protein-coupled receptor		269 / 0 <a href="#">db</a>
Tyrosine-protein kinase JAK3	JAK3	P52333	CHEMBL2148	Kinase		138 / 0 <a href="#">db</a>
Glycogen synthase kinase-3 beta	GSK3B	P49841	CHEMBL262	Kinase		227 / 0 <a href="#">db</a>
Serotonin 6 (5-HT6) receptor	HTR6	P50406	CHEMBL3371	Family A G protein-coupled receptor		94 / 0 <a href="#">db</a>
Endothelin receptor ET-A (by homology)	EDNRA	P25101	CHEMBL252	Family A G protein-coupled receptor		260 / 0 <a href="#">db</a>
Endothelin receptor ET-B	EDNRB	P24530	CHEMBL1785	Family A G protein-coupled receptor		54 / 0 <a href="#">db</a>
Tyrosine-protein kinase JAK1	JAK1	P23458	CHEMBL2835	Kinase		145 / 0 <a href="#">db</a>
Tyrosine-protein kinase TYK2	TYK2	P29597	CHEMBL3553	Kinase		40 / 0 <a href="#">db</a>
Glucose-dependent insulinotropic receptor	GPR119	O8TDV5	CHEMBL5652	Family A G protein-coupled receptor		20 / 0 <a href="#">db</a>
Dopamine D2 receptor	DRD2	P14416	CHEMBL217	Family A G protein-coupled receptor		131 / 0 <a href="#">db</a>
Dopamine D3 receptor	DRD3	P35462	CHEMBL234	Family A G protein-coupled receptor		88 / 0 <a href="#">db</a>
Serine/threonine-protein kinase AKT (by homology)	AKT1	P31749	CHEMBL4282	Kinase		66 / 0 <a href="#">db</a>
Serotonin transporter	SLC6A4	P31645	CHEMBL228	Electrochemical transporter		54 / 0 <a href="#">db</a>
Dopamine transporter	SLC6A3	O01959	CHEMBL238	Electrochemical transporter		82 / 0 <a href="#">db</a>

\*Probability for the query molecule - assumed as bioactive - to have this protein as target.  
 Swiss Institute of Bioinformatics - © 2023

Рисунок 2 - Результаты биоскрининга для соединения CV-140  
 DOI: <https://doi.org/10.23670/IRJ.2023.137.137.2>

19.03.2023, 19:04

SwissTargetPrediction

In order to avoid security-related warning messages when switching to secured connection, you may want either to:

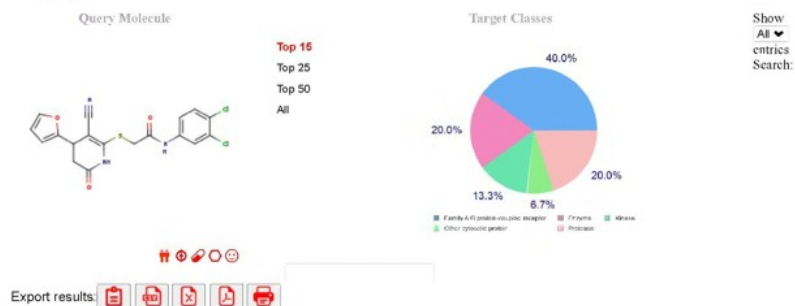
- confirm the exception on the next page, or
- import our CA key in your web browser

Click here to proceed.

[SwissDrugDesign](#)  
[SwissDock](#)  
[SwissParam](#)  
[SwissSidechain](#)  
[SwissBioisostere](#)  
[SwissTargetPrediction](#)  
[SwissADME](#)  
[SwissSimilarity](#)  
[About us](#)  
[Swiss Institute of Bioinformatics](#)

## SwissTargetPrediction

- [Disclaimer](#)
- [Contact](#)
- [Download](#)
- [Help](#)
- [FAQ](#)
- [Home](#)



Target	Common name	Uniprot ID	ChEMBL ID	Target Class	Probability*	Known actives (3D/2D)
Adenosine A1 receptor	<a href="#">ADORA1</a>	<a href="#">P30542</a>	<a href="#">CHEMBL226</a>	Family A G protein-coupled receptor	<div style="width: 100%;"><div style="width: 100%;"></div></div>	<a href="#">895 / 0</a>
Adenosine A2b receptor	<a href="#">ADORA2B</a>	<a href="#">P29275</a>	<a href="#">CHEMBL255</a>	Family A G protein-coupled receptor	<div style="width: 100%;"><div style="width: 100%;"></div></div>	<a href="#">291 / 0</a>
Endothelin receptor 1: T-A ( <i>by homology</i> )	<a href="#">EDNRA</a>	<a href="#">P25101</a>	<a href="#">CHEMBL252</a>	Family A G protein-coupled receptor	<div style="width: 100%;"><div style="width: 100%;"></div></div>	<a href="#">591 / 0</a>
Tyrosine-protein kinase JAK3	<a href="#">JAK3</a>	<a href="#">P52333</a>	<a href="#">CHEMBL2148</a>	Kinase	<div style="width: 100%;"><div style="width: 100%;"></div></div>	<a href="#">336 / 0</a>
Tyrosine-protein kinase JAK1	<a href="#">JAK1</a>	<a href="#">P23458</a>	<a href="#">CHEMBL2835</a>	Kinase	<div style="width: 100%;"><div style="width: 100%;"></div></div>	<a href="#">290 / 0</a>
Corticotropin releasing factor receptor 1 ( <i>by homology</i> )	<a href="#">CRHR1</a>	<a href="#">P34998</a>	<a href="#">CHEMBL1800</a>	Family B G protein-coupled receptor	<div style="width: 100%;"><div style="width: 100%;"></div></div>	<a href="#">443 / 0</a>
Dopamine D4 receptor	<a href="#">DRD4</a>	<a href="#">P21917</a>	<a href="#">CHEMBL219</a>	Family A G protein-coupled receptor	<div style="width: 100%;"><div style="width: 100%;"></div></div>	<a href="#">140 / 0</a>
Tyrosine-protein kinase JAK2	<a href="#">JAK2</a>	<a href="#">Q60674</a>	<a href="#">CHEMBL2971</a>	Kinase	<div style="width: 100%;"><div style="width: 100%;"></div></div>	<a href="#">521 / 0</a>
Serotonin 2a (5-HT2a) receptor ( <i>by homology</i> )	<a href="#">HTR2A</a>	<a href="#">P28223</a>	<a href="#">CHEMBL224</a>	Family A G protein-coupled receptor	<div style="width: 100%;"><div style="width: 100%;"></div></div>	<a href="#">138 / 0</a>
Glycogen synthase kinase-3 beta	<a href="#">GSK3B</a>	<a href="#">P49841</a>	<a href="#">CHEMBL262</a>	Kinase	<div style="width: 100%;"><div style="width: 100%;"></div></div>	<a href="#">332 / 0</a>
Peroxisome proliferator-activated receptor gamma	<a href="#">PPARG</a>	<a href="#">P37231</a>	<a href="#">CHEMBL235</a>	Nuclear receptor	<div style="width: 100%;"><div style="width: 100%;"></div></div>	<a href="#">101 / 0</a>
Hexokinase type IV	<a href="#">GCK</a>	<a href="#">P35557</a>	<a href="#">CHEMBL3820</a>	Enzyme	<div style="width: 100%;"><div style="width: 100%;"></div></div>	<a href="#">249 / 0</a>
Serine/threonine-protein kinase AKT	<a href="#">AKT1</a>	<a href="#">P31749</a>	<a href="#">CHEMBL4282</a>	Kinase	<div style="width: 100%;"><div style="width: 100%;"></div></div>	<a href="#">183 / 0</a>
Glucose-dependent insulinotropic receptor	<a href="#">GIPR119</a>	<a href="#">Q81125</a>	<a href="#">CHEMBL5652</a>	Family A G protein-coupled receptor	<div style="width: 100%;"><div style="width: 100%;"></div></div>	<a href="#">22 / 0</a>
Endothelin receptor 1: T-B	<a href="#">EDNRB</a>	<a href="#">P24530</a>	<a href="#">CHEMBL1785</a>	Family A G protein-coupled receptor	<div style="width: 100%;"><div style="width: 100%;"></div></div>	<a href="#">228 / 0</a>
Cannabinoid receptor 1	<a href="#">CNR1</a>	<a href="#">P21554</a>	<a href="#">CHEMBL218</a>	Family A G protein-coupled receptor	<div style="width: 100%;"><div style="width: 100%;"></div></div>	<a href="#">594 / 0</a>
Peroxisome proliferator-activated receptor alpha	<a href="#">PPARA</a>	<a href="#">Q07869</a>	<a href="#">CHEMBL239</a>	Nuclear receptor	<div style="width: 100%;"><div style="width: 100%;"></div></div>	<a href="#">38 / 0</a>

\*Probability for the query molecule - assumed as bioactive - to have this protein as target.  
 Swiss Institute of Bioinformatics - © 2023

Рисунок 3 - Результаты биоскрининга для соединения CV-083  
 DOI: <https://doi.org/10.23670/IRJ.2023.137.137.3>

19.03.2023, 19:13

SwissTargetPrediction

In order to avoid security-related warning messages when switching to secured connection, you may want either to:

- confirm the exception on the next page, or
- import our [CA key](#) in your web browser

[Click here](#) to proceed.

[SwissDrugDesign](#)  
[SwissDock](#)  
[SwissParam](#)  
[SwissSidechain](#)  
[SwissBioSinger](#)  
[SwissTargetPrediction](#)  
[SwissADMF](#)  
[SwissSimilarity](#)  
[About us](#)  
[Swiss Institute of Bioinformatics](#)

## SwissTargetPrediction

- [Disclaimer](#)
- [Contact](#)
- [Download](#)
- [Help](#)
- [FAQ](#)
- [Home](#)



Target	Common name	Uniprot ID	ChEMBL ID	Target Class	Probability*	Known actives (3D/2D)
Free fatty acid receptor 1	FFAR1	Q14842	CHEMBL4422	Family A G protein-coupled receptor	<div style="width: 100%; height: 10px; background-color: green;"></div>	214 / 0 <a href="#">db</a>
Glycogen synthase kinase-3 beta	GSK3B	P49841	CHEMBL262	Kinase	<div style="width: 100%; height: 10px; background-color: green;"></div>	97 / 0 <a href="#">db</a>
Hexokinase type IV	GCK	P35557	CHEMBL3820	Enzyme	<div style="width: 100%; height: 10px; background-color: green;"></div>	53 / 0 <a href="#">db</a>
Adenosine A1 receptor	ADORA1	P30542	CHEMBL226	Family A G protein-coupled receptor	<div style="width: 100%; height: 10px; background-color: green;"></div>	156 / 0 <a href="#">db</a>
Adenosine A2b receptor	ADORA2B	P29275	CHEMBL255	Family A G protein-coupled receptor	<div style="width: 100%; height: 10px; background-color: green;"></div>	29 / 0 <a href="#">db</a>
Adenosine A3 receptor	ADORA3	P0DMS8	CHEMBL256	Family A G protein-coupled receptor	<div style="width: 100%; height: 10px; background-color: green;"></div>	35 / 0 <a href="#">db</a>
Tyrosine-protein kinase JAK2	JAK2	Q60674	CHEMBL2971	Kinase	<div style="width: 100%; height: 10px; background-color: green;"></div>	21 / 0 <a href="#">db</a>
Peroxisome proliferator-activated receptor gamma	PPARG	P37231	CHEMBL235	Nuclear receptor	<div style="width: 100%; height: 10px; background-color: green;"></div>	641 / 0 <a href="#">db</a>
Endothelin receptor ET-B	EDNRB	P24530	CHEMBL1785	Family A G protein-coupled receptor	<div style="width: 100%; height: 10px; background-color: green;"></div>	79 / 0 <a href="#">db</a>
Endothelin receptor ET-A	EDNRA	P25101	CHEMBL252	Family A G protein-coupled receptor	<div style="width: 100%; height: 10px; background-color: green;"></div>	213 / 0 <a href="#">db</a>

\*Probability for the query molecule - assumed as bioactive - to have this protein as target.  
Swiss Institute of Bioinformatics - © 2023

Рисунок 4 - Результаты биоскрининга для соединения Jen09-039  
DOI: <https://doi.org/10.23670/IRJ.2023.137.137.4>

Перечень потенциальных биологических мишеней, к которым вышеперечисленные соединения проявили высокую степень сродства *in silico*, оказался достаточно разнообразным. Общими для большинства соединений, оказались потенциальные точки приложения, имеющие отношение как к прямой регуляции углеводного обмена, так и косвенное отношение, заключающееся во влиянии на метаболические нарушения вызванные СД в целом. Среди ферментных систем и ключевых энзимных групп воздействие на которые с большой степенью вероятности характерны для данных экспериментальных соединений, производные цианоацетамида, можно перечислить следующие:

- Аденозиновая группа (аденозиновые рецепторы разных типов (ADOR (A1, A2B и A3)) и Аденозиновую киназу (ADK) (CV-150, CV-083, Jen09-039).
- Эндотелиновые рецепторы разных групп (EDNRA и EDNRB) (CV-150, CV-140, CV-083, Jen09-039).
- Фермент киназа-3-гликогенсинтазы (GSK3B) (CV-150, CV-140, CV-083, Jen09-039).
- Серин/треониновая протеинкиназа (AKT1) (CV-150, CV-140, CV-083).
- Гексокиназа 6 типа (GCK) (CV-150, CV-083, Jen09-039).
- Каннабиноидные рецепторы разных типов (CNR1 и CNR2) (CV-083, CV-140).
- Янус-киназы разных типов (JAKs, TYK2) (CV-150, CV-140, CV-083, Jen09-039).
- Родопсиноподобный рецептор GPR119 (CV-140, CV-083).
- Родопсиноподобный рецептор GPR142 (CV-140, CV-150).
- Белки котранспортеры нейротрансмиттеров отвечающих за обратный нейрональный захват серотонина и дофамина (SLC6A4 и SLC6A3) (CV-150, CV-140).
- Рецепторы, активирующие пролиферацию пероксисом типа гамма (PPAR $\gamma$ ) (CV-150, CV-083, Jen09-039).
- Рецепторы кортикотропин-рилизинг-гормона 1 типа (CRHR1) (CV-150, CV-083).
- Дофаминовые рецепторы 4 типа (DRD4) (CV-140, CV-083).



Помимо общих тенденций сродства к определенным биологическим мишеням у отобранных нами соединений есть и уникальные характерные отличия.

Так, для соединения CV-150 характерно вероятное воздействие на белок котранспортер нейротрансмиттера, отвечающих за обратный нейрональный захват норадреналина (SLC6A2).

Для соединения CV-140 прогнозируется воздействие на орексиновые рецепторы (HCRTR1 и HCRTR2), рецепторы к дофамину 2 и 3 типов (DRD2 и DRD3) и рецептор серотонина 6 типа (HTR6).

Для соединения CV-083 присуще возможное взаимодействие с серотониновыми рецепторами 2A типа (HTR2A и рецепторов, активирующих пролиферацию пероксисом типа альфа (PPAR $\alpha$ )).

Для соединения Jen09-039 характерно вероятное воздействие на родопсиноподобный рецептор GPR40 (FFAR1). Вероятные направления фармакологического воздействия и соответствующие потенциальные биомишени по результатам проведенного нами виртуального биоскрининга приведены в таблице 1. Эти производные ди- и тетрагидропиридинов *in silico* показали высокое сродство к нижеперечисленным биомишеням.

Таблица 1 - Вероятные направления фармакотерапии согласно данным виртуального биоскрининга

DOI: <https://doi.org/10.23670/IRJ.2023.137.137.5>

Направление фармакотерапии	Потенциальные биомишени (рецепторы, ферментные системы)	Лабораторный шифр потенциальных лигандов
1. Снижение ИР	CNR1, AKT1, GSK, PPAR $\gamma$ ,	CV-150, CV-140, CV-083, Jen 09-039
2. Регуляция синтеза инсулина и инкретина	GPR119, GPR142	CV-140, CV-083 Jen 09-039
3. Повышение синтеза гликогена в печени	GSK3B	CV-150, CV-140, CV-083, Jen 09-039
4. Снижение воспалительной реакции, вызванной ИР	JAKs, TYK2	CV-150, CV-140, CV-083, Jen 09-039
5. Регуляция режима сна/бодрствования и пищевого поведения	HCRTR1, HCRTR2	CV-140
6. Нормализация липидного обмена (снижение липотоксичности)	PPAR $\alpha$ , GPR40 (FFAR1)	CV-083, Jen 09-039
7. Снижение поздних осложнений СД	-	-
7.1. Улучшение микроциркуляции	EDNRA, EDNRB, ADOR (A1, A2B и A3, ADK	CV-150, CV-140, CV-083, Jen 09-039
7.2. Регуляция обратного нейронального захвата нейротрансмиттеров.	SLC6A4, SLC6A3, SLC6A2	CV-150, CV-140

7.3. Воздействия на рецепторы нейромедиаторов.	DRD2, DRD3, DRD4	CV-083, CV-140
	HTR6	CV-140

Гипогликемическая активность. Возможна через угнетение киназы-3 гликогенсинтазы (GSK3B) приводящее к повышению синтеза гликогена [5] и усиление пролиферации  $\beta$ -клеток поджелудочной железы [6]. Как следствие, снижается образование глюкозы печенью и восстановление функции поджелудочной железы. Посредством активации рецептора GPR119 в кишечнике стимулируется высвобождения GLP-1, а в поджелудочной железе инсулина [7], [8]. Ключевые анаболические эффекты инсулина реализуются посредством биохимических реакций и ряда вторичных мессенджеров среди которых является ключевым фермент Серин/треониновая протеинкиназа (AKT1), отвечающая за синтез белка, липидов, гликогена, а также нормальную работу транспортера глюкозы GLUT-4 [9]. Стимуляция Гексокиназы 6 типа (GSK) способствует накоплению глюкозы в периферических тканях и синтеза в них гликогена (в частности, в скелетной мускулатуре) [10]. Агонистическое влияние на рецепторы, активирующие пролиферацию пероксисом типа гамма (PPAR $\gamma$ ) снижают ИР мышечной и жировой ткани. А частично агонистическое действие на PPAR $\gamma$ , на примере производных  $\alpha$ -цианоацетамидов предполагает более мощное сенсibiliзирующее действие к инсулину с меньшим количеством нежелательных эффектов [11].

Метаболическая и органопротекторная активность. Восстановить нарушенную патогенезом СД микроциркуляцию можно за счет антагонистического действия на эндотелиновые рецепторы типа А (EDNRA) и агонистического воздействия на рецепторы типа В (EDNRB) [12].

Тирозин-протеинкиназы, относящиеся к семейству так называемых янус-киназ (JAK1 JAK2 JAK3 и TYK2), являются цитозольными тирозинкиназами, связанными с рецепторами цитокинов. В настоящее время все больше приобретает актуальность создание и испытания ЛС, способных селективно в той или иной мере воздействовать на передачу цитокиновых сигналов, при заболеваниях сопровождающимися так называемым «цитокиновым штормом». Ингибируя внутриклеточный сигнальный путь цитокинов, включая ИЛ-2, ИЛ-6, ИЛ-10, ФНО- $\alpha$  интерферон- $\gamma$  и и другие цитокины, можно добиться стойкого противовоспалительного эффекта, который имеет место всегда быть в условиях ИР [13].

Нейропротекторное действие. Воздействие на нейромедиаторные процессы в ЦНС может оказать регулирующее действие не только на углеводный обмен, но метаболически позитивное влияние в целом. Компульсивное переедание и морбидное ожирение напрямую зависит от состояния дофаминовой системы мозга. Причем причиной может быть, как снижение уровня самого медиатора дофамина, так и снижение количества D2 – рецепторов в полосатом теле [14]. Рецепторы DRD3 учувствуют в процессах развития пищевой зависимости [15]. Влияние на орексиновые рецепторы (HCRTR1 и HCRTR2) в области латерального гипоталамуса, известного центра насыщения головного мозга, приводит к регулировке цикла сон – бодрствование [16].

### Заключение

С учетом возможных вышеперечисленных механизмов влияния на биологические системы, следует ожидать с высокой степенью вероятности ряд положительных эффектов *in vivo*. Так все исследованные соединения (CV-150, CV-140, CV-083 и jen09-039) обладают потенциальной возможностью снижать ИР, оказывать регулирующее действие на синтез инсулина и инкретина (CV-140, CV-083, jen09-039). Усилить синтез гликогена печенью (CV-150, CV-140, CV-083, jen09-039). Оказывать дополнительное противовоспалительное действие (CV-150, CV-140, CV-083, jen09-039), а также оказывать адаптогенное (CV-140) и антидепрессантное (CV-150, CV-140, CV-083) действие. Также, ожидаемо регулирующее влияние на метаболические процессы, проявляющееся в виде так называемого органопротекторного эффекта, за счет нормализации периферического кровообращения (CV-150, CV-140, CV-083, jen09-039). Кроме этого, возможен нейропротекторный эффект, посредством нормализации деятельности нервной системы через регуляцию нейротрансмиттерных взаимодействий (CV-150, CV-140, CV-083), а также прямого регулирующего влияния на ритмы сна и бодрствования (CV-140).

### Конфликт интересов

Не указан.

### Рецензия

Сообщество рецензентов Международного научно-исследовательского журнала  
DOI: <https://doi.org/10.23670/IRJ.2023.137.137.6>

### Conflict of Interest

None declared.

### Review

International Research Journal Reviewers Community  
DOI: <https://doi.org/10.23670/IRJ.2023.137.137.6>

### Список литературы / References

1. Птицына К.Р. Неинфекционная эпидемия XXI века – сахарный диабет / К.Р. Птицына, М.С. Романенко, Н.Р. Сулейманова // XXII Региональная конференция молодых исследователей Волгоградской области; — Волгоград: Волгоградский государственный медицинский университет, 2017. — с. 338-340.
2. Танирбергенова А.А. Распространение сахарного диабета в современном мире / А.А. Танирбергенова, К.А. Тулебаев, Ж.А. Аканов // Вестник КазНМУ. — 2017. — 2. — с. 376-377.
3. Ачех Т.В. Диабетология / Т.В. Ачех — Майкоп: Изд-во МГТУ, 2015. — 92 с.
4. Saisho Y. Importance of Beta Cell Function for the Treatment of Type 2 Diabetes / Y. Saisho // Journal of Clinical Medicine. — 2014. — Vol. 3. — № 3. — p. 923-943. — DOI: 10.3390/jcm3030923.



5. Perez A. Glucocorticoid-induced Hyperglycemia / A. Perez, S. Jansen-Chaparro, I. Jansen-Chaparro // *Journal of Diabetes*. — 2014. — Vol. 6. — № 1. — DOI: 10.1111/1753-0407.12090.
6. Ленская К.В. Инновационные направления поиска лекарственных препаратов для лечения сахарного диабета типа 2 / К.В. Ленская, А.А. Спасов, Н.И. Чепляева // *Вестник ВолгГМУ*. — 2011. — № 4 (40). — с. 10-18.
7. Shen W. Inhibition of DYRK1A and GSK3B Induces Human  $\beta$ -cell Proliferation / W. Shen, B. Taylor, Q. Jin // *Nature Communications*. — 2015. — Vol. 6. — p. 8372. — DOI: 10.1038/ncomms9372.
8. Hansen S. Harald GPR119 as a Fat Sensor / S. Harald Hansen, M. Mette Rosenkilde, J. Jens Holst et al. // *Trends in Pharmacological Sciences*. — 2012. — Vol. 33. — Iss. 7. — p. 374-381. — DOI: 10.1016/j.tips.2012.03.014.
9. Eldor R. In Vivo Actions of Peroxisome Proliferator-activated Receptors: Glycemic Control, Insulin Sensitivity, and Insulin Secretion / R. Eldor, R.A. DeFronzo, M. Abdul-Ghani // *Diabetes Care*. — 2013. — № 36 (Suppl 2). — p. 162-174. — DOI: 10.2337/dcS13-2003.
10. Pulst K. MODY2 Caused by a Novel Mutation of GCK Gene / K. Pulst, T. Arbo, T. Kahre et al. // *Journal of Pediatric Endocrinology and Metabolism*. — 2012. — Vol. 25. — № 7-8. — p. 801-803. — DOI: 10.1515/jpem-2012-0137.
11. Vidovic D. Combined Ligand- and Structure-Based Virtual Screening Protocol Identifies Submicromolar PPAR $\gamma$ Partial Agonists / D. Vidovic, S.A. Busby, P.R. Griffin et al. // *ChemMedChem*. — 2011. — Vol. 6. — № 1. — p. 94-103. — DOI: 10.1002/cmdc.201000428.
12. Могилевский С.Ю. Связь эндотелина-1 с развитием рецидивов при хирургическом лечении диабетической макулопатии у больных сахарным диабетом 2 типа / С.Ю. Могилевский, Ю.О. Панченко, С.В. Зяблицев // *Клінічна ендокринологія та ендокринна хірургія*. — 2019. — № 3 (67). — с. 34-42.
13. Барсуков И.А. Ожирение и инсулинорезистентность: механизмы развития и пути коррекции / И.А. Барсуков, А.А. Демина // *Русский медицинский журнал*. — 2021. — № 2. — с. 26-30.
14. Pytliak M. Serotonin Receptors—From Molecular Biology to Clinical Applications / M. Pytliak, V. Vargová, V. Mechírová et al. // *Physiology Research*. — 2011. — № 1(60). — p. 15-25. — DOI: 10.33549/physiolres.931903.
15. Wise R.A. Role of Brain Dopamine in Food Reward and Reinforcement / R.A. Wise // *Philosophical Transactions of the Royal Society London B. Biological Science*. — 2006. — Vol. 361. — № 1471. — p. 1149-1158. — DOI: 10.1098/rstb.2006.1854.
16. Тиссен И.И. Орексины и подкрепляющие системы мозга / И.И. Тиссен, А.А. Лебедев, Е.Р. Бычков и др. // *Обзоры по клинической фармакологии и лекарственной терапии*. — 2019. — Т. 17 (4). — с. 5-18.

#### Список литературы на английском языке / References in English

1. Ptitsyna K.R. Neinfektsionnaja epidemija XXI veka – saharnyj diabet [Non-infectious Epidemic of the 21st Century – Diabetes Mellitus] / K.R. Ptitsyna, M.S. Romanenko, N.R. Sulejmanova // XXII Regional'naya konferenciya molodyh issledovatelej Volgogradskoj oblasti [XXII Regional Conference of Young Researchers of the Volgograd Region]; — Volgograd: Volgograd State Medical University, 2017. — p. 338-340. [in Russian]
2. Tanirbergenova A.A. Rasprostranenie saharnogo diabeta v sovremennom mire [The Spread of Diabetes Mellitus in the Modern World] / A.A. Tanirbergenova, K.A. Tulebaev, Zh.A. Akanov // *Bulletin of KazNMU*. — 2017. — 2. — p. 376-377. [in Russian]
3. Acheh T.V. Diabetologija [Diabetology] / T.V. Acheh — Maykop: Publishing House of MSTU, 2015. — 92 p. [in Russian]
4. Saisho Y. Importance of Beta Cell Function for the Treatment of Type 2 Diabetes / Y. Saisho // *Journal of Clinical Medicine*. — 2014. — Vol. 3. — № 3. — p. 923-943. — DOI: 10.3390/jcm3030923.
5. Perez A. Glucocorticoid-induced Hyperglycemia / A. Perez, S. Jansen-Chaparro, I. Jansen-Chaparro // *Journal of Diabetes*. — 2014. — Vol. 6. — № 1. — DOI: 10.1111/1753-0407.12090.
6. Lenskaja K.V. Innovatsionnye napravlenija poiska lekarstvennyh preparatov dlja lechenija saharnogo diabeta tipa 2 [Innovative Directions in the Search for Drugs for the Treatment of Type 2 Diabetes Mellitus] / K.V. Lenskaja, A.A. Spasov, N.I. Chepljaeva // *Bulletin of VolgSMU*. — 2011. — № 4 (40). — p. 10-18. [in Russian]
7. Shen W. Inhibition of DYRK1A and GSK3B Induces Human  $\beta$ -cell Proliferation / W. Shen, B. Taylor, Q. Jin // *Nature Communications*. — 2015. — Vol. 6. — p. 8372. — DOI: 10.1038/ncomms9372.
8. Hansen S. Harald GPR119 as a Fat Sensor / S. Harald Hansen, M. Mette Rosenkilde, J. Jens Holst et al. // *Trends in Pharmacological Sciences*. — 2012. — Vol. 33. — Iss. 7. — p. 374-381. — DOI: 10.1016/j.tips.2012.03.014.
9. Eldor R. In Vivo Actions of Peroxisome Proliferator-activated Receptors: Glycemic Control, Insulin Sensitivity, and Insulin Secretion / R. Eldor, R.A. DeFronzo, M. Abdul-Ghani // *Diabetes Care*. — 2013. — № 36 (Suppl 2). — p. 162-174. — DOI: 10.2337/dcS13-2003.
10. Pulst K. MODY2 Caused by a Novel Mutation of GCK Gene / K. Pulst, T. Arbo, T. Kahre et al. // *Journal of Pediatric Endocrinology and Metabolism*. — 2012. — Vol. 25. — № 7-8. — p. 801-803. — DOI: 10.1515/jpem-2012-0137.
11. Vidovic D. Combined Ligand- and Structure-Based Virtual Screening Protocol Identifies Submicromolar PPAR $\gamma$ Partial Agonists / D. Vidovic, S.A. Busby, P.R. Griffin et al. // *ChemMedChem*. — 2011. — Vol. 6. — № 1. — p. 94-103. — DOI: 10.1002/cmdc.201000428.
12. Mogilevskij S.Ju. Svjaz' endotelina-1 s razvitiem retsidivov pri hirurgicheskom lechenii diabeticheskoj makulopatii u bol'nyh saharnym diabetom 2 tipa [Association of Endothelin-1 with the Development of Relapses during Surgical Treatment of Diabetic Maculopathy in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus] / S.Ju. Mogilevskij, Ju.O. Panchenko, S.V. Zjablitsev // *Clinical Endocrinology and Endocrine Surgery*. — 2019. — № 3 (67). — p. 34-42. [in Russian]
13. Barsukov I.A. Ozhirenie i insulinorezistentnost': mehanizmy razvitiya i puti korrektsii [Obesity and Insulin Resistance: Mechanisms of Development and Ways of Correction] / I.A. Barsukov, A.A. Demina // *Russian Medical Journal*. — 2021. — № 2. — p. 26-30. [in Russian]

14. Pytliak M. Serotonin Receptors—From Molecular Biology to Clinical Applications / M. Pytliak, V. Vargová, V. Mechírová et al. // *Physiology Research*. — 2011. — № 1(60). — p. 15-25. — DOI: 10.33549/physiolres.931903.
15. Wise R.A. Role of Brain Dopamine in Food Reward and Reinforcement / R.A. Wise // *Philosophical Transactions of the Royal Society London B. Biological Science*. — 2006. — Vol. 361. — № 1471. — p. 1149-1158. — DOI: 10.1098/rstb.2006.1854.
16. Tissen I.I. Oreksiny i podkrepljajuschie sistemy mozga [Orexins and the Brain's Reward Systems] / I.I. Tissen, A.A. Lebedev, E.R. Bychkov et al. // *Reviews on Clinical Pharmacology and Drug Therapy*. — 2019. — Vol. 17 (4). — p. 5-18. [in Russian]