



Периферические мишени 5-HT_{3A} и DP₂ как основа анальгетического действия нового производного изохинолина G-104

Пузанов-Тюрин Д. А.¹, Фомина Ю. А.¹, Калюта Т. Ю.¹, Смоляк А. А.², Астафьева С. А.²,
Решетова Е. Н.², Стрельников В. Н.², Федонников А. С.¹

¹ ФГБОУ ВО «Саратовский государственный медицинский университет им. В. И. Разумовского», Саратов, Российская Федерация

² Институт технической химии Уральского отделения Российской академии наук — филиал ФГБУН «Пермский федеральный исследовательский центр Уральского отделения Российской академии наук», Пермь, Российская Федерация

Аннотация

Актуальность. Поиск мощного и одновременно безопасного обезболивающего средства, лишённого недостатков опиоидов и нестероидных противовоспалительных препаратов, остаётся одной из нерешённых задач фармакологии. Синтетическое производное изохинолина — 6-(3,3-диметил-3,4-дигидроизохинолин-1-ил)аминогексановая кислота (G-104) продемонстрировало выраженную анальгетическую активность в доклинических моделях, однако его молекулярные мишени и механизм действия до настоящего времени оставались неизвестными.

Цель. Идентификация возможных периферических мишеней 5-HT_{3A} и DP₂ и механизма анальгетического действия нового производного изохинолина с использованием комплексного *in silico* анализа.

Методы. Виртуальный скрининг биомишеней (SwissTargetPrediction, SEA, TargetNet, PPB2), молекулярный докинг (Glide) и молекулярная динамика (GROMACS).

Результаты. В сочетании с ранее полученными экспериментальными данными предложена гипотеза о возможном механизме обезболивающего эффекта G-104. В качестве потенциальных мишеней отобраны серотониновый рецептор 5-HT_{3A} и простагландинорный рецептор DP₂. Молекулярный докинг показал, что G-104 формирует с обоими рецепторами характерные для антагонистов комплексы, а молекулярная динамика для DP₂ подтвердила стабильность позы в рамках расчётной траектории. Такой двойной периферический механизм — одновременное подавление серотониновой модуляции боли и провоспалительного сигналинга простагландина D₂ — может согласовываться с мощным и длительным обезболиванием, наблюдающимся *in vivo*, и предсказывает низкий риск центральных и вегетативных побочных эффектов.

Заключение. Полученные результаты представляют G-104 в качестве потенциально эффективного мультитаргетного анальгетика и открывают путь к дальнейшим доклиническим исследованиям.

Ключевые слова: 6-(3,3-диметил-3,4-дигидроизохинолин-1-ил)аминогексановая кислота; анальгетическая активность; фармакодинамика; молекулярное моделирование; простагландинорный рецептор; серотониновый рецептор

Для цитирования:

Пузанов-Тюрин Д. А., Фомина Ю. А., Калюта Т. Ю., Смоляк А. А., Астафьева С. А., Решетова Е. Н., Стрельников В. Н., Федонников А. С. Периферические мишени 5-HT_{3A} и DP₂ как основа анальгетического действия нового производного изохинолина G-104. *Фармакокинетика и фармакодинамика*. 2026;(3):55–68. <https://doi.org/10.37489/2587-7836-2026-3-55-68>. EDN: NVUXBI

Поступила: 07.07.2026. В доработанном виде: 12.09.2026. Принята к печати: 17.09.2026. Опубликовано: 30.09.2026.

Peripheral 5-HT_{3A} and DP₂ targets as the basis for the analgesic action of the novel isoquinoline derivative G-104

Daniil A. Puzanov-Tyurin¹, Yuliya A. Fomina¹, Tatyana Yu. Kalyuta¹, Andrey A. Smoliak², Svetlana A. Astaf'eva², Elena N. Reshetova², Vladimir N. Strelnikov², Alexander S. Fedonnikov¹

¹ Saratov State Medical University named after V. I. Razumovsky, Saratov, Russian Federation

² Institute of Technical Chemistry Ural Branch of Russian Academy of Sciences, Perm, Russian Federation

Abstract

Relevance. The search for a potent and safe analgesic devoid of the disadvantages of opioids and non steroidal anti inflammatory drugs remains an unresolved challenge in pharmacology. The synthetic isoquinoline derivative 6-(3,3 dimethyl 3,4 dihydroisoquinolin 1 yl)aminohexanoic acid (G-104) has demonstrated marked analgesic activity in preclinical models; however, its molecular targets and mechanism of action have remained unidentified.

Objective. To predict the potential peripheral targets 5-HT_{3A} and DP₂ and analgesic mechanism of this novel isoquinoline derivative using a comprehensive *in silico* analysis.

Methods. Target prediction (SwissTargetPrediction, SEA, TargetNet, PPB2), molecular docking (Glide), and molecular dynamics simulations (GROMACS) were performed.

Results. In combination with previously obtained experimental data, a hypothesis on the possible mechanism of G-104 analgesia is proposed. The serotonin 5-HT_{3A} receptor and the prostaglandin DP₂ receptor were selected as potential targets. Docking revealed that G-104 forms complexes with both receptors characteristic of antagonists, and molecular dynamics for DP₂ confirmed the stability of the binding pose throughout the simulation trajectory.

This dual peripheral mechanism—simultaneous inhibition of serotonergic pain modulation and pro inflammatory prostaglandin D₂ signaling—may be consistent with potent and prolonged analgesia observed *in vivo* and predicts a low risk of central and autonomic adverse effects.

Conclusion. The obtained results position G-104 as a potentially effective multitarget analgesic and pave the way for further preclinical investigations.

Keywords: 6-(3,3-dimethyl-3,4-dihydroisoquinoline-1-yl)aminohexanoic acid; analgesic activity; pharmacodynamics; molecular modeling; prostaglandin receptor; serotonin receptor

For citations:

Puzanov-Tyurin DA, Fomina YuA, Kalyuta TYu, Smoliak AA, Astaf'eva SA, Reshetova EN, Strelnikov VN, Fedonnikov AS. Peripheral 5-HT_{3A} and DP₂ targets as the basis for the analgesic action of the novel isoquinoline derivative G-104. *Farmakokinetika i farmakodinamika = Pharmacokinetics and pharmacodynamics*. 2026;(3):55–68. (In Russ). <https://doi.org/10.37489/2587-7836-2026-3-55-68>. EDN: NVUXBI

Received: 07.07.2026. **Revision received:** 12.09.2026. **Accepted:** 17.09.2026. **Published:** 30.09.2026.

Введение / Introduction

Боль является одной из наиболее распространённых и социально значимых проблем современной медицины. Несмотря на широкое использование существующих анальгетиков, многие из них обладают ограниченной эффективностью или вызывают нежелательные побочные эффекты. Так, нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП) вызывают желудочно-кишечные и почечные побочные эффекты [1–4]. С другой стороны, наркотические анальгетики ограничены в широком применении наркогенным потенциалом [5]. В связи с этим разработка новых безопасных и эффективных анальгетических соединений остаётся актуальной задачей фармацевтической и медицинской химии.

Среди синтетических аналогов изохинолиновых алкалоидов выявлены соединения, являющиеся перспективными агентами, модулирующими активность дофаминергической и серотонинергической систем [6], проявляющие обезболивающие и противовоспалительные свойства [7, 8]. Общеизвестным является факт усиления фармакологического эффекта и снижения токсичности при конъюгации фармакофора с аминокислотами [9]. Наличие у ряда производных изохинолинов высокой обезболивающей активности, а также данные о повышении эффективности и снижении специфической токсичности фармакологически активных соединений при введении в их структуру молекулы аминоксановой кислоты послужили предпосылкой к разработке нового соединения-кандидата G-104 — 6-(3,3-диметил-3,4-дигидроизохинолин-1-ил)аминоксановой кислоты.

Соединение G-104 продемонстрировало анальгетическую активность в экспериментальных моделях в сравнении с кеторолаком, трамаолом и анальгином [10, 11]. Для молекул с известной биологической активностью одним из ключевых шагов является определение спектра наиболее релевантных биомишеней, через которые реализуются их эффекты. Это позволяет понять механизмы действия, выявить потенциальные дополнительные фармакологические эффекты и оценить возможности оптимизации молекулы с точки зрения селективности и безопасности.

Ранее в экспериментах *in vivo* установлено вовлечение серотонинергической системы в обезболивающий механизм действия G-104, при отсутствии участия холинергического, дофаминергического и опиоидного компонента в обезболивающем механизме [12]. Анализ патентов и литературы выявил отсутствие комплексного подхода к определению спектра биомишеней соединения G-104, в связи с чем данная работа направлена на системное определение спектра наиболее вероятных биомишеней соединения G-104 с анальгетической активностью, оценку их взаимодействия с молекулой через молекулярный докинг и динамику. Поскольку результатами фармакокинетики подтверждается, что G-104 в тканях головного мозга при пероральном приёме не обнаруживается [13], рассматривается исключительно периферический профиль действия исследуемого соединения.

В проведённом исследовании *in silico* показано, что соединение потенциально обладает комплексным профилем взаимодействия с биомишенями, функционально связанными с механизмами анальгезии. Результаты эксперимента, включающего предикцию мишеней, молекулярный докинг и молекулярную динамику, не только согласуются с ранее экспериментально полученными данными, но и позволили сформировать более целостное представление о возможных фармакологических свойствах соединения.

Материалы и методы / Materials and methods

Расчёт спектра возможных биомишеней. Анализ спектра возможных биомишеней осуществлялся с использованием набора предикторных программ: SwissTargetPrediction [14]; Similarity Ensemble Approach (SEA) [15]; TargetNet [16]; Polypharmacology Browser 2 (PPB2) [17].

Молекулярный докинг. Докинг молекулы G-104 осуществляли в сайты связывания ацетилхолинэстеразы (PDB ID: 4EY7), 5-HT_{3A}-рецептора (PDB ID: 6W1M) и DP₂-рецептора (PDB ID: 6D27) с использованием программы Glide v9.7, Schrödinger Suite (стандартный протокол и настройки SP). Структуру мишени подготавливали с помощью Schrödinger Protein Preparation Wizard. Конформации лигандов рассчи-

тивали в программе LigPrep с использованием Epik в пакете Schrödinger для нахождения протонированных и таутомерных состояний при целевом pH $7,4 \pm 2,0$. Для генерации конформеров использовался ConfGen с силовым полем OPLS4. Настройки стыковки: гибкие лиганды, жёсткий рецептор. Кубический центр расчётной сетки (grid) задавали по положению кокристаллизованного лиганда; длина ребра куба составляла 20 Å. Эффективность взаимодействия «лиганд-белок» оценивалась по величине Docking Score. Полученные позы лигандов были визуализированы в программе Maestro v13.4, Schrödinger Suite.

Молекулярная динамика. Для моделирования молекулярной динамики для каждого комплекса белок — G-104 был выбран лучший комплекс из результатов докинга. Заряды атомов лиганда были рассчитаны методом RESP с помощью программ ORCA, PSI4 и Multiwfn. Подготовка системы осуществлялась с помощью AmberTools22 с использованием силового поля AMBER FF19SB. Система была помещена в октаэдрическую оболочку из молекул воды OPC на расстоянии 10 Å от белка. Система была нейтрализована добавлением ионов K^+ и Cl^- до физиологической ионной силы 0,15 моль/л. После первоначальной минимизации энергии системы по алгоритму скорейшего спуска выполняли стабилизацию температуры (303,15 K) в ансамбле NVT в течение 125 000 шагов по 1 фс. После стабилизации температуры проводили моделирование молекулярной динамики в ансамбле NPT в программе GROMACS mdrun на высокопроизводительном графическом процессоре NVIDIA в течение 200 нс. Полученные .xtc файлы были обработаны программой cptraj пакета AmberTools22 и модулем MDAAnalysis языка Python. В ходе анализа траекторий были исследованы следующие параметры: структурная подвижность остатков белка (RMSF), конформационная стабильность комплекса и подвижность лиганда (RMSD).

Результаты и обсуждение / Results and discussion

Выбор наиболее вероятных биомишеней соединения G-104 (рис. 1) осуществлялся по частоте встречаемости соответствующих биомишеней в результатах определения спектров биомишеней данной молекулы с использованием всех четырёх программ (SwissTargetPrediction, SEA, TargetNet и Polypharmacology Browser 2).

Среди наиболее часто встречающихся биомишеней высокую вероятность вовлеченности в анальгетическое действие, согласно анализу, имеют следующие: ацетилхолинэстераза, 5-гидрокситриптаминный рецептор 3A и рецептор простагландина D_2 .

Ацетилхолинэстераза (АХЭ). Ингибирование АХЭ повышает концентрацию эндогенного ацетилхолина в спинномозговой перинеуральной среде и тем самым активирует M_2 -опосредованные антиноцицептивные

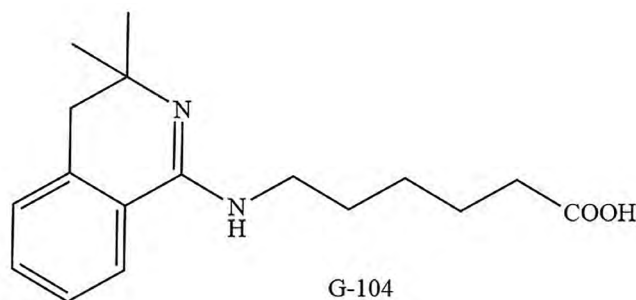


Рис. 1. Структурная формула соединения G-104
Fig. 1. The structural formula of compound G-104

механизмы. Клинически это подтверждается исследованиями с интратекальным введением неостигмина как адъюванта к местным анестетикам и опиоидам: показано удлинение и усиление послеоперационной анальгезии, хотя и сопровождающееся дозозависимыми холинергическими побочными эффектами [18]. В доклинических и небольших клинических работах системные ингибиторы АХЭ (например, донепезил) демонстрировали аддитивный или синергичный эффект с антиноцицептивными средствами при нейропатической боли, что дополнительно подтверждает терапевтическую валидность холинергического механизма [19]. Следовательно, ингибирование АХЭ представляет потенциальный путь реализации анальгезии через M_2 -сигналинг.

Для оценки способности G-104 ингибировать АХЭ был проведён молекулярный докинг в каталитический сайт фермента (PDB ID: 4EY7). Значение Docking Score для G-104 составило — 9,7, тогда как для кокристаллизованного/референсного ингибитора донепезила — 10,6.

На рис. 2 представлены 3D- и 2D-визуализации комплекса. Протонированная аминогруппа молекулы формирует характерные для мощных ингибиторов катион- π взаимодействия с Trp86 и Tyr337 — ключевыми якорными точками каталитического анионного центра, обеспечивающими прочное удержание лигандов [20–22]. Углеродная цепь молекулы стабилизируется гидрофобными контактами во входной части борозды с остатками Phe338, Tyr341, Trp286, Phe297 и Val294, формируя водородную связь с Phe295. Лиганд G-104 связывается по типу высокоаффинных двухточечных ингибиторов АХЭ, занимая удлинённую конформацию внутри каталитического «ущелья» и контактируя одновременно и с каталитическим анионным центром и ацильным карманом.

Моделирование молекулярной динамики комплекса G-104 и ацетилхолинэстеразы предсказывает образование стабильного комплекса с достаточно большим числом устойчивых взаимодействий и малыми колебаниями. Среднеквадратичное отклонение heavy-atom RMSD лиганда составило 0,26 нм за 200 нс, что характеризует комплекс как очень устойчивый. Равновесное

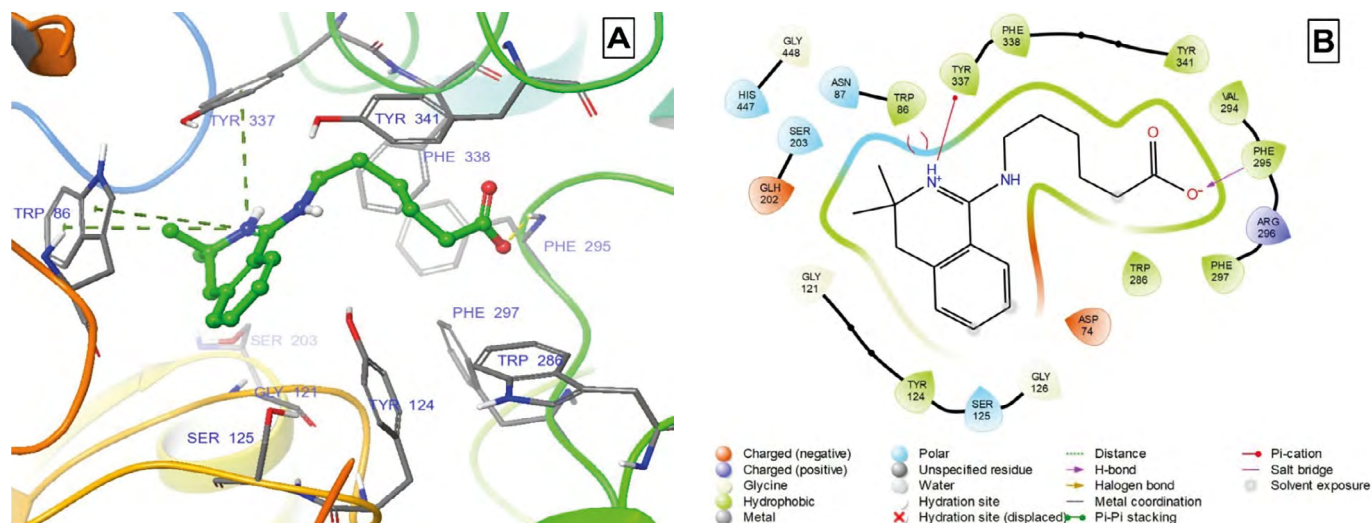


Рис. 2. 3D (A) и 2D (B) — визуализация результатов молекулярного докинга молекулы G-104 в сайт связывания белка ацетилхолинэстеразы

Fig. 2. 3D (A) and 2D (B) — visualization of the results of molecular docking of the G-104 molecule into the binding site of the acetylcholinesterase protein

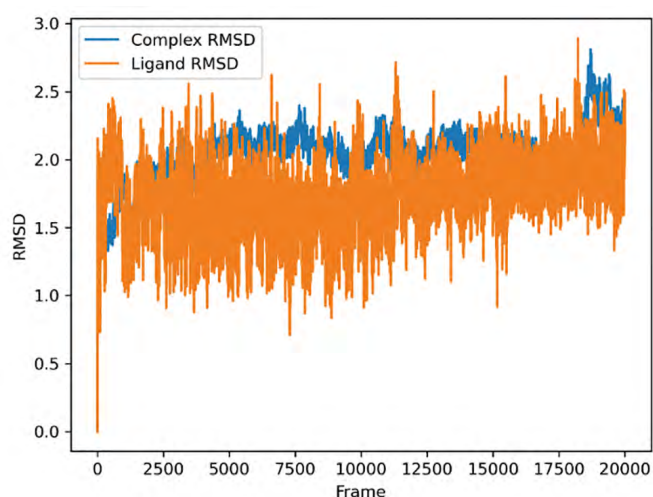


Рис. 3. RMSD остатков (complex RMSD) и лиганда (Ligand RMSD) в комплексе G-104 с ацетилхолинэстеразой

Fig. 3. RMSD of residues (complex RMSD) and ligand (Ligand RMSD) in the G-104 complex with the acetylcholinesterase

состояние достигается быстро, после чего положение атомов белка и лиганда стабилизируется (рис. 3).

На рис. 4 (A) изображены взаимодействия молекулы G-104 с активным сайтом ацетилхолинэстеразы, которые были выявлены в ходе моделирования молекулярной динамики. Лиганд образует прочные и устойчивые связи с несколькими ключевыми аминокислотными остатками белка, такими как Trp86, Gly121, Ser125, Tyr124, Ser203, Tyr337 и Tyr341. Эти взаимодействия играют важную роль в стабилизации комплекса, что подтверждается результатами молекулярной динамики.

Количество контактов между G-104 и ацетилхолинэстеразой (рис. 4 (B)) указывает на сохранение стабильного во времени комплекса. В ходе моделирования было отмечено, что изменения в геометрии комплекса между различными временными точками остаются незначительными. На протяжении всей симуляции (50, 100 и 200 нс) лиганд сохраняет основные контакты с Trp86, Gly121, Ser125, Glu121, Tyr337 и Tyr341 (рис. 4, 5). Количество межмолекулярных контактов остаётся стабильным во времени, подтверждая прочную фиксацию лиганда в активном центре. Кроме того, даже на более длительных этапах симуляции, при 100 и 200 нс, структура комплекса не претерпела существенных изменений. Визуализация этих изменений (рис. 5) показывает, что атомы комплекса остаются в близком к исходному положению, что подтверждается минимальными отклонениями в геометрии комплекса.

Результаты молекулярного моделирования демонстрируют потенциальную способность соединения G-104 взаимодействовать с каталитическим сайтом ацетилхолинэстеразы. Однако в эксперименте *in vivo* [12] предварительное введение неселективного блокатора мускариновых рецепторов атропина не повлияло на выраженность обезболивающего эффекта соединения. Это свидетельствует о том, что мускариновые холинергические механизмы не вовлечены в реализацию обезболивания данным соединением. Учитывая установленную неспособность G-104 проникать через гематоэнцефалический барьер [13], даже потенциальное периферическое ингибирование АХЭ не приводит к холинергической анальгезии, которая требует активации центральных M_2 -рецепторов. Таким образом, накопление ацетилхолина не является значимым компонентом фармакологического профиля G-104.

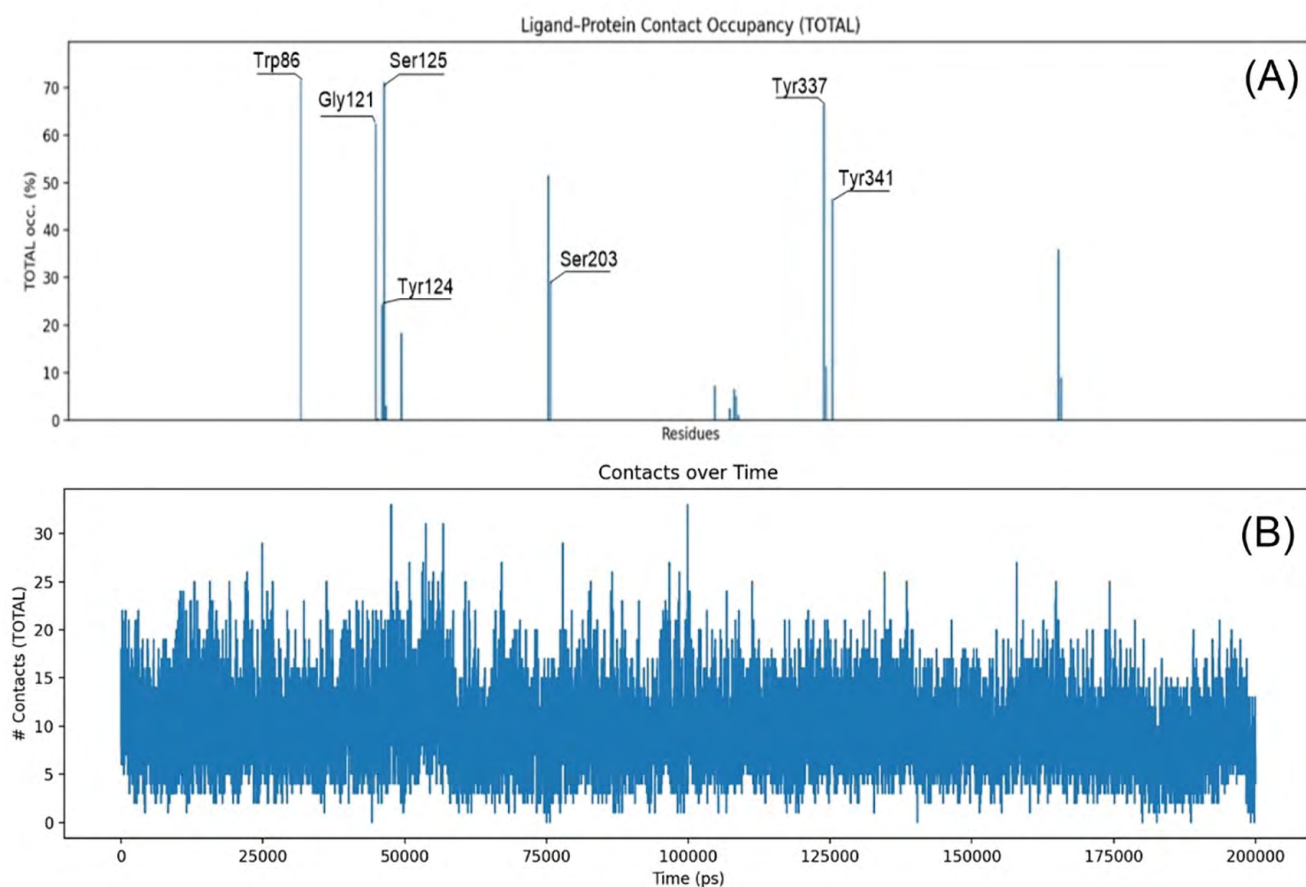


Рис. 4. Взаимодействия в комплексе G-104 и ацетилхолинэстеразы (A) и количество контактов между G-104 и ацетилхолинэстеразой (B)

Fig. 4. Interactions in the complex of G-104 and acetylcholinesterase (A) and the number of contacts between G-104 and acetylcholinesterase (B)

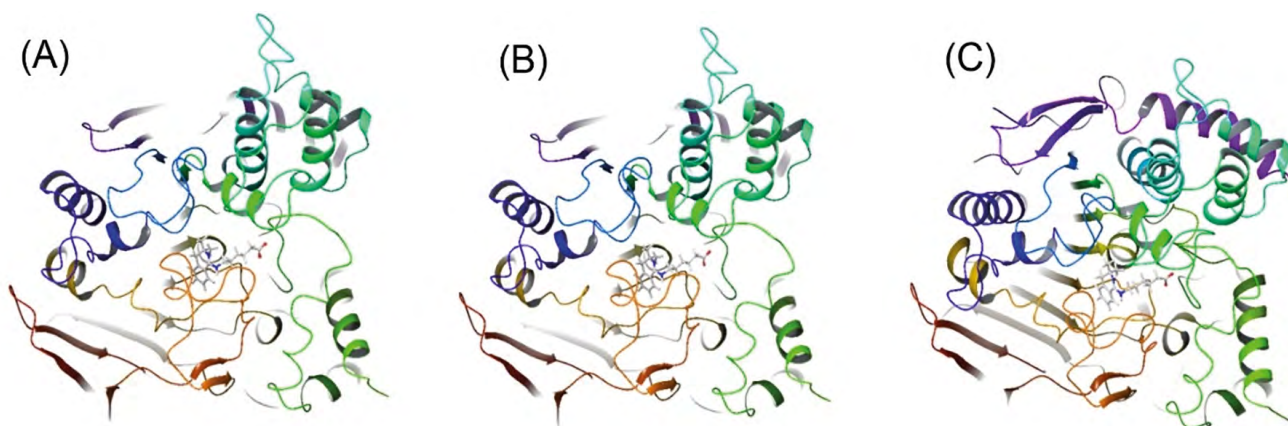


Рис. 5. Структура комплекса G-104 — ацетилхолинэстераза через 50 (A), 100 (B) и 200 (C) нс

Fig. 5. Structure of the G-104 — acetylcholinesterase complex after 50 (A), 100 (B) and 200 (C) ns

С практической точки зрения, отсутствие вовлечения мускариновых рецепторов в анальгетический эффект G-104 является благоприятным признаком, поскольку снижает риск побочных холиномиметических эффектов (в частности, гиперсаливации, брадикардии и усиления моторики желудочно-кишечного тракта), характерных для неселективных модуляторов холинергической передачи. Тем не менее, окончательные выводы о безопасности соединения требуют проведения дальнейших углубленных фармакотоксикологических исследований.

5-Гидрокситриптаминный рецептор 3A (5-HT_{3A}). 5-HT_{3A}-рецептор — пентамерный лиганд-зависимый катионный канал, экспрессируемый в первичных сенсорных нейронах (включая ганглии задних корешков) и центральной нервной системе. В отличие от метаболитических серотониновых рецепторов, 5-HT_{3A}-рецептор обеспечивает быструю возбуждающую нейротрансмиссию путём прямой деполяризации мембраны за счёт пассивного транспорта Na⁺, K⁺ и Ca²⁺ [23, 24].

Роль 5-HT_{3A} в боли амбивалентна: рецептор задействован в нисходящей фасилитации и центральной сенситизации, а антагонисты 5-HT_{3A} часто ослабляют вторую фазу формалин-теста и ряд компонентов гипералгезии.

После травмы периферического нерва экспрессия 5-HT_{3A} значительно возрастает в нейронах и микроглии спинного мозга, способствуя стойкой гипералгезии и аллодинии. Ещё более убедительные свидетельства предоставляют генетические модели: мыши с нокаутом гена *HTR_{3A}* демонстрируют выраженное снижение ноцицептивных реакций именно во второй фазе формалинового теста, что прямо доказывает ключевую роль этого рецептора в развитии воспалительной гипералгезии [25].

Клинические данные свидетельствуют о существенном ограничении монотерапии антагонистом 5-HT_{3A} ондансетроном в связи с его краткосрочным действием. В двойном слепом плацебо-контролируемом кроссовер-исследовании однократная внутривенная инъекция ондансетрона (8 мг) вызвала статистически значимое снижение интенсивности боли у пациентов с хронической нейропатической болью лишь в одной временной точке — через 2 часа после введения, тогда как в остальные моменты наблюдения (до 48 часов) анальгетический эффект не отличался от плацебо [26]. Этот результат согласуется с доклиническими данными, демонстрирующими центральный механизм действия антагонистов 5-HT_{3A}, но одновременно указывает на их ограниченный терапевтический потенциал при изолированном применении. Соединение G-104, имеющее период полувыведения порядка 12 часов, может быть потенциально интересно для оценки его эффекта при нейропатической боли.

В результате проведения докинга молекулы G-104 в сайт связывания серотонинового 5-HT_{3A}-рецептора (PDB ID: 6W1M) установлено, что значение Docking Score для G-104 составляет — 7,557, тогда как для нативного ингибитора ондансетрона этот параметр составляет — 10,704. Несмотря на то, что рассчитанное сродство G-104 уступает высокоаффинному эталонному лиганду, полученный показатель указывает на способность молекулы формировать стабильный нековалентный комплекс с ортостерическим сайтом и поддерживать ряд специфических взаимодействий, характерных для антагонистов 5-HT_{3A}.

На рис. 6 представлены 3D- и 2D-визуализации результатов молекулярного докинга молекулы G-104 в сайт связывания белка серотонинового 5-HT_{3A}-рецептора.

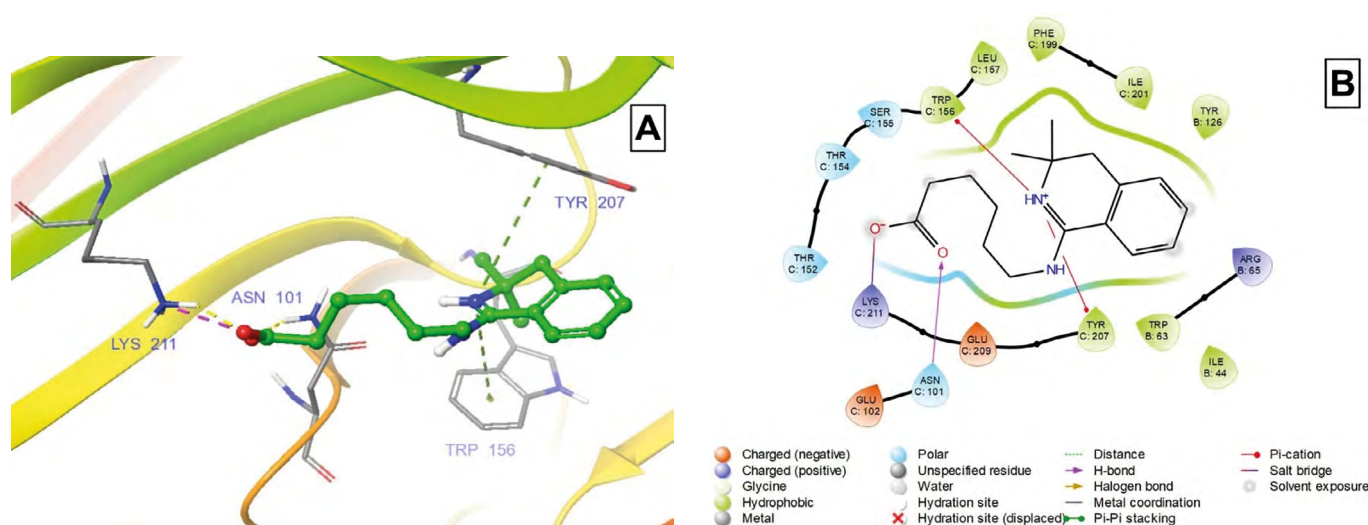


Рис. 6. 3D- (A) и 2D- (B) визуализации результатов молекулярного докинга молекулы G-104 в сайт связывания серотонинового рецептора подтипа 5-HT_{3A}

Fig. 6. 3D- (A) and 2D- (B) visualizations of the results of molecular docking of the G-104 molecule into the binding site of the serotonin receptor subtype 5-HT_{3A}

Лиганд G-104 формирует в ортостерическом сайте 5-HT_{3A}-рецептора комплекс, характерный для антагонистов этого класса и согласующийся с ключевыми структурными особенностями взаимодействия «сетр-нов». Молекула G-104 ориентирована таким образом, что её протонированный аминный центр оказывается глубоко погружён в узел ароматических остатков внеклеточного домена, обеспечивая π -катионные взаимодействия с Trp156 и Tyr207 — одними из наиболее критичных контактов для высокоаффинного связывания лигандов. Эти взаимодействия известны как центральные структурные элементы стабилизации комплекса антагонистов 5-HT_{3A} и поддерживают закоривание G-104 в сердцевине ортостерического кармана [27, 28].

Дополнительное структурное фиксирование лиганда обеспечивается образованием водородной и ионной связи с Asn101 и Lys211, соответственно, дополнительно стабилизируя положение молекулы и формируя направленную сеть полярных контактов. Эти взаимодействия усиливают удержание лиганда в нижней части внеклеточного домена и повышают специфичность связывания.

Ранее действие G-104 на серотониновые рецепторы было подтверждено в экспериментах с фармакологической блокадой серотонинергической системы [12]. Предварительное введение метисергида — антагониста серотониновых 5-HT₂-рецепторов (1 мг/кг, внутривенно) или трёхдневное введение *пара*-хлорфенилаланина — ингибитора синтеза серотонина (150 мг/кг, внутривенно) полностью нивелировали анальгетический эффект G-104 в тесте отведения хвоста от луча света. Показано, что латентный период отведения хвоста в группах, получавших G-104 на фоне указанных агентов, статистически значимо не отличался от контрольных значений, тогда как сам G-104 (30 мг/кг) при изолированном применении обеспечивал достоверное увеличение этого показателя. Эти данные указывают на участие серотонинергической системы в реализации анальгетического действия G-104.

Вместе с тем G-104 демонстрирует значительно более продолжительное противовоспалительное действие (до 72 часов) во II фазе формалинового теста [29] по сравнению с данными, полученными по ондансетрону (около 2 часов).

Это фундаментальное различие не может быть объяснено исключительно центральным 5-HT_{3A}-опосредованным механизмом и указывает на вовлечение дополнительных мишеней анальгезии, в частности — периферическую блокаду рецептора DP₂.

Рецептор простагландина D₂ (DP₂/PTGDR₂/CRTH₂). PTGDR₂ (рецептор простагландина D₂ типа 2), также известный как CRTH₂ (гомологичная молекула рецептора хемоаттрактанта, экспрессируемая на клетках TH₂) или DP₂, представляет собой рецептор с семью трансмембранными спиралями, сопряжённый с G-белком (GPCR). Он является одним из двух

основных рецепторов для простагландина D₂ (PGD₂), наряду с рецептором DP₁ (PTGDR).

Простагландин D₂ (PGD₂) является основным продуктом циклооксигеназного (ЦОГ) пути в центральной нервной системе млекопитающих и активно синтезируется в спинном мозге и ганглиях задних корешков [30].

Ключевые доказательства об участии DP₂ в патогенезе нейропатической боли были сформулированы в работе *Kanda H, et al.* [31]: при повреждении периферического нерва в микроглии спинного мозга значительно повышается экспрессия ЦОГ-1, что приводит к усиленному синтезу PGD₂. Последний высвобождается из активированной микроглии и воздействует на нейрональный DP₂ спинного мозга, инициируя центральную сенситизацию. Как блокада, так и нокдаун гена DP₂ подавляли развитие механической аллодинии и тепловой гипералгезии после повреждения нерва, что определяет ось: микроглиальный ЦОГ-1 → PGD₂ нейрональный DP₂ и является критическим звеном в развитии и поддержании нейропатической боли.

Помимо центральных механизмов, DP₂ участвует в периферическом воспалении и иммунном ответе. Он высоко экспрессируется на ключевых клетках иммунной системы, особенно на Th₂-лимфоцитах, эозинофилах и базофилах [32, 33]. Связывание PGD₂ с DP₂ вызывает хемотаксис и активацию этих провоспалительных клеток в очаг поражения, поддерживая и усиливая воспалительную реакцию.

Таким образом, антагонисты DP₂ могут подавлять боль по двум основным механизмам:

- 1) прямая блокада нейронального DP₂ в спинном мозге, предотвращающая центральную сенситизацию [31];
- 2) уменьшение хемотаксиса и инфильтрации иммунных клеток (эозинофилов, Th₂-лимфоцитов), выделяющих провоспалительные медиаторы, сенситизирующие ноцицепторы [34, 35].

Следует отметить, что ряд селективных антагонистов DP₂ (например, сепипипрант, ACT-453859, ACT-774312) находится на различных стадиях клинической разработки, однако преимущественно по показаниям аллергических заболеваний (бронхиальная астма, аллергический ринит, назальный полипоз). Прямых клинических исследований по оценке анальгетических эффектов этих соединений пока не опубликовано, однако их способность снижать количество воспалительных клеток в тканях создаёт теоретическую основу для обезболивающего действия, а изучение анальгетического потенциала DP₂-антагонистов остаётся актуальной научной задачей.

Для верификации прямой способности G-104 взаимодействовать с DP₂-рецептором был выполнен молекулярный докинг в ортостерический сайт рецептора (PDB ID: 6D27). Установлено, что значение Docking Score для G-104 составляет — 5,483, тогда как для кокристаллизованного/референсного антагони-

ста CAY10471 этот параметр равен $-8,272$. Несмотря на ожидаемо более высокое сродство референсного антагониста, полученные результаты демонстрируют выраженную способность G-104 образовывать стабильный комплекс с ортосайтом DP_2 .

На рис. 7 представлены 3D- и 2D-визуализации результатов молекулярного докинга молекулы G-104 в сайт связывания белка рецептора простагландина D_2 .

Анализ двумерной схемы взаимодействий показывает, что молекула G-104 формирует структурно благоприятный и характерный для антагонистов данного класса набор контактов. Лиганд занимает положение в глубине ортосайта, ориентируя бициклический ароматический фрагмент в область, образованную остатками Phe79, Trp89, Phe82, Phe103, Phe104, Cys174, Tyr175, Tyr176 и Thr378. При этом образуется выраженный гидрофобный и π -стекинг-кластер — ключевой элемент стабилизации антагонистов в DP_2 -рецепторе [36]. Протонированная аминогруппа G-104 участвует в π -катионном взаимодействии с ароматическим кольцом Phe90, дополнительно стабилизируя положение лиганда в кармане. Такое взаимодействие является высокоспецифичным и часто наблюдается для объёмных аминсодержащих антагонистов DP_2 .

На противоположном конце молекулы карбоксилатная группа G-104 образует водородные и ионные связи с Arg162, Tyr176 и Lys202, формируя вторичный полярный якорь, закрепляющий ориентацию лиганда [37]. Дополнительная водородная связь между карбонилем и Tyr226 усиливает взаимодействие полярного фрагмента с верхней частью рецепторного канала. Совокупность ароматических, гидрофобных, π -катионных, водородных и ионных взаимодействий создаёт устойчивую сеть контактов, полностью согла-

сующуюся с архитектурой связывания как нативного лиганда CAY10471, так и других хорошо охарактеризованных антагонистов DP_2 . На основании полученной модели можно заключить, что такой механизм связывания является не только реалистичным, но и фармакологически обоснованным.

Моделирование молекулярной динамики комплекса G-104 с простагландиновым рецептором DP_2 показало, что комплекс характеризуется высокой стабильностью и малыми конформационными отклонениями на протяжении всей траектории. Согласно данным RMSD (рис. 8), лиганд быстро достигает равновесного положения в сайте связывания, после чего его флуктуации остаются минимальными; среднеквадратичное отклонение составляет всего $0,28$ нм за 200 нс, что указывает на отсутствие значимых перестроек относительно ключевых элементов связывающего сайта.

На рис. 9 (A) представлены основные взаимодействия G-104 с аминокислотными остатками активного центра. Анализ траектории выявил устойчивые контакты с Phe82, Trp79, Cys96, Leu98, His99, Ser100, Cys174 и Thr378. Вовлечённость указанных остатков сохраняется на всём протяжении симуляции, подтверждая стабильность ориентации лиганда.

Количество межмолекулярных контактов между лигандом и белком остаётся высоким и стабильным во времени (рис. 9 (B)), что свидетельствует о прочной фиксации лиганда в сайте связывания и высокой структурной комплементарности лиганда и участка связывания.

На рис. 10 показаны конформации комплекса через 50 , 100 и 200 нс моделирования. Визуальный анализ подтверждает, что конформация рецептора и ориен-

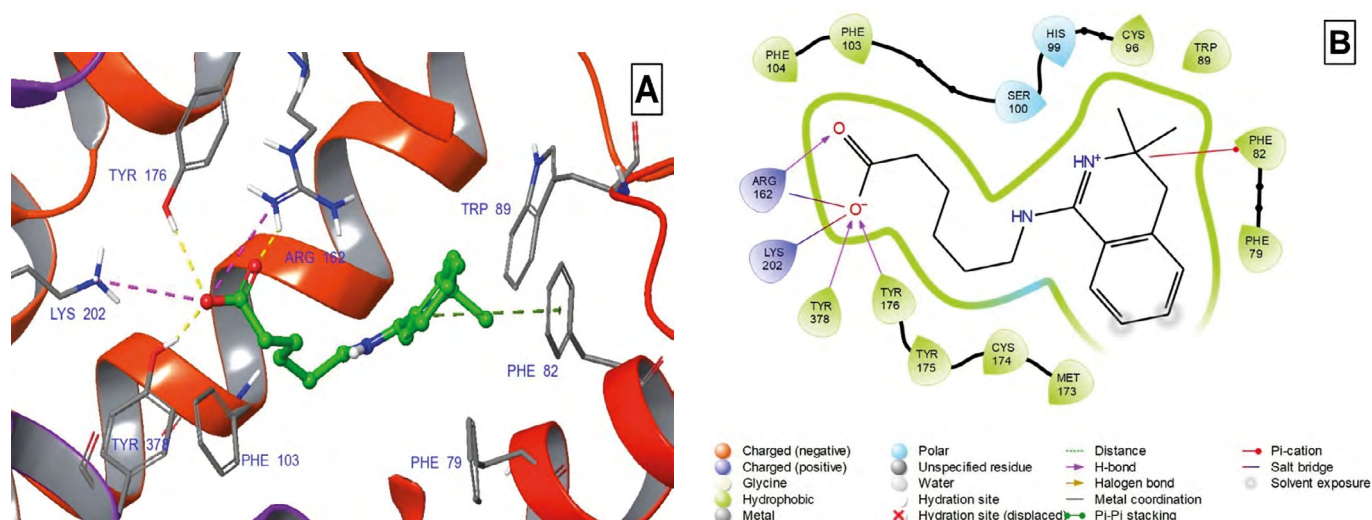


Рис. 7. 3D- (A) и 2D- (B) визуализации результатов молекулярного докинга молекулы G-104 в сайт связывания рецептора простагландина D_2 подтипа DP_2

Fig. 7. 3D (A) and 2D (B) visualizations of the results of molecular docking of the G-104 molecule into the binding site of the prostaglandin D_2 receptor of the DP_2 subtype

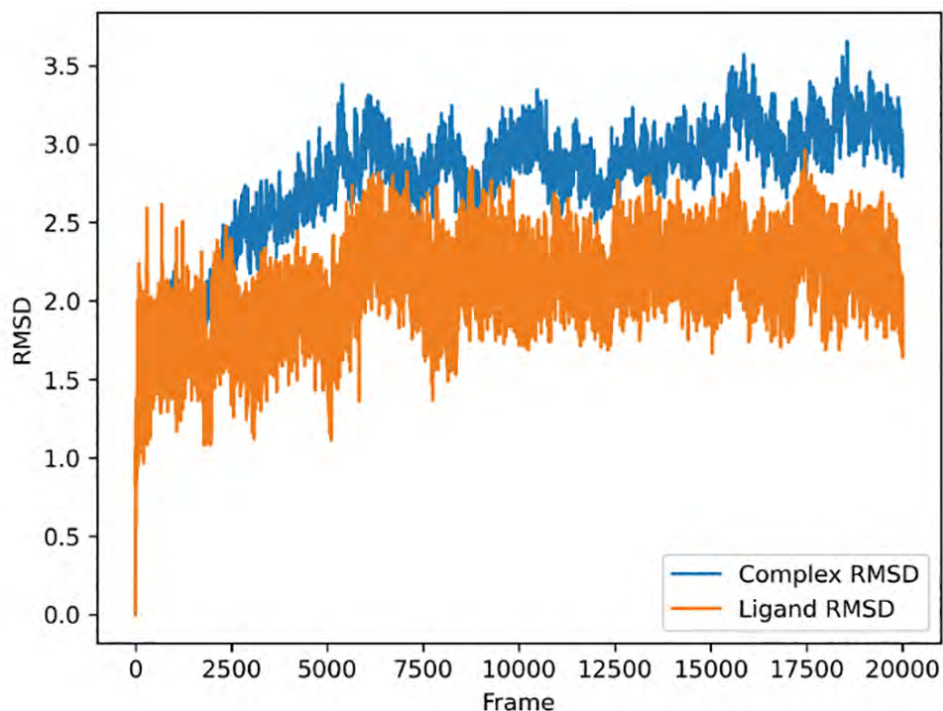


Рис. 8. RMSD остатков (complex RMSD) и лиганда (Ligand RMSD) в комплексе G-104 с простагландиновым рецептором D_2 подтипа DP_2
Fig. 8. RMSD of residues (complex RMSD) and ligand (Ligand RMSD) in the G-104 complex with the prostaglandin D_2 receptor of the DP_2 subtype

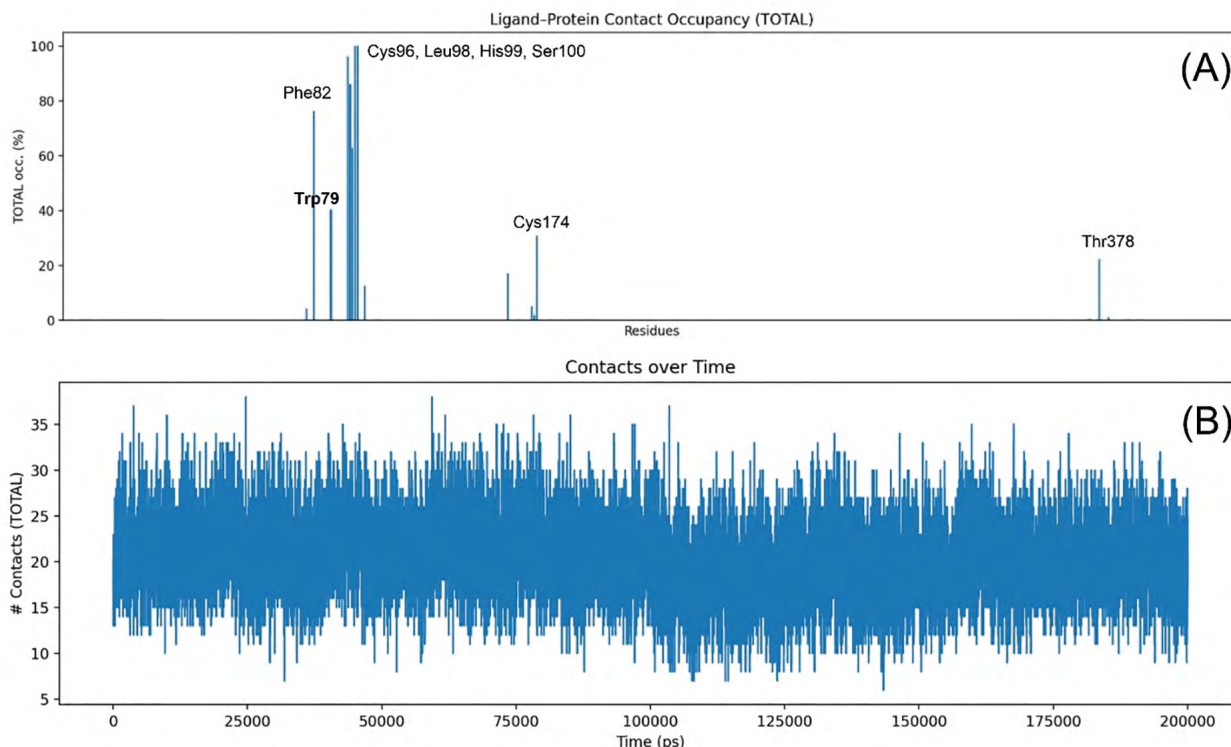


Рис. 9. Взаимодействия в комплексе G-104 с простагландиновым рецептором D_2 подтипа DP_2 (A) и количество контактов в комплексе G-104 с простагландиновым рецептором D_2 подтипа DP_2 (B)
Fig. 9. Interactions in the G-104 complex with the prostaglandin D_2 receptor of the DP_2 subtype (A) and the number of contacts in the G-104 complex with the prostaglandin D_2 receptor of the DP_2 subtype (B)

тация лиганда остаются практически неизменными. Незначительные смещения отдельных фрагментов белка носят динамический характер и не затрагивают ключевые взаимодействия. Лиганд сохраняет исходное положение в сайте связывания, что согласуется с низкими значениями RMSD и стабильным числом контактов. Таким образом, комплекс G-104/DP₂ остаётся структурно устойчивым на всех временных интервалах анализа.

Ограничением экстраполяции этих расчётных данных является тот факт, что соединение G-104 рассматривается как предполагаемый лиганд DP₂, не проникающий через ГЭБ, поэтому ожидается, что его анальгетическое действие реализуется преимущественно с вовлечением периферического механизма.

Значительное преобладание эффекта G-104 во II (воспалительной) фазе формалинового теста прямо подтверждает это предположение. Как известно, вторая фаза формалинового теста отражает развитие острой воспалительной реакции в периферических тканях и последующую центральную сенситизацию.

Периферическое воспаление, таким образом, является мощным драйвером центральной сенситизации [38], поэтому подавление воспалительного каскада на периферии позволяет достичь клинически значимой анальгезии без прямого вмешательства в ЦНС и сопряжённых с ним побочных эффектов.

Традиционная анальгетическая терапия, направленная на ингибирование циклооксигеназы (прежде всего ЦОГ-2), эффективно подавляет II фазу формалиновой гипералгезии, что было многократно подтверждено в экспериментальных исследованиях [39, 40]. Однако данный подход сопряжён с высоким риском серьёзных осложнений со стороны желудочно-кишечного тракта и сердечно-сосудистой системы, что обусловлено блокадой синтеза всего спектра простаноидов [41, 42].

Принципиально иной подход — избирательная блокада рецептора DP₂ — воздействует на патологический сигналинг «ниже по течению» относительно ЦОГ, прерывая исключительно провоспалительный и проноцицептивный путь PGD₂.

Высокая стабильность комплекса G-104/DP₂, поддерживаемая расчётами молекулярного докинга и молекулярной динамики, в совокупности с выраженной эффективностью G-104 именно в воспалительную фазу формалинового теста, формирует гипотезу, что периферическая ось PGD₂/DP₂ представляет собой самостоятельную и клинически значимую мишень для терапии воспалительной боли. Такой таргетный подход позволяет селективно блокировать патологический каскад, сохраняя при этом физиологически важные функции других простаноидов (простагличина, простагландина E₂, тромбоксана), и открывает перспективу создания эффективных анальгетиков, лишённых характерных для неселективных ингибиторов ЦОГ системных осложнений.

Ограничения исследования / Study limitations

Настоящее исследование основано исключительно на методах *in silico* и носит гипотезогенерирующий характер. Молекулярный докинг позволяет ранжировать потенциальные мишени и оценивать возможные типы взаимодействий, однако рассчитанные значения Docking Score не являются количественной мерой экспериментального средства и требуют функциональной верификации *in vitro*. Молекулярная динамика выполнена с использованием одной траектории длительностью 200 нс, что достаточно для первичной оценки стабильности комплекса, но не охватывает весь конформационный ансамбль белка; для более надёжных выводов необходимо проведение многократных

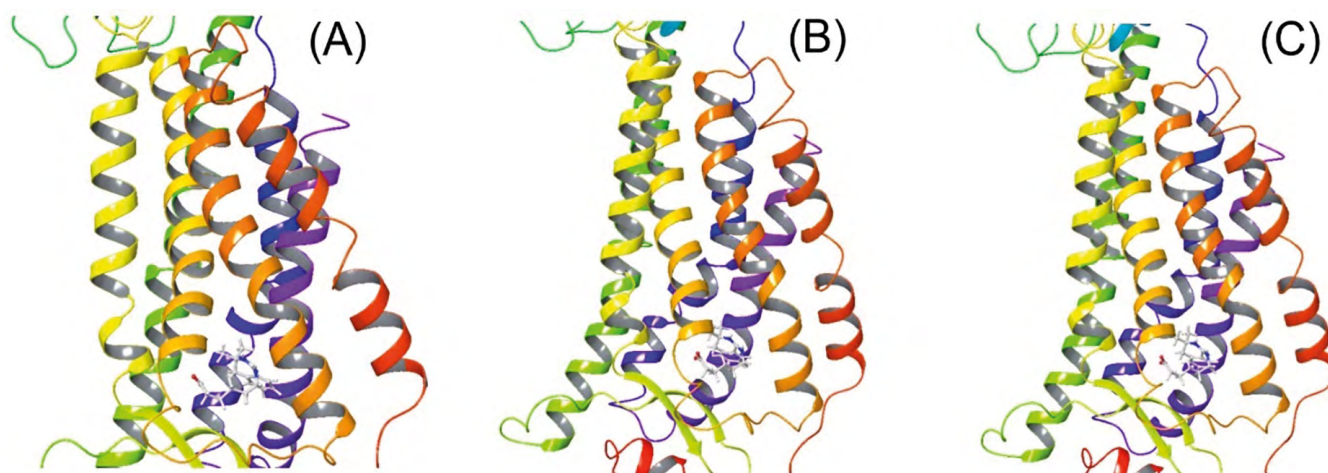


Рис. 10. Структура комплекса G-104 — простагландиновый рецептор D₂ подтипа DP₂ через 50, 100 и 200 нс
Fig. 10. Structure of the G-104 complex with the DP₂ prostaglandin receptor D₂ after 50, 100, and 200 ns

повторных симуляций. Таким образом, представленные результаты служат основой для планирования дальнейших экспериментальных исследований, а не окончательным доказательством механизма действия.

Заключение / Conclusion

Впервые на основе комплекса *in silico*-подходов и сопоставления с ранее опубликованными данными установлено, что соединение G-104 потенциально реализует анальгетическое действие через периферический мультитаргетный антагонизм 5-HT_{3A}- и DP₂-рецепторов. Такое сочетание периферических эффек-

тов может объяснять как выраженную эффективность G-104 в формалиновом тесте, так и его уникальную продолжительность действия, недостижимую при изолированной блокаде одной из мишеней.

Периферический профиль, подтверждённый данными фармакокинетики *in vivo*, снижает вероятность значимой центральной экспозиции при изученных условиях и связанные с ней риски, а отсутствие вовлечения холинергической системы минимизирует вероятность соответствующих побочных реакций.

Совокупность полученных результатов представляет G-104 как перспективное соединение для дальнейшей доклинической оценки эффективности терапии болевого синдрома.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Конфликт интересов

Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, о которых необходимо сообщить в связи с публикацией данной статьи.

Участие авторов

Пузанов-Тюрин Д. А. — выполнение исследования, анализ результатов, написание и редактирование рукописи; Фомина Ю. А., Федонников А. С., Смоляк А. А., Астафьева С. А., Решетова Е. Н., Стрельников В. Н. — анализ полученных результатов исследования и написание текста рукописи; Калюта Т. Ю. — анализ полученных результатов исследования и финальное утверждение рукописи.

Финансирование

Данная работа выполнена в рамках реализации тематики государственного задания Минздрава России «Разработка нового неопиоидного лекарственного средства для лечения хронических болевых синдромов у пожилых»; ЕГИСУ НИОКТР № 125061607031-8 от 12.01.2026.

Соответствие принципам этики

Настоящая статья не содержит описания каких-либо исследований с участием людей и животных в качестве объектов.

ADDITIONAL INFORMATION

Conflict of interests

The authors declare that they have no obvious or potential conflicts of interest to disclose in connection with the publication of this article.

Authors' participation

Puzanov-Tyurin DA — study design and execution, data analysis, manuscript writing and editing; Fomina YuA, Fedonnikov AS, Smolyak AA, Astafeva SA, Reshetova EN, Strelnikov VN — analysis of the obtained results and manuscript writing; Kalyuta TYu — analysis of the obtained results and final approval of the manuscript.

Funding

This work was performed as part of the implementation of the state assignment of the Ministry of Health of the Russian Federation "Development of a new non-opioid drug for the treatment of chronic pain syndromes in the elderly"; EGISU R&D No. 125061607031-8 dated 12.01.2026.

Ethics approval

This study did not involve human participants or newly conducted animal experiments.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ / ABOUT THE AUTHORS

Пузанов-Тюрин Даниил Александрович — аспирант, м. н. с., химик-эксперт лаборатории по исследованию и контролю качества лекарственных средств ФГБОУ ВО «Саратовский государственный медицинский университет им. В. И. Разумовского», Саратов, Российская Федерация
Автор, ответственный за переписку
e-mail: daniilpuzanov27@gmail.com
ORCID ID: 0000-0003-3401-7970
РИНЦ SPIN-код: 6239-0912

Фомина Юлия Андреевна — к. х. н., начальник лаборатории по исследованию и контролю качества лекарственных средств ФГБОУ ВО «Саратовский государственный медицинский университет им. В. И. Разумовского», Саратов, Российская Федерация
e-mail: fominaya@mail.ru
ORCID ID: 0000-0001-7853-0333

Калюта Татьяна Юрьевна — к. м. н., доцент, директор научно-образовательного центра клинических и биомедицинских исследований ФГБОУ ВО «Саратовский государственный медицинский университет им. В. И. Разумовского», Саратов, Российская Федерация
e-mail: tatianakaluta@yandex.ru
ORCID ID: 0000-0003-3172-0804
РИНЦ SPIN-код: 4982-7861

Федонников Александр Сергеевич — д. м. н., доцент, директор института общественного здоровья, здравоохранения и гуманитарных проблем медицины, проректор по научной работе ФГБОУ ВО «Саратовский государственный медицинский университет им. В. И. Разумовского», Саратов, Российская Федерация
e-mail: fedonnikov@mail.ru
ORCID ID: 0000-0003-0344-4419
РИНЦ SPIN-код: 2248-5246

Смоляк Андрей Алексеевич — к. х. н., с. н. с. лаборатории синтеза активных реагентов Института технической химии Уральского отделения Российской академии наук — филиал ФГБУН «Пермский федеральный исследовательский центр Уральского отделения Российской академии наук», Пермь, Российская Федерация
e-mail: smoliak.a@itcras.ru
ORCID ID: 0000-0001-8897-1730
РИНЦ SPIN-код: 7379-7310

Daniil A. Puzanov-Tyurin — Postgraduate Student, Junior Research Fellow, Expert Chemist at the Laboratory for Research and Quality Control of Medicines, Saratov State Medical University named after V.I. Razumovsky, Saratov, Russian Federation
Corresponding author
e-mail: daniilpuzanov27@gmail.com
ORCID ID: 0000-0003-3401-7970
RSCI SPIN code: 6239-0912

Yulia A. Fomina — PhD, Cand. Sci. (Chem.), Head of the Laboratory for Research and Quality Control of Medicines; Saratov State Medical University named after V.I. Razumovsky, Saratov, Russian Federation
e-mail: fominaya@mail.ru
ORCID ID: 0000-0001-7853-0333

Tatyana Y. Kalyuta — PhD, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor, Director of the Scientific and Educational Center for Clinical and Biomedical Research; Saratov State Medical University named after V.I. Razumovsky, Saratov, Russian Federation
e-mail: tatianakaluta@yandex.ru
ORCID ID: 0000-0003-3172-0804
RSCI SPIN code: 4982-7861

Alexander S. Fedonnikov — Dr. Sci. (Med.), Associate Professor; Director of the Institute of Public Health and Humanitarian Problems of Medicine, Vice-Rector for Research; Saratov State Medical University named after V.I. Razumovsky, Saratov, Russian Federation
e-mail: fedonnikov@mail.ru
ORCID ID: 0000-0003-0344-4419
RSCI SPIN code: 2248-5246

Andrey A. Smoliak — PhD, Cand. Sci. (Chem.), Senior Researcher at the Laboratory of active reagent synthesis, Institute of Technical Chemistry Ural Branch of Russian Academy of Sciences, Perm, Russian Federation
e-mail: smoliak.a@itcras.ru
ORCID ID: 0000-0001-8897-1730
RSCI SPIN code: 7379-7310

Астафьева Светлана Асылхановна — к. т. н., заведующий лабораторией структурно-химической модификации полимеров Института технической химии Уральского отделения Российской академии наук — филиал ФГБУН «Пермский федеральный исследовательский центр Уральского отделения Российской академии наук», Пермь, Российская Федерация
e-mail: astafeva.s@itcras.ru
ORCID ID: 0000-0003-2018-2908
РИНЦ SPIN-код: 6843-3999

Решетова Елена Николаевна — к. х. н., с. н. с. лаборатории синтеза активных реагентов Института технической химии Уральского отделения Российской академии наук — филиал ФГБУН «Пермский федеральный исследовательский центр Уральского отделения Российской академии наук», Пермь, Российская Федерация
e-mail: lenire@yandex.ru
ORCID ID: 0000-0001-9102-9711
РИНЦ SPIN-код: 6120-2694

Стрельников Владимир Николаевич — д. т. н., член-корр. РАН, директор Института технической химии Уральского отделения Российской академии наук — филиал ФГБУН «Пермский федеральный исследовательский центр Уральского отделения Российской академии наук», Пермь, Российская Федерация
e-mail: svn@itcras.ru
ORCID ID: 0000-0003-2538-535X
РИНЦ SPIN-код: 7830-6197

Svetlana A. Astaf'eva — PhD, Cand. Sci. (Engin.), Head of the Laboratory of Structural and Chemical Polymer Modification, Institute of Technical Chemistry Ural Branch of Russian Academy of Sciences, Perm, Russian Federation
e-mail: astafeva.s@itcras.ru
ORCID ID: 0000-0003-2018-2908
RSCI SPIN code: 6843-3999

Elena N. Reshetova — PhD, Cand. Sci. (Chem.), Senior Researcher at the Laboratory of active reagent synthesis, Institute of Technical Chemistry Ural Branch of Russian Academy of Sciences, Perm, Russian Federation
e-mail: lenire@yandex.ru
ORCID ID: 0000-0001-9102-9711
RSCI SPIN code: 6120-2694

Vladimir N. Strelnikov — Dr. Sci. (Engin.), Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences, Director of Institute of Technical Chemistry Ural Branch of Russian Academy of Sciences, Perm, Russian Federation
e-mail: svn@itcras.ru
ORCID ID: 0000-0003-2538-535X
RSCI SPIN code: 7830-6197

Список литературы / References

1. Harirforoosh S, Asghar W, Jamali F. Adverse effects of nonsteroidal antiinflammatory drugs: an update of gastrointestinal, cardiovascular and renal complications. *J Pharm Pharm Sci.* 2013;16(5):821-47. doi: 10.18433/j3vw2f. PMID: 24393558.
2. Wang Y, Kong Q. A real-world data analysis of piroxicam in the FDA Adverse Event Reporting System (FAERS) database. *Front Med (Lausanne).* 2025 Oct 10;12:1687088. doi: 10.3389/fmed.2025.1687088.
3. Süleyman H, Demircan B, Karagöz Y. Anti-inflammatory and side effects of cyclooxygenase inhibitors. *Pharmacol Rep.* 2007 May-Jun;59(3):247-58.
4. Vane JR, Botting RM. Mechanism of action of aspirin-like drugs. *Semin Arthritis Rheum.* 1997 Jun;26(6 Suppl 1):2-10. doi: 10.1016/s0049-0172(97)80046-7.
5. Benyamin R, Trescot AM, Datta S, et al. Opioid complications and side effects. *Pain Physician.* 2008 Mar;11(2 Suppl):S105-20.
6. Cabedo N, Berenguer I, Figadère B, Cortes D. An overview on benzyloquinoline derivatives with dopaminergic and serotonergic activities. *Curr Med Chem.* 2009;16(19):2441-67. doi: 10.2174/092986709788682100.
7. Shang XF, Yang CJ, Morris-Natschke SL, et al. Biologically active isoquinoline alkaloids covering 2014-2018. *Med Res Rev.* 2020 Nov;40(6):2212-2289. doi: 10.1002/med.21703.
8. Михайловский А.Г., Погорелова Е.С., Чашина С.В., Першина Н.Н. Синтез и анальгетическая активность 3,3-диалкилзамещенных

аналогов дротаверина. *Химико-фармацевтический журнал.* 2021;55(1):19-24. [Mikhailovskii AG, Pogorelova ES, Chashchina SV, Pershina NN. Synthesis and analgesic activity of 3,3-dialkyl-substituted drotaverine analog. *Khimiko-farmatsevticheskii zhurnal.* 2021;55(1):19-24. (In Russ.)]. doi: 10.30906/0023-1134-2021-55-1-19-24.

9. Arifian H, Maharani R, Megantara S, et al. Amino-Acid-Conjugated Natural Compounds: Aims, Designs and Results. *Molecules.* 2022 Nov 7;27(21):7631. doi: 10.3390/molecules27217631.

10. Аникина Л.В., Вихарев Ю.Б., Сафин В.А. и др. Противовоспалительная и анальгетическая активность N-(3,3-диметил-3,4-дигидроизохинолил-1)-аминокислот. *Химико-фармацевтический журнал.* 2002;36(2):19-23. [Anikina LV, Vikharev YuB, Safin VA, et al. Antiinflammatory and analgesic activity of N-(3,3-dimethyl-3,4-dihydroisoquinolyl-1)-amino acids. *Khimiko-farmatsevticheskii zhurnal.* 2002;36(2):19-23. (In Russ.)]. EDN: SVVKRH.

11. Зенкова Е.А., Вдовина Г.П., Данилова В.К. и др. Исследование анальгетической активности и оценка вовлеченности опиоидной системы в реализацию антиноцицептивного эффекта производного изохинолина и гексановой кислоты соединения Г-104 в сравнении с наркотическим анальгетиком [Zenkova EA, Vdovina GP, Danilova VK, et al. A study of the analgesic activity and an assessment of the involvement of the opioid system in the implementation of the antinociceptive effect of the isoquinoline and hexanoic acid derivative compound G-104 in comparison with a narcotic analgesic (In Russ.)]. In: News of science: Proceedings of materials the international scientific conference; 2015 Aug 30 31; Karlovy

Vary, Czech Republic; Moscow, Russia. Available from: <https://books.eee-science.ru/downloads/news-of-science/>. Ссылка активна на 07.07.2026. ISBN 978-5-00090-080-2

12. Зенкова Е.А. Доклиническое исследование соединения Г-104 — ненаркотического анальгетика на основе производных изохинолина и гексановой кислоты: дис. канд. наук. Волгоград; 2017. [Zenkova EA. Preclinical study of compound G-104, a non-narcotic analgesic based on isoquinoline and hexanoic acid derivatives. [dissertation] Volgograd; 2017. (In Russ.).] Доступно по: https://old.volgmed.ru/uploads/dsovet/thesis/2-792-zenkova_elena_andreevna.pdf Ссылка активна на 09.09.2026.

13. Огарев Н.П. Московский государственный университет. Разработка и валидация методики количественного определения G-104 в биологических образцах лабораторных животных: отчет о НИР: заключительный. Москва; 2025. Отчет №: PK001/13/11/2025. [Ogarev NP Moscow State University. Razrabotka i validatsiya metodiki kolichestvennogo opredeleniya G-104 v biologicheskikh obraztsakh laboratornykh zhivotnykh: otchet o NIR: zaklyuchitel'nyy [Development and validation of a method for the quantitative determination of G-104 in biological samples of laboratory animals: research report: final. Moscow; 2025 Dec. Report No.: PK001/13/11/2025. (In Russ.).]

14. Daina A, Zoete V. Testing the predictive power of reverse screening to infer drug targets, with the help of machine learning. *Commun Chem*. 2024 May 9;7(1):105. doi: 10.1038/s42004-024-01179-2.

15. Keiser MJ, Roth BL, Armbruster BN, et al. Relating protein pharmacology by ligand chemistry. *Nat Biotechnol*. 2007 Feb;25(2):197-206. doi: 10.1038/nbt1284.

16. Yao ZJ, Dong J, Che YJ, et al. TargetNet: a web service for predicting potential drug-target interaction profiling via multi-target SAR models. *J Comput Aided Mol Des*. 2016 May;30(5):413-24. doi: 10.1007/s10822-016-9915-2.

17. Awale M, Raymond JL. Polypharmacology Browser PPB2: Target Prediction Combining Nearest Neighbors with Machine Learning. *J Chem Inf Model*. 2019 Jan 28;59(1):10-17. doi: 10.1021/acs.jcim.8b00524.

18. Jain A, Jain K, Bhardawaj N. Analgesic efficacy of low-dose intrathecal neostigmine in combination with fentanyl and bupivacaine for total knee replacement surgery. *J Anaesthesiol Clin Pharmacol*. 2012 Oct;28(4):486-90. doi: 10.4103/0970-9185.101927

19. Basnet A, Butler S, Honoré PH, et al. Donepezil provides positive effects to patients treated with gabapentin for neuropathic pain: an exploratory study. *Acta Anaesthesiol Scand*. 2014 Jan;58(1):61-73. doi: 10.1111/aas.12218.

20. Ariel N, Ordentlich A, Barak D, et al. The 'aromatic patch' of three proximal residues in the human acetylcholinesterase active centre allows for versatile interaction modes with inhibitors. *Biochem J*. 1998 Oct 1;335 (Pt 1)(Pt 1):95-102. doi: 10.1042/bj3350095.

21. Wojtunik-Kulesza KA, Targowska-Duda K, Klimek K, et al. Volatile terpenoids as potential drug leads in Alzheimer's disease. *Open Chem*. 2017;15:332-343. doi:10.1515/chem-2017-0040.

22. Ordentlich A, Barak D, Kronman C, et al. Contribution of aromatic moieties of tyrosine 133 and of the anionic subsite tryptophan 86 to catalytic efficiency and allosteric modulation of acetylcholinesterase. *J Biol Chem*. 1995 Feb 3;270(5):2082-91. doi: 10.1074/jbc.270.5.2082.

23. Faerber L, Drechsler S, Ladenburger S, et al. The neuronal 5-HT3 receptor network after 20 years of research—evolving concepts in management of pain and inflammation. *Eur J Pharmacol*. 2007 Mar 29;560(1):1-8. doi: 10.1016/j.ejphar.2007.01.028.

24. Liao C, Guo J, Rui J, et al. 5-HT3a receptor contributes to neuropathic pain by regulating central sensitization in a rat with brachial plexus avulsion. *Physiol Behav*. 2024 Apr 1;277:114503. doi: 10.1016/j.physbeh.2024.114503.

25. Kayser V, Elfassi IE, Aubel B, et al. Mechanical, thermal and formalin-induced nociception is differentially altered in 5-HT1A-/-, 5-HT1B-/-, 5-HT2A-/-, 5-HT3A-/- and 5-HTT-/- knock-out male mice. *Pain*. 2007 Aug;130(3):235-248. doi: 10.1016/j.pain.2006.11.015.

26. McCleane GJ, Suzuki R, Dickenson AH. Does a single intravenous injection of the 5HT3 receptor antagonist ondansetron have an analgesic

effect in neuropathic pain? A double-blinded, placebo-controlled cross-over study. *Anesth Analg*. 2003 Nov;97(5):1474-1478. doi: 10.1213/01.ANE.0000085640.69855.51.

27. Hazai E, Joshi P, Skoviak EC, et al. A comprehensive study on the 5-hydroxytryptamine(3A) receptor binding of agonists serotonin and m-chlorophenylbiguanidine. *Bioorg Med Chem*. 2009 Aug 15;17(16):5796-805. doi: 10.1016/j.bmc.2009.07.022.

28. Spier AD, Lummis SC. The role of tryptophan residues in the 5-Hydroxytryptamine(3) receptor ligand binding domain. *J Biol Chem*. 2000 Feb 25;275(8):5620-5. doi: 10.1074/jbc.275.8.5620.

29. Вихарев Ю.Б. Противовоспалительная и анальгетическая активности производных 3,3-диалкил-3,4-дигидроизохинолинов и фенэтиламидов дис. канд. биол. наук. Томск; 2005. [Vikharev BYu. Anti-inflammatory and analgesic activities of 3,3-dialkyl-3,4-dihydroisoquinoline and phenethylamide derivatives. [dissertation] Tomsk; 2005. Доступно по: https://rusneb.ru/catalog/000199_000009_002753536/ Ссылка активна на 09.09.2026.

30. Abdel-Halim MS, Hamberg M, Sjöquist B, Anggård E. Identification of prostaglandin D2 as a major prostaglandin in homogenates of rat brain. *Prostaglandins*. 1977 Oct;14(4):633-43. doi: 10.1016/0090-6980(77)90190-3.

31. Kanda H, Kobayashi K, Yamanaka H, Noguchi K. COX-1-dependent prostaglandin D2 in microglia contributes to neuropathic pain via DP2 receptor in spinal neurons. *Glia*. 2013 Jun;61(6):943-56. doi: 10.1002/glia.22487.

32. Hirai H, Tanaka K, Yoshie O, et al. Prostaglandin D2 selectively induces chemotaxis in T helper type 2 cells, eosinophils, and basophils via seven-transmembrane receptor CRTH2. *J Exp Med*. 2001 Jan 15;193(2):255-61. doi: 10.1084/jem.193.2.255.

33. MacLean Scott E, Solomon LA, Davidson C, et al. Activation of Th2 cells downregulates CRTh2 through an NFAT1 mediated mechanism. *PLoS One*. 2018 Jul 3;13(7):e0199156. doi: 10.1371/journal.pone.0199156.

34. Pettipher R, Hansel TT, Armer R. Antagonism of the prostaglandin D2 receptors DP1 and CRTH2 as an approach to treat allergic diseases. *Nat Rev Drug Discov*. 2007 Apr;6(4):313-25. doi: 10.1038/nrd2266.

35. Sidharta PN, Diamant Z, Dingemans J. Single- and multiple-dose tolerability and pharmacokinetics of the CRTH2 antagonist setipiprant in healthy male subjects. *Fundam Clin Pharmacol*. 2014 Dec;28(6):690-9. doi: 10.1111/fcp.12079.

36. Wang L, Yao D, Deepak RNK, et al. Structures of the Human PGD2 Receptor CRTH2 Reveal Novel Mechanisms for Ligand Recognition. *Mol Cell*. 2018 Oct 4;72(1):48-59.e4. doi: 10.1016/j.molcel.2018.08.009.

37. Issahaku AR, Agoni C, Soremekun OS, et al. Same Target, Different Therapeutic Outcomes: The Case of CAY10471 and Fevipiprant on CRTh2 Receptor in Treatment of Allergic Rhinitis and Asthma. *Comb Chem High Throughput Screen*. 2019;22(8):521-533. doi: 10.2174/138620732266619091913006.

38. Karshikoff B, Tadros MA, Mackey S, Zouikr I. Neuroimmune modulation of pain across the developmental spectrum. *Curr Opin Behav Sci*. 2019 Aug;28:85-92. doi: 10.1016/j.cobeha.2019.01.010.

39. Choi CH, Kim WM, Lee HG, et al. Roles of opioid receptor subtype in the spinal antinociception of selective cyclooxygenase 2 inhibitor. *Korean J Pain*. 2010 Dec;23(4):236-41. doi: 10.3344/kjp.2010.23.4.236.

40. Nishiyama T. Analgesic effects of intrathecally administered celecoxib, a cyclooxygenase-2 inhibitor, in the tail flick test and the formalin test in rats. *Acta Anaesthesiol Scand*. 2006 Feb;50(2):228-33. doi: 10.1111/j.1399-6576.2006.00921.x.

41. Meagher EA. Cardiovascular and renovascular implications of COX-2 inhibition. *Curr Pharm Des*. 2004;10(6):603-11. doi: 10.2174/1381612043453153.

42. Wallace JL, Muscará MN. Selective cyclo-oxygenase-2 inhibitors: cardiovascular and gastrointestinal toxicity. *Dig Liver Dis*. 2001 Dec;33 Suppl 2:S21-8. doi: 10.1016/s1590-8658(01)80155-9.