

ISSN 1814-6023 (Print)
ISSN 2524-2350 (Online)
УДК 577.151.42:004.94
<https://doi.org/10.29235/1814-6023-2024-21-1-16-25>

Поступила в редакцию 09.12.2023
Received 09.12.2023

А. С. Доронькина¹, А. А. Рудак¹, И. П. Жаворонок¹, В. Г. Богдан²

¹Институт физиологии НАН Беларуси, Минск, Республика Беларусь
²Отделение медицинских наук НАН Беларуси, Минск, Республика Беларусь

ВИРТУАЛЬНЫЙ СКРИНИНГ БИОЛОГИЧЕСКОЙ АКТИВНОСТИ АМИДОВ ЖИРНЫХ КИСЛОТ

Аннотация. Проведено 3D-моделирование с целью изучения биодоступности амидов жирных кислот. Методом молекулярного докинга построены их комплексы с рецептором PPAR α . Показано, что амиды жирных кислот, исходя из «правила пяти» Липинского, в связи с низкой растворимостью в воде, высокой липофильностью и конформационной гибкостью обладают слабой биодоступностью, что ограничивает их усвояемость при пероральном приеме. В результате докинга амидов жирных кислот с рецептором PPAR α выявлено образование стабильных комплексов, которые характеризуются наличием водородных связей и сетью ван-дер-ваальсовых контактов.

Ключевые слова: пальмитоилэтаноламид, стеароилэтаноламид, пальмитамид глицина, молекулярный докинг, PPARs-рецепторы

Для цитирования: Виртуальный скрининг биологической активности амидов жирных кислот / А. С. Доронькина [и др.] // Вест. Нац. акад. наук Беларуси. Сер. мед. наук. – 2024. – Т. 21, № 1. – С. 16–25. <https://doi.org/10.29235/1814-6023-2024-21-1-16-25>

Anastasya S. Doronkina¹, Anhelina A. Rudak¹, Irina P. Zhavoronok¹, Vasilii G. Bogdan²

¹Institute of Physiology of the National Academy of Sciences of Belarus, Minsk, Republic of Belarus
²Department of Medical Sciences of the National Academy of Sciences of Belarus, Minsk, Republic of Belarus

VIRTUAL SCREENING OF THE BIOLOGICAL ACTIVITY OF FATTY ACID AMIDES

Abstract. 3D modeling of fatty acid amides was carried out in order to study their bioavailability indicators. Fatty acid amide complexes with the PPAR α receptor were constructed by molecular docking. It was shown that fatty acid amides, based on Lipinsky's rule of five, due to their low solubility in water, high lipophilicity and flexibility, have weak bioavailability, which limits their digestibility when taken orally. As a result of docking fatty acid amides with the PPAR α receptor, stable complexes are formed. They are characterized by the presence of hydrogen bonds and a network of Van der Waals contacts.

Keywords: palmitoylethanolamide, stearoylethanolamide, palmitoylglycine, nociceptive sensitivity, molecular docking, PPARs receptors

For citation: Doronkina A. S., Rudak A. A., Zhavoronok I. P., Bogdan V. G. Virtual screening of the biological activity of fatty acid amides. *Vesti Natsyynal'nai akademii navuk Belarusi. Seryya medytsynskikh navuk = Proceedings of the National Academy of Sciences of Belarus. Medical series*, 2024, vol. 21, no. 1, pp. 16–25 (in Russian). <https://doi.org/10.29235/1814-6023-2024-21-1-16-25>

Введение. Нейропатия включает большое количество заболеваний, такие как сахарный диабет, онкология, инфекция, травмы и т. д., которые возникают вследствие повреждения нервов и сопровождаются сенсорными дисфункциями, спонтанной болью (стреляющей, жгучей или ощущением покалывания), а также усилением болевой реакции на механические и термические раздражители [1, 2].

Несмотря на высокую распространенность нейропатии, современные препараты, используемые для лечения данной патологии, эффективны лишь частично, а их долгосрочные эффекты являются недостаточными [3]. В настоящее время рекомендуемые лекарственные средства первой линии (трициклические антидепрессанты, ингибиторы обратного захвата серотонина/норадреналина и габапентоиды) дают ограниченный эффект у небольшой группы пациентов, а также обладают рядом побочных эффектов (нарушение концентрации внимания, координации, ухудшение памяти, тремор, тахикардия и др.) [4, 5]. В исследовании Finnegru с соавт. сообщается, что из четырех человек, которые прошли курс лечения нейропатии по стандартной схеме, только один чувствует облегчение на 50 % относительно плацебо [6, 7].

Таким образом, существует острая необходимость в разработке лекарственных средств и новых методов лечения, которые бы не вызывали зависимости и обладали меньшим количеством побочных эффектов.

За последние десятилетия липиды как сигнальные молекулы активно изучались как у здоровых лиц, так и у пациентов с патологией. Среди биогенных сигнальных липидов стоит выделить амиды жирных кислот (FAAs), которые вовлечены в регуляцию процессов воспаления, нейротрансмиссии, метаболизма, фертильности и стресса. В их составе содержатся насыщенные моно- или полиненасыщенные жирные кислоты, которые и определяют сигнальные функции этих амидов [8]. Наиболее изученными из FAAs являются пальмитоилэтаноламид (PEA), стеароилэтаноламид (SEA) и пальмитамид глицина (PGlyA).

FAAs проявляют свою биологическую активность посредством активации различных типов рецепторов: связанных с G-белком мембранных (GPCR), ванилоидных (TRPV1), ядерных (PPAR α и PPAR γ) и каннабиноидных (CB1 и CB2).

Рецепторы, активирующие пролиферацию пероксисом (PPARs), представляют собой транскрипционные факторы, которые принадлежат к суперсемейству ядерных рецепторов и включают три изоформы (PPAR α , PPAR β (ранее δ) и PPAR γ). PPARs играют важнейшую физиологическую роль в качестве регулятора липидного обмена [9]. С другой стороны, лиганды PPARs оказывают противовоспалительное действие, предотвращая активацию медиаторов воспаления при нейродегенеративных и аутоиммунных заболеваниях.

В последние годы все возрастающую роль в процессе создания новых лекарственных препаратов играют методы компьютерного молекулярного моделирования, которые позволяют значительно сократить сроки разработки лекарств и существенно уменьшить финансовые расходы.

Цель исследования – провести квантово-химическое моделирование амидов жирных кислот и проанализировать их комплексы с рецептором PPAR α .

Для достижения поставленной цели необходимо было решить следующие задачи:

- 1) выявить особенности показателей биодоступности PEA, SEA и PGlyA по «правилу пяти» Липинского;
- 2) определить селективность антагониста GW6471 посредством построения и анализа комплексов с PPAR α , PPAR β , PPAR γ ;
- 3) осуществить молекулярный докинг рецептора PPAR α с PEA, SEA и PGlyA, проанализировать свойства полученных комплексов.

Материалы и методы исследования. В настоящем исследовании было использовано швейцарское программное обеспечение ADME online (<http://www.swissadme.ch>) для прогнозирования фармакокинетических параметров, которые связаны как с «абсорбцией, распределением, метаболизмом и выведением» (ADME), в частности с химическим составом соединений и биобезопасностью молекул, так и с их физико-химическими свойствами [10]. ADME дает возможность оценивать параметры выбранных соединений и предоставляет информацию, позволяющую на ранней стадии выявить возможные сложности в процессе разработки фармакологического препарата. С помощью веб-инструмента SwissADME были получены радары биодоступности лигандов, которые отражают 6 параметров: растворимость, размер, полярность, липофильность, гибкость и насыщенность [11].

Примечательно, что при пероральном приеме исследуемой субстанции ADME предоставляет платформу для оценки биодоступности с помощью «правила пяти» Липинского, которое было использовано для исследования FAAs (PEA, SEA, PGlyA). Согласно данному правилу, лекарственное средство для перорального приема должно иметь молекулярную массу <500 г/моль, липофильность $\log P < 5$, долю атомов углерода в sp^3 -гибридизации $\geq 0,25$, количество доноров водородных связей <5, количество акцепторов водородных связей <10 и молярную рефракционную способность 40–130 [12].

Липофильность была выражена $\log P$. Этот коэффициент, показывающий отношение *n*-октанола к воде, указывает на гидрофобность молекул лекарственного средства и влияет на абсорбцию, биодоступность, метаболизм. В литературных источниках отмечается, что при $\log P > 5,0$ снижается абсорбция данного соединения в организме [13].

Согласно имеющимся в литературе данным, молекулярный вес является важным фактором при усвояемости молекулы, при этом у 80 % всех существующих лекарственных средств молекулярная масса составляет <450 г/моль. В свою очередь свойство растворимости соединения прогнозируется на основе значения $\log S$, что дает возможность исключить из эксперимента соединения с низким или очень высоким уровнем данного показателя. Предпочтительны значения >-5 и <6 . Площадь молекулярной полярной поверхности (TPSA), которая характеризует транспортные свойства лекарственного средства, должна составлять $<160 \text{ \AA}^2$ [11, 14].

Молекулярный докинг. При обработке данных использовали персональный компьютер Honor MagicBook 15 BMN-WFQ9HN (центральный процессор на 4,2 ГГц) с операционной системой Windows 11. Построение 2D-структуры амидов жирных кислот осуществляли в Chem Draw, после чего копировали формулу в Chem 3D и оптимизировали с помощью методов молекулярной механики [15].

Кристаллическая структура целевых белков-рецепторов (PDB ID: PPAR α -3GWX, PPAR β -3GZ9, PPAR γ -2HFP) была загружена из Банка данных белков (<http://www.resb.org/pdb>) в формате PDB и подготовлена средствами AutoDock tools. Первоначальная оптимизация геометрии соединений выполнена с помощью HyperChem (версия 8.0 Hypercube, Inc., Альберта, Канада). Для визуализации закрепленного положения использовали UCSF CHIMERA 1.16, Molegro Molecular Viewer 2.5 и Discovery Studio 2016 [16].

Молекулы, не принадлежащие белку, были исключены из эксперимента путем удаления строк, начинающихся с HETATM и CONNECT. Структура файла была сохранена и готова для анализа стыковки.

В CHIMERA на первом этапе загружали для совместного докинга антагонист к PPAR α GW6471 с одним из рецепторов (PPAR α , PPAR β , PPAR γ), а на втором этапе – для докинга между PPAR α и одним из амидов жирных кислот (PEA, SEA и PGlyA). После добавления двух соединений в программу рисовали прямоугольник размером $92,54 \times 72,71 \times 86,47 \text{ \AA}$ для точного определения размера и местоположения веществ в пространстве и запускали докинг молекул. Для исследования молекулярного докинга использовали инструмент AutoDock/Vina (алгоритм Бройден–Голдфарба–Шанно) [13].

Результаты и их обсуждение. В данном исследовании нами установлены показатели биодоступности выбранных амидов жирных кислот посредством компьютерного анализа *in silico*, а также выполнено моделирование комплекса белок–лиганд с использованием методов молекулярного докинга.

Биодоступность амидов жирных кислот оценивали по «правилу пяти» Липинского, которое охватывает следующие физико-химические параметры: молекулярная масса, липофильность ($\log P$), количество доноров Н-связей, акцепторы Н-связей, площадь полярной поверхности (TPSA) и растворимость ($\log S$).

Значения $\log P$ амидов жирных кислот составляли больше 5, а именно: для PEA – 6,86, для SEA – 7,27, а для PGlyA – 6,46, что, в свою очередь, больше 5 и показывает невысокую проходимость через клеточную мембрану. Количество акцепторов водородных связей (в частности, атомов О и N) и количество доноров водородных связей во всех структурах соответствовали правилу Липинского (меньше 10 и 5 соответственно).

Обнаружено, что у всех соединений TPSA ниже 160 \AA^2 (от 32,26 до 66,40 \AA^2) молекулярная масса составляет <450 г/моль (от 285,51 до 327,55 г/моль). Согласно критериям биодоступности, количество вращающихся связей между атомами должно быть ≤ 10 . Имеющееся у всех исследованных соединений количество вращающихся связей (17 для PEA и PGlyA, до 19 для SEA) указывает на высокую конформационную гибкость этих соединений. Результаты расчетов представлены в табл. 1 и на рис. 1.

Исследование данных амидов жирных кислот на соответствие правилу Липинского предполагает низкую биодоступность из-за их низкой растворимости в воде, высокой липофильности и конформационной гибкости, что ограничивает всасывание при пероральном приеме.

L. Sobellis с соавт. в 2011 г. предложили две новые рецептуры, описанные для PEA: микронизированный и ультрамикронизированный PEA (PEA-m и PEA-um) [17].

Таблица 1. Показатели биодоступности амидов жирных кислот

Table 1. Bioavailability indicators of fatty acid amides

Показатель	FAAs	PEA	SEA	PGlyA
Липофильность (logP)		6,86	7,27	6,46
Площадь молекулярной полярной поверхности (TPSA, Å ²)		32,26	49,33	66,40
Количество атомов в молекуле		59	64	57
Молекулярная масса, г/моль		285,51	327,55	313,48
Количество акцепторов водородных связей в молекуле		2	2	3
Количество доноров водородных связей		2	2	2
Растворимость (logS)		-4,51	-4,98	4,13
Биодоступность, %		0,55	0,55	0,85
Количество вращающихся связей		17	19	17
Доля атомов углерода в sp ³ -гибридизации		1,00	0,95	0,89

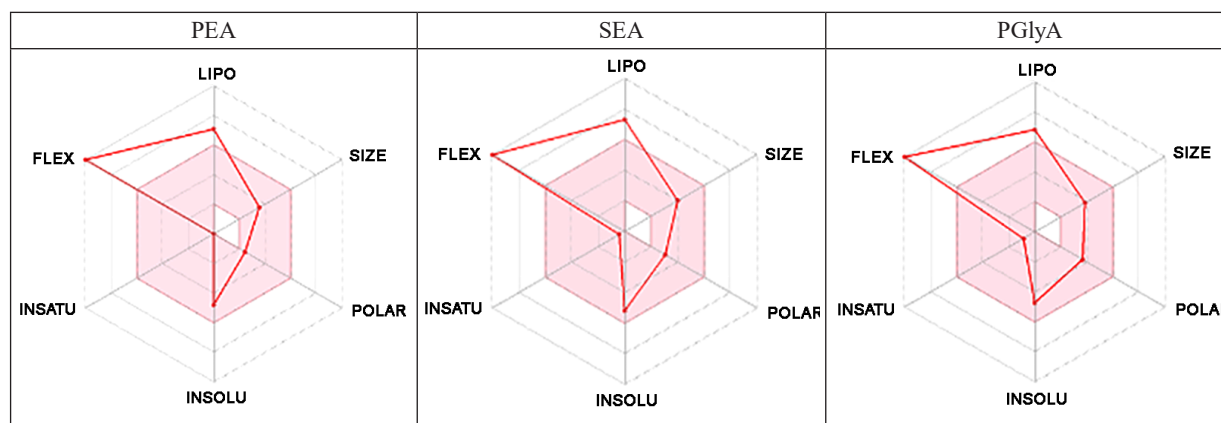


Рис. 1. Радиолокационная диаграмма биодоступности исследуемых амидов жирных кислот.

POLAR – полярность, LIPO – липофильность, SIZE – размер, INSOLU – растворимость, FLEX – гибкость, INSATU – насыщенность (доля атомов углерода в sp³-гибридизации). Розовая область представляет оптимальный диапазон для каждого свойства (липофильность: logP от -0,7 до 5, размер: MW от 150 до 500 г/моль, площадь молекулярной полярной поверхности: TPSA от 20 до 130 Å², растворимость: logS от -5 до 6, насыщенность: доля атомов углерода в sp³-гибридизации не менее 0,25, гибкость: не более 10 вращающихся связей)

Fig. 1. Bioavailability radar chart of the studied fatty acid amides. POLAR – polarity, LIPO – lipophilicity, SIZE – size, INSOLU – solubility, FLEX – flexibility, INSATU – saturation (carbon atom content in sp³ hybridization).

The pink area represents the optimal range for each property (lipophilicity: logP from -0.7 to 5, size: MW from 150 to 500 g/mol, molecular polar surface area: TPSA from 20 to 130 Å², solubility: logS from -5 to 6, saturation: carbon atom content in sp³ hybridization is not less than 0.25, flexibility: no more than 10 rotatable bonds)

Пероральный прием как микронизированного PEA (размер частиц от 100 до 700 мкм), так и ультрамикронизированного (размер частиц от 10 до 0,8 мкм) показал высокие фармакологические результаты при воспалительной боли, вызванной каррагинданом, в сравнении с немикронизированным соединением [4].

Анализ молекулярного докинга. В настоящее время установлено, что рецепторы PPARs не только активируют пролиферацию пероксисом, но и контролируют обмен углеводов, жиров и белков клетке, процессы клеточной дифференцировки и апоптоза, а также влияют на развитие системного воспаления, состояние эндотелия сосудов, уровень резистентности к инсулину [9]. Для определения селективности стыковки антагониста GW6471 с одним из рецепторов PPAR α , PPAR β , PPAR γ были применены AutoDock/Vina, CHIMERA, Molegro Molecular Viewer 2.5.

Молекула антагониста была пристыкована к активному домену рецепторного белка (PPAR α , PPAR β или PPAR γ) (рис. 2, 3). Стыковка и оценка полученного комплекса представлены в табл. 2.

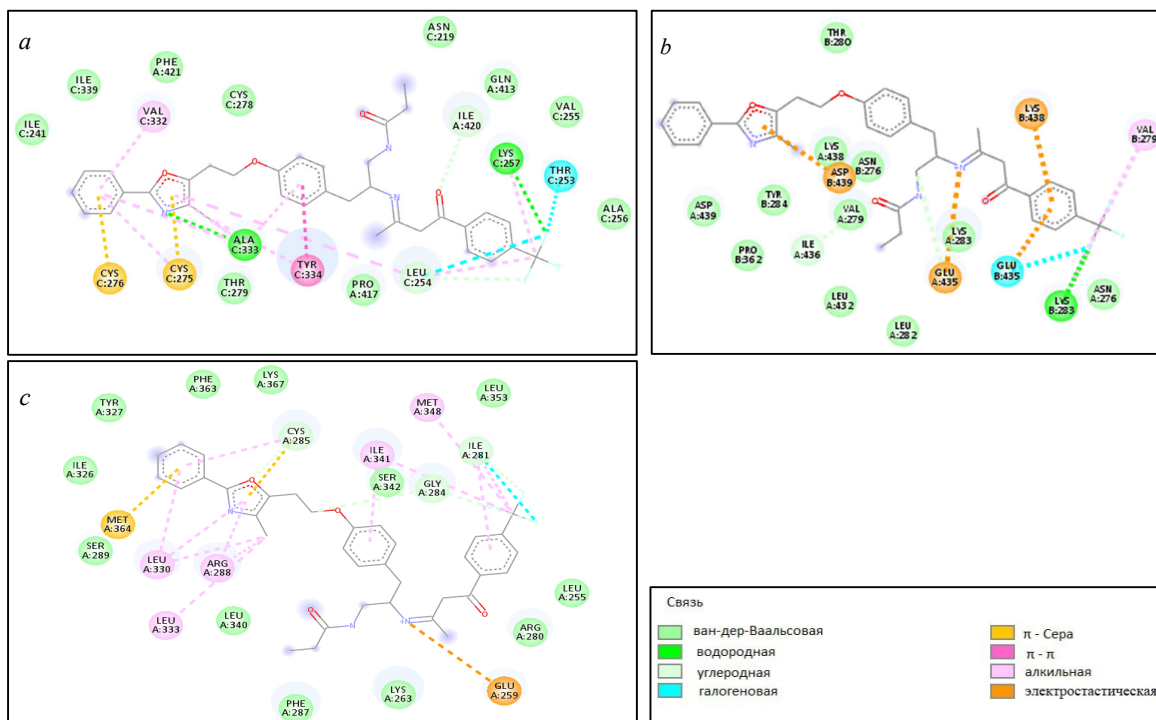


Рис. 2. Элементы структуры PPARs (PPAR α (a), PPAR β (b), PPAR γ (c)) в комплексе с GW6471
 Fig. 2. Structure elements of PPARs (PPAR α (a), PPAR β (b), PPAR γ (c)) in complex with GW6471

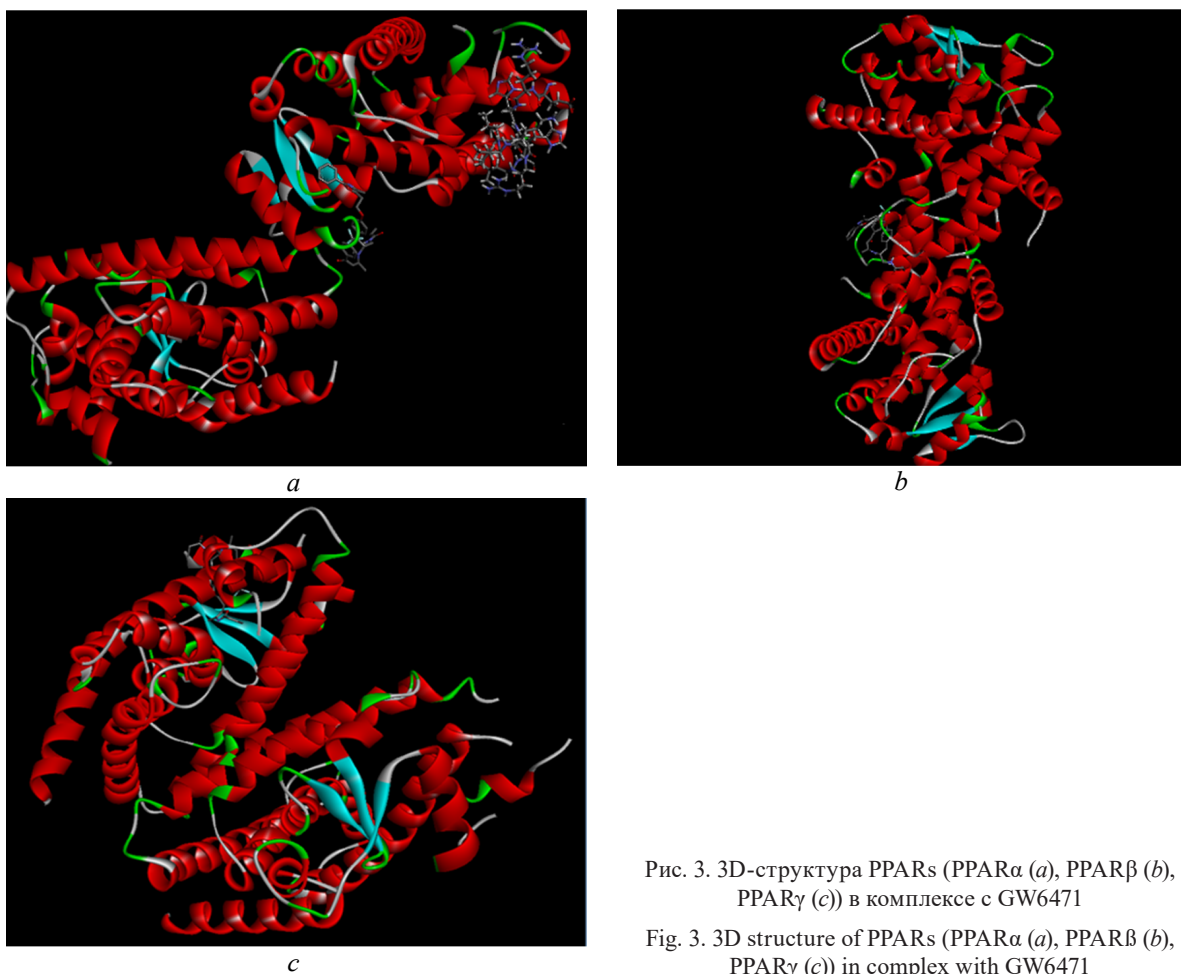


Рис. 3. 3D-структура PPARs (PPAR α (a), PPAR β (b), PPAR γ (c)) в комплексе с GW6471
 Fig. 3. 3D structure of PPARs (PPAR α (a), PPAR β (b), PPAR γ (c)) in complex with GW6471

Таблица 2. Анализ молекулярного докинга PPARs (PPAR α , PPAR β , PPAR γ) с GW6471Table 2. Analysis of molecular docking of PPARs (PPAR α , PPAR β , PPAR γ) with GW6471

Комплекс	PPAR α + GW6471	PPAR β/δ + GW6171	PPAR γ + GW6471
Скорость химической реакции (<i>V</i>), моль/л·с	8,8	7,6	8,6
Аминокислотные остатки рецептора, участвующие в образовании водородных связей	LYS C:257 ALA C:333	LYS B:283	Нет
Энергия водородной связи, ккал/моль	-2,500	-0,883	Нет
Аминокислотные остатки рецептора, участвующие в образовании ван-дер-ваальсовых связей	ILE C:241 ILE C:339 PHE A:421 CYS C:278 ASN C:219 GLN A:413 VAL C:255 ALA C:256 THR C:279 PRO A:417	THR B:280 LYS A:438 ASN B:276 VAL A:279 TYR B:284 PRO B:362 ASP A:439 LEU A:432 LEU A:282 LYS A:283 ASN A:276	TYR A:327 PHE A:363 LYS A:367 SER A:347 LEU A:353 SER A:289 ILE A:326 LEU A:340 RHE A:287 LUS A:263 ARG A:280 LEU A:255
Аминокислотные остатки рецептора, участвующие в образовании π - π связей	TYR C:334	Нет	Нет

Из табл. 2 видно, что скорость химической реакции образования комплекса рецептор–антагонист составляет примерно от 7,60 до 8,80 моль/л·с. Исследование структурных комплексов рецепторов PPARs с GW6471 показывает, что антагонист с PPAR α образует две водородные связи с остатками LYS C:257 с атомом фтора и ALA C:333 с атомом азота, GW6471 с PPAR β – одну водородную связь с остатком LYS B:283 с атомом фтора. В то же время в комплексе антагонист с PPAR γ водородные связи не выявлены. Энергия полученной водородной связи в первом комплексе равна 2,50 ккал/моль, а во втором – 0,88 ккал/моль (табл. 2). Обнаружено специфическое π - π взаимодействие аминокислотного остатка PPAR α (TYR C:334) с пиррольным кольцом лиганда GW6471 (см. рис. 2).

Анализ методами молекулярного моделирования комплексов показал, что все PPARs с лигандом образуют сеть ван-дер-ваальсовых контактов, суммарное число которых варьируется от 10 (PPAR α + GW6471) до 12 (PPAR γ + GW6471) (табл. 2).

Таким образом, данные молекулярного докинга свидетельствуют о том, что в комплексе PPAR α + GW6471 имеются два водородных контакта с энергией связи 2,50 ккал/моль, π -стэкинг между π -сопряженными системами пиррольного кольца лиганда и аминокислотного остатка рецептора (TYR C:334), а также 10 ван-дер-ваальсовых связей, которые играют роль стабилизации структурных комплексов. Этого достаточно для формирования устойчивого соединения рецептор–лиганд. Между PPAR β и GW6471 образована одна водородная связь с энергией 0,88 ккал/моль, что, в свою очередь, указывает на низкий уровень контакта в комплексе между веществами, несмотря на наличие 11 ван-дер-ваальсовых связей. В то же время между PPAR γ и GW6471 получены 12 ван-дер-ваальсовых контактов, однако при отсутствии водородных связей комплекс не является устойчивым. Исходя из полученных данных, GW6471 полноценно можно считать антагонистом к PPAR α -рецепторам (см. рис. 2, табл. 2).

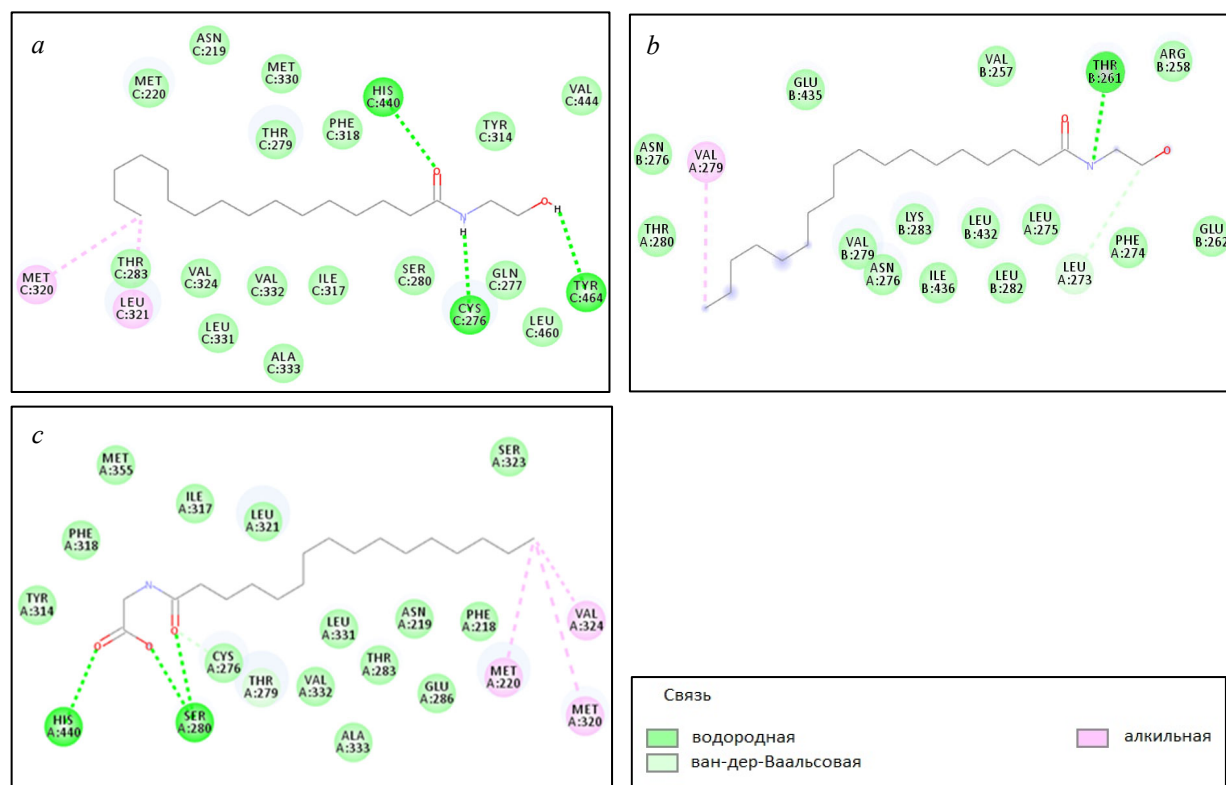
На следующем этапе исследования были проанализированы результаты молекулярного докинга выбранных амидов жирных кислот с рецептором PPAR α . Скорость химической реакции образования комплекса PPAR α –амид жирной кислоты (PEA, SEA, PGlyA) составляет примерно от 5,70 до 6,50 моль/л·с.

Как видно из табл. 3, PEA при взаимодействии с PPAR α образует три водородные связи (остатки HIS C:440 и TYR C:464 с атомами кислорода, CYS C:276 с атомом азота), в комплексе SEA с PPAR α выявлена одна водородная связь THR B:261 с атомом азота, а при взаимодействии PGlyA с PPAR α обнаружено также три водородные связи аминокислотных остатков HIS A:440 и SER A:280 с атомами кислорода. При этом энергия полученных водородных связей в первом комплексе равна 2,838 ккал/моль, во втором – 2,500, а в третьем – 3,086 ккал/моль. Все исследуемые амиды жирных кислот в комплексе с PPAR α формируют ван-дер-ваальсовые связи, суммарное число которых варьируется от 13 (SEA) до 16 (PEA) (рис. 4, 5).

Т а б л и ц а 3. Анализ молекулярного докинга PPAR α с амидами жирных кислот (PEA, SEA, PGlyA)Table 3. Analysis of molecular docking of PPAR α with FAAs (PEA, SEA, PGlyA)

Комплекс	PPAR α + PEA	PPAR α + SEA	PPAR α + PGlyA
Скорость химической реакции (V), моль/л·с	6,4	5,7	6,5
Количество водородных связей	3	1	3
Аминокислотные остатки рецептора, участвующие в образовании водородных связей	HIS C:440 CYS C:276 TYR C:464	THR B:261	HIS A:440 SER A:280
Энергия водородной связи, ккал/моль	-2,838	-2,500	-3,086
Аминокислотные остатки рецептора, участвующие в образовании ван-дер-ваальсовых связей	MET C:220 MET C:330 ASN C:219 THR C:279 THR C:283 PHE C:318 TYR C:314 VAL C:444 VAL C:324 VAL C:332 LEU C:331 LEU C:460 ALA C:333 ILE C:317 SER C:280 GLN C:277	ASN B:276 ASN A:276 THR A:280 GLU B:435 GLU B:262 PHE A:274 VAL B:257 VAL B:279 ARG B:258 LYS B:283 LEU B:432 LEU B:282 ILE B:436	MET A:355 ASN A:219 THR A:283 PHE A:318 PHE A:218 TYR A:314 VAL A:332 LEU A:321 LEU A:331 ILE A:317 SER A:323 CYS A:276 GLU A:286 ALA A:333

Следовательно, данные молекулярного докинга свидетельствуют о том, что в комплексе PPAR α + PEA и PPAR α + PGlyA имеются три водородных контакта с энергией связи 2,838 и 3,086 ккал/моль, а также 16 и 14 ван-дер-ваальсовых связей соответственно. Этого достаточно для формирования полноценного устойчивого комплекса рецептор–лиганд. В свою очередь, между PPAR α и SEA обнаружена одна водородная связь с энергией 2,500 ккал/моль, что может указывать на более низкий уровень контакта, чем в предыдущих комплексах, однако наличие 13 ван-дер-ваальсовых контактов сохраняет полноценную устойчивость данного комплекса. Таким образом, FAAs (PEA, SEA и PGlyA) способны образовывать стабильный комплекс с PPAR α -рецепторами.

Рис. 4. Элементы структуры PPAR α в комплексе с FAAs (PEA (a), SEA (b), PGlyA (c))Fig. 4. Structure elements of PPAR α in complex with FAAs (PEA (a), SEA (b), PGlyA (c))

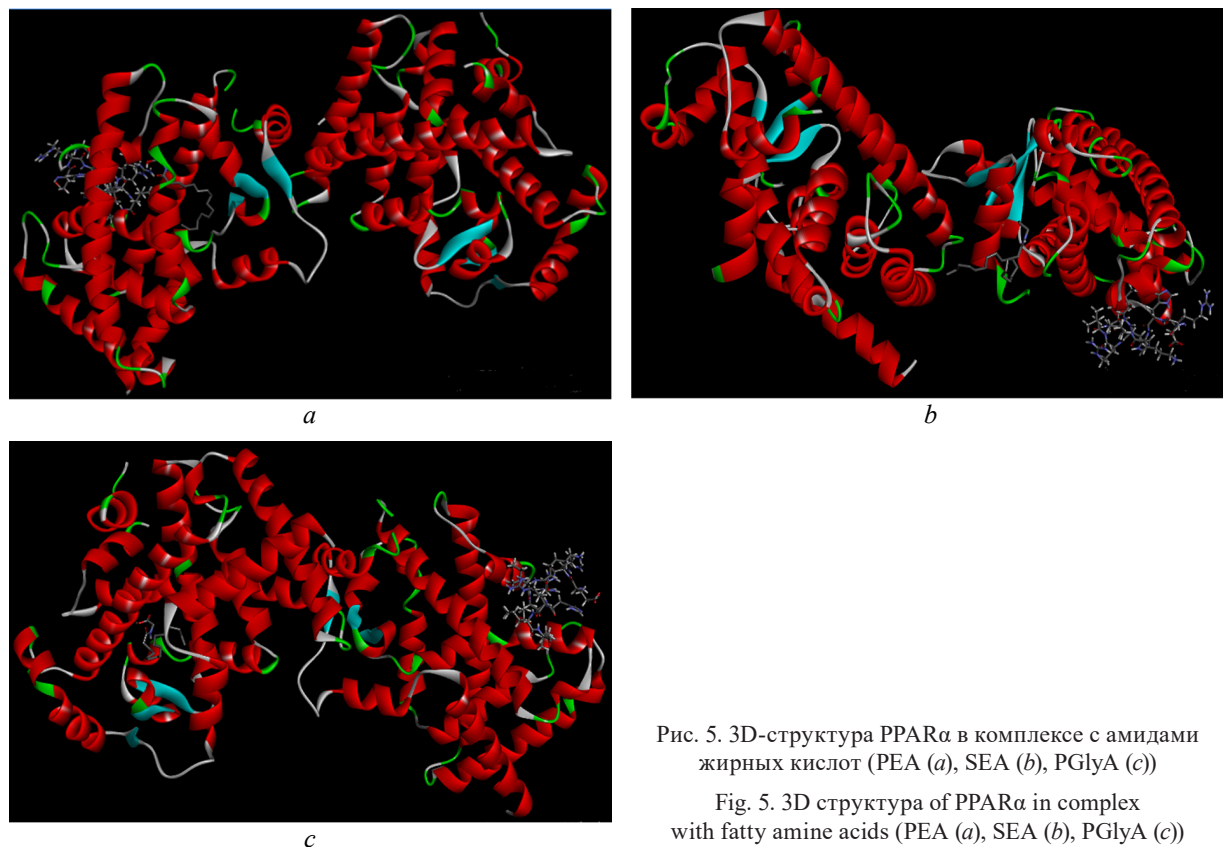


Рис. 5. 3D-структура PPAR α в комплексе с амидами жирных кислот (PEA (*a*), SEA (*b*), PGlyA (*c*))

Fig. 5. 3D structure of PPAR α in complex with fatty amine acids (PEA (*a*), SEA (*b*), PGlyA (*c*))

Заклучение. Исследование амидов жирных кислот по «правилу пяти» Липинского предполагает слабую биодоступность данных молекул из-за их низкой растворимости в воде, высокой липофильности и конформационной гибкости, что ограничивает усвояемость при пероральном приеме. Для повышения биодоступности FAAs рекомендуется вводить их парентеральными способами.

Анализ комплексов, построенных методами молекулярного моделирования, свидетельствует о том, что GW6471 является антагонистом PPAR α , а для формирования стабильного комплекса наибольший вклад в энергию связывания лиганда с рецептором вносят водородные связи, ван-дер-ваальсовы контакты и специфические π - π взаимодействия. В то же время, согласно полученным данным, взаимодействие GW6471 с PPAR β или PPAR γ не приводило к образованию устойчивых комплексов.

В результате проведения докинга между амидами жирных кислот и рецептором PPAR α установлено, что образуются стабильные комплексы, которые характеризуются наличием водородных связей и сетью ван-дер-ваальсовых контактов. Таким образом, амиды жирных кислот PEA, SEA и PGlyA способны образовывать устойчивые соединения с PPAR α -рецепторами.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Список использованных источников

1. Chronic pain as a symptom or a disease: the IASP classification of chronic pain for the international classification of diseases (ICD-11) / R.-D. Treede [et al.] // *Pain*. – 2019. – Vol. 160, N 1. – P. 19–27. <https://doi.org/10.1097/j.pain.0000000000001384>
2. The IASP classification of chronic pain for ICD-11: chronic neuropathic pain / J. Scholz [et al.] // *Pain*. – 2019. – Vol. 160, N 1. – P. 53–59. <https://doi.org/10.1097/j.pain.0000000000001365>
3. Stratification of neuropathic pain patients: the road to mechanism-based therapy? / J. Forstenpointner [et al.] // *Curr. Opin. Anaesthesiol.* – 2018. – Vol. 31, N 5. – P. 562–568. <https://doi.org/10.1097/ACO.0000000000000642>
4. Ultramicronized palmitoylethanolamide in spinal cord injury neuropathic pain: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial / S. R. Andresen [et al.] // *Pain*. – 2016. – Vol. 157, N 9. – P. 2097–2103. <https://doi.org/10.1097/j.pain.0000000000000623>
5. Rates of opioid misuse, abuse, and addiction in chronic pain: a systematic review and data synthesis / K. E. Vowles [et al.] // *Pain*. – 2015. – Vol. 156, N 4. – P. 569–576. <https://doi.org/10.1097/01.j.pain.0000460357.01998.f1>

6. Neuropathic pain: an updated grading system for research and clinical practice / N. B. Finnerup [et al.] // *Pain*. – 2016. – Vol. 157, N 8. – P. 1599–1606. <https://doi.org/10.1097/j.pain.0000000000000492>
7. Rice, A. S. C. Pain and the global burden of disease / A. S. C. Rice, B. H. Smith, F. M. Blyth // *Pain*. – 2016. – Vol. 57, N 4. – P. 791–796. <https://doi.org/10.1097/j.pain.0000000000000454>
8. Ezzili, C. Fatty acid amide signaling molecules / C. Ezzili, K. Otrubova, D. L. Boger // *Bioorg. Med. Chem. Lett.* – 2010. – Vol. 20, N 20. – P. 5959–5968. <https://doi.org/10.1016/j.bmcl.2010.08.048>
9. Differential expression of peroxisome proliferator-activated receptors (PPARs): tissue distribution of PPAR-alpha, -beta, and -gamma in the adult rat / O. Braissant [et al.] // *Endocrinology*. – 1996. – Vol. 137, N 1. – P. 354–366. <https://doi.org/10.1210/endo.137.1.8536636>
10. Daina, A. SwissADME: A free web tool to evaluate pharmacokinetics, drug-likeness and medicinal chemistry friendliness of small molecules / A. Daina, O. Michielin, V. Zoete // *Sci. Rep.* – 2017. – Vol. 7. – Art. 42717. <https://doi.org/10.1038/srep42717>
11. Hastings, J. ChEBI in 2016: Improved services and an expanding collection of metabolites / J. Hastings, G. Owen, A. Dekker // *Nucl. Acids Res.* – 2016. – Vol. 44, N D1. – P. D1214–D1219. <https://doi.org/10.1093/nar/gkv1031>
12. Spectroscopic studies (geometry optimization, E → Z isomerization, UV/Vis, excited states, FT-IR, HOMO-LUMO, FMO, MEP, NBO, polarization) and anisotropy of thermal and electrical conductivity of new azomethine dyes in stretched polymer matrix / S. Shahab [et al.] // *Silicon*. – 2018. – Vol. 10. – P. 2361–2385. <https://doi.org/10.1007/s12633-018-9773-8>
13. Shahab, S. Antioxidant properties of the phorbol: A DFT approach / S. Shahab, M. Sheikhi // *Russ. J. Chem. B.* – 2020. – Vol. 14. – P. 15–18. <https://doi.org/10.1134/S1990793120010145>
14. Molecular investigations of the newly synthesized azomethines as antioxidants: theoretical and experimental studies / S. Shahab [et al.] // *Curr. Mol. Med.* – 2019. – Vol. 19, N 6. – P. 419–433. <https://doi.org/10.2174/1566524019666190509102620>
15. Investigation of adsorption tyrophostin AG528 anticancer drug upon the CNT (6, 6-6) nanotube: a DFT study / M. Sheikhi [et al.] // *Curr. Mol. Med.* – 2019. – Vol. 19, N 2. – P. 91–104. <https://doi.org/10.2174/1566524019666190226111823>
16. Investigation of the adsorption Rubraca anticancer drug on the CNT (4, 4-8) nanotube as a factor of drug delivery: a theoretical study based on DFT method / M. Sheikhi [et al.] // *Curr. Mol. Med.* – 2019. – Vol. 19, N 7. – P. 473–486. <https://doi.org/10.2174/1566524019666190506143152>
17. Effectiveness of the association micronized N-palmitoylethanolamine (PEA)-transpolydatin in the treatment of chronic pelvic pain related to endometriosis after laparoscopic assessment: a pilot study / L. Cobellis [et al.] // *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.* – 2011. – Vol. 158, N 1. – P. 82–86. <https://doi.org/10.1016/j.ejogrb.2011.04.011>

References

1. Treede R.-D., Rief W., Barke A., Qasim A., Bennet M. I., Benoliel R. [et al.] Chronic pain as a symptom or a disease: the IASP classification of chronic pain for the international classification of diseases (ICD-11). *Pain*, 2019, vol. 160, no. 1, pp. 19–27 <https://doi.org/10.1097/j.pain.0000000000001384>
2. Scholz J., Finnerup N. B., Attal N. J., Aziz Q., Baron R., Bennett M. I. [et al.]. The IASP classification of chronic pain for ICD-11: chronic neuropathic pain. *Pain*, 2019, vol. 160, no. 1, pp. 53–59. <https://doi.org/10.1097/j.pain.0000000000001365>
3. Forstenpointner J., Rehm S., Gierthmühlen J., Baron R. Stratification of neuropathic pain patients: the road to mechanism-based therapy? *Current Opinion in Anesthesiology*, 2018, vol. 31, no. 5, pp. 562–568. <https://doi.org/10.1097/ACO.0000000000000642>
4. Andresen S. R., Bing J., Hansen R. M., Biering-Sørensen F., Johannesen I. L., Hagen E. M., Rice A. S. C., Nielsen J. F., Bach F. W., Finnerup N. B. Ultramicrosized palmitoylethanolamide in spinal cord injury neuropathic pain: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Pain*, 2016, vol. 157, no. 9, pp. 2097–2103. <https://doi.org/10.1097/j.pain.0000000000000623>
5. Vowles K. E., McEntee M. L., Julnes P. S., Frohe T., Ney J. P., van der Goes D. N. Rates of opioid misuse, abuse, and addiction in chronic pain: a systematic review and data synthesis. *Pain*, 2015, vol. 156, no. 4, pp. 569–576. <https://doi.org/10.1097/01.j.pain.0000460357.01998.fl>
6. Finnerup N. B., Haroutounian S., Kamerman P., Baron R., Bennett D. L. H., Bouhassira D. [et al.]. Neuropathic pain: an updated grading system for research and clinical practice. *Pain*, 2016, vol. 157, no. 8, pp. 1599–1606. <https://doi.org/10.1097/j.pain.0000000000000492>
7. Rice A. S. C., Smith B. H., Blyth F. M. Pain and the global burden of disease. *Pain*, 2016, vol. 57, no. 4, pp. 791–796. <https://doi.org/10.1097/j.pain.0000000000000454>
8. Ezzili, C. Fatty acid amide signaling molecules. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, 2010, vol. 20, no. 20, pp. 5959–5968. <https://doi.org/10.1016/j.bmcl.2010.08.048>
9. Braissant O., Fougère F., Scotto C., Dauça M., Wahli W. Differential expression of peroxisome proliferator-activated receptors (PPARs): tissue distribution of PPAR-alpha, -beta, and -gamma in the adult rat. *Endocrinology*, 1996, vol. 137, no. 1, pp. 354–366. <https://doi.org/10.1210/endo.137.1.8536636>
10. Daina A., Michielin O., Zoete V. SwissADME: A free web tool to evaluate pharmacokinetics, drug-likeness and medicinal chemistry friendliness of small molecules. *Scientific Reports*, 2017, vol. 7, art. 42717. <https://doi.org/10.1038/srep42717>
11. Hastings J., Owen G., Dekker A. ChEBI in 2016: Improved services and an expanding collection of metabolites. *Nucleic Acids Research*, 2016, vol. 44, no. D1, pp. D1214–D1219. <https://doi.org/10.1093/nar/gkv1031>
12. Shahab S., Sheikhi M., Filippovich L., Khaleghian M., Dikuser E., Yahyaei H., Borzehandani M. Y. Spectroscopic studies (geometry optimization, E → Z isomerization, UV/Vis, excited states, FT-IR, HOMO-LUMO, FMO, MEP, NBO,

polarization) and anisotropy of thermal and electrical conductivity of new azomethine dyes in stretched polymer matrix. *Silicon*, 2018, vol. 10, pp. 2361–2385. <https://doi.org/10.1007/s12633-018-9773-8>

13. Shahab S., Sheikhi M. Antioxidant properties of the phorbol: A DFT approach. *Russian Journal of Chemistry B*, 2020, vol. 14, pp. 15–18. <https://doi.org/10.1134/S1990793120010145>

14. Shahab S., Sheikhi M., Filippovich L., Dikusar E., Pazniak A., Rouhani M., Kumar R. Molecular investigations of the newly synthesized azomethines as antioxidants: theoretical and experimental studies. *Current Molecular Medicine*, 2019, vol. 19, no. 6, pp. 419–433. <https://doi.org/10.2174/1566524019666190509102620>

15. Sheikhi M., Shahab S., Alnajjar R., Ahmadianarog M., Kaviani S. Investigation of adsorption tyrophostin AG528 anticancer drug upon the CNT (6, 6-6) nanotube: a DFT study. *Current Molecular Medicine*, 2019, vol. 19, no. 2, pp. 91–104. <https://doi.org/10.2174/1566524019666190226111823>

16. Sheikhi M., Shahab S., Khaleghian M., Ahmadianarog M., Azarakhshi F., Kumar R. Investigation of the adsorption Rubraca anticancer drug on the CNT (4, 4-8) nanotube as a factor of drug delivery: a theoretical study based on DFT method. *Current Molecular Medicine*, 2019, vol. 19, no. 7, pp. 473–486. <https://doi.org/10.2174/1566524019666190506143152>

17. Cobellis L., Castaldi M. A., Giordano V., Trabucco E., de Francis P., Torella M., Colacurci N. Effectiveness of the association micronized N-palmitoylethanolamine (PEA)-transpolydatin in the treatment of chronic pelvic pain related to endometriosis after laparoscopic assessment: a pilot study. *European Journal of Obstetrics, Gynecology, and Reproductive Biology*, 2011, vol. 158, no. 1, pp. 82–86. <https://doi.org/10.1016/j.ejogrb.2011.04.011>

Информация об авторах

Доронькина Анастасия Сергеевна – науч. сотрудник. Институт физиологии НАН Беларуси (ул. Академическая, 28, 220072, г. Минск, Республика Беларусь). E-mail: doronkina_nastasya1995@mail.ru

Рудак Ангелина Александровна – мл. науч. сотрудник. Институт физиологии НАН Беларуси (ул. Академическая, 28, 220072, г. Минск, Республика Беларусь). E-mail: freya56672@gmail.com

Жаворонок Ирина Петровна – канд. биол. наук, заведующий лабораторией. Институт физиологии НАН Беларуси (ул. Академическая, 28, 220072, г. Минск, Республика Беларусь). E-mail: iri8308@yandex.ru

Богдан Василий Генрихович – д-р мед. наук, профессор, академик-секретарь Отделения медицинских наук НАН Беларуси (пр-т Независимости, 66, 220072, г. Минск, Республика Беларусь). E-mail: medic@presidium.bas-net.by

Information about the authors

Anastasya S. Doronkina – Researcher. Institute of Physiology of the National Academy of Sciences of Belarus (28, Akademicheskaya Str., 220072, Minsk, Republic of Belarus). E-mail: doronkina_nastasya1995@mail.ru

Anhelina A. Rudak – Junior Researcher. Institute of Physiology of the National Academy of Sciences of Belarus (28, Akademicheskaya Str., 220072, Minsk, Republic of Belarus). E-mail: doronkina_nastasya1995@mail.ru

Irina P. Zhavoronok – Ph. D. (Biol.), Head of the Laboratory. Institute of Physiology of the National Academy of Sciences of Belarus (28, Akademicheskaya Str., 220072, Minsk, Republic of Belarus). E-mail: iri8308@yandex.ru

Vasily G. Bogdan – D. Sc. (Med.), Professor, Academic-Secretary of the Department of Medical Sciences of the National Academy of Sciences of Belarus (66, Nezavisimosti Ave., 220072, Minsk, Republic of Belarus). E-mail: medic@presidium.bas-net.by