

БИОИНФОРМАТИКА, ПРОТЕОМИКА

УДК 615.017

©Коллектив авторов

КОМПЬЮТЕРНЫЙ ПОИСК МОЛЕКУЛЯРНЫХ МЕХАНИЗМОВ УЛЬЦЕРОГЕННОГО ДЕЙСТВИЯ НЕСТЕРОИДНЫХ ПРОТИВОВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ СРЕДСТВ

С.М. Иванов, А.А. Лагунин, А.В. Захаров, Д.А. Филимонов, В.В. Поройков*

Федеральное государственное бюджетное учреждение
“Научно-исследовательский институт биомедицинской химии
им. В.Н. Ореховича” Российской академии медицинских наук, 119121 Москва,
Погодинская ул., 10; тел.: 8 (499) 246-09-20; эл. почта: smivanov7@gmail.com

Наиболее частым побочным эффектом нестероидных противовоспалительных средств (НПВС) является развитие пептических язв. Экспериментальные данные указывают на то, что объяснить патогенез пептических язв на основе ингибирования одних только циклооксигеназ не представляется возможным. Информация о других молекулярных механизмах действия лекарств, играющих роль в патогенезе пептических язв, может быть использована для конструирования новых, более безопасных НПВС. Однако соответствующие экспериментальные исследования требуют значительных временных и материальных затрат. Для ограничения области экспериментального поиска нами разработан подход к идентификации *in silico* предполагаемых молекулярных механизмов действия лекарств, связанных с побочными эффектами. Нами была создана выборка НПВС из 85 структур соединений с данными о побочных эффектах. Для оценки неизвестных молекулярных механизмов действия соединений выборки использовали компьютерную программу PASS (Prediction of Activity Spectra for Substances), которая позволяет прогнозировать более 3000 молекулярных механизмов действия лекарств по структурной формуле веществ. Между спрогнозированными молекулярными механизмами действия и развитием пептических язв найдены статистически значимые ассоциации. Всего выявлено 26 молекулярных механизмов действия (два известных ранее и двадцать четыре новых), предположительно связанных с развитием пептических язв. На основе анализа данных Gene Ontology, сигнальных и метаболических путей, и публикаций в Medline, удалось сформулировать гипотезы о вкладе 10 молекулярных механизмов действия в патогенез пептических язв.

Ключевые слова: нестероидные противовоспалительные средства, пептические язвы, молекулярные механизмы действия, компьютерное конструирование лекарств

* - адресат для переписки

ВВЕДЕНИЕ. Нестероидные противовоспалительные средства (НПВС) широко применяются в клинической практике для лечения ревматоидного артрита, остеоартрита, анкилозирующего спондилита, подагры и др. Во всем мире НПВС принимают миллионы человек. Например, в США ежегодно выписывается около 70 миллионов рецептов на НПВС и около 30 миллионов упаковок продаётся без рецепта [1]. Соответственно растёт и число пациентов, страдающих от побочных эффектов. Наиболее частыми являются эффекты, связанные с верхними отделами желудочно-кишечного тракта: пептические язвы, кровотечения и перфорации, которые приводят к 100 тысячам случаев госпитализаций и более 16 тысячам летальных исходов в год [1]. В России такая статистика недоступна, но можно предположить, что ситуация аналогична наблюдаемой в США.

Противовоспалительный, жаропонижающий и обезболивающий эффекты НПВС связаны со снижением синтеза метаболитов арахидоновой кислоты: простагландинов, тромбоксанов и лейкотриенов. Наряду с терапевтическим эффектом, уменьшение синтеза простагландин PGI и простагландин PGE2 приводит к снижению секреции желудочной слизи, снижению pH желудочного сока, усилению моторики желудка, развитию апоптоза эпителиоцитов и, в конечном итоге, к формированию пептической язвы (ультцерогенному эффекту) [2]. Условием развития язв является ингибирование обеих форм циклооксигеназы (ЦОГ-1 и ЦОГ-2), что приводит к более существенному снижению синтеза простагландинов, чем при их ингибировании по отдельности [3]. Тот факт, что ЦОГ-1 является конститутивным ферментом, а ЦОГ-2 в большей степени экспрессируется при воспалении, послужил основой для разработок селективных ингибиторов ЦОГ-2, которые реже приводят к развитию язв. Однако они способны повышать риск развития тромбоэмболических осложнений, таких, как инфаркт миокарда и ишемический инсульт [4], что ограничивает применение ингибиторов ЦОГ-2.

Способность НПВС вызывать пептические язвы не всегда может быть объяснена только снижением уровня синтеза простагландинов. Морфин, который снижает секрецию соляной кислоты в желудке, предотвращает развитие аспириновых язв, но не обладает гастропротективным эффектом в случае применения индометацина и даже усиливает его ультцерогенное действие [3]. Кетотифен, стабилизатор мембран тучных клеток, обладает противоязвенным эффектом, снижая при этом синтез простагландинов [3]. Глюкокортикоиды, блокируя индукцию фосфолипазы A₂, уменьшают образование арахидоновой кислоты и её метаболитов, чем объясняют их ультцерогенное действие, однако если их вводить крысам после адреналэктомии, то они, напротив, оказывают гастропротективное действие [3]. Клонидин, агонист альфа-2 адренорецепторов, предотвращает развитие язв, индуцируемых индометацином [3]. Эти данные свидетельствуют о том, что не всегда можно провести параллель между способностью НПВС вызывать пептические язвы и степенью ингибирования ЦОГ или продукции простагландинов.

Такие процессы как снижение секреции желудочной слизи, усиление секреции соляной кислоты, апоптоз эпителиоцитов могут быть связаны с изменением функциональной активности многих белков. Например, усилить секрецию соляной кислоты можно посредством стимуляции H₂ и H₃ гистаминовых рецепторов, M₃ мускариновых, CCK₂ рецепторов для гастрин/холецистокинина В, либо ингибирования рецепторов соматостатина [5]. Данные о молекулярных механизмах действия лекарственных

соединений, связанных с развитием пептических язв, могут способствовать конструированию новых, более безопасных НПВС. Их можно получить, определяя *in vitro* сродство исследуемых соединений к тем белкам, взаимодействие с которыми приводит к формированию пептических язв [6], и оценивая изменение их функциональной активности. Однако, далеко не все молекулярные механизмы действия НПВС, связанные с развитием пептических язв, известны, а их экспериментальный поиск требует больших временных и материальных затрат, в частности, большого количества лабораторных животных. Для снижения этих затрат необходимо ограничить область экспериментального поиска.

Мы разработали метод компьютерного поиска молекулярных механизмов действия НПВС, связанных с развитием пептических язв. Его применение к созданной нами выборке структурных формул НПВС с данными о побочных эффектах позволило идентифицировать 26 возможных молекулярных механизмов действия, из которых 24 были не известны ранее, и сформулировать гипотезы о роли в развитии пептических язв для 10 из них.

МЕТОДИКА. С целью поиска молекулярных механизмов действия, связанных с развитием пептических язв, нами была создана выборка структурных формул НПВС с данными об их побочных эффектах. Для создания такой выборки были использованы три источника:

1. Данные по побочным эффектам лекарств, полученные с сайта Управления по контролю за качеством пищевых продуктов и лекарственных препаратов США (U.S. Food and Drug Administration) (<http://www.fda.gov>).
2. Данные из Энциклопедии побочных эффектов лекарственных средств (Meyler's Side Effects of Drugs Fourteenth Edition. An Encyclopedia of Adverse Reactions and Interactions. Hardbound, 1912 pp., 2006, ELSEVIER).
3. Данные, полученные с сайта www.rxlist.com, где содержится информация о продаваемых в США лекарствах.

Эти данные были объединены в выборку, содержащую 85 структурных формул НПВС с информацией о побочных эффектах. 31 из 85 соединений проявляли побочный эффект “пептические язвы”. Для хранения и обработки этой информации мы использовали систему управления базами данных ISIS/Base.

Компьютерная оценка молекулярных механизмов действия для соединений выборки НПВС была выполнена при помощи программы PASS (Prediction of Activity Spectra for Substances) [7, 8]. Эта программа позволяет прогнозировать спектры биологической активности органических соединений по их структурной формуле. Среди прогнозируемых PASS видов активности более 3000 молекулярных механизмов действия. В результате прогноза для каждого соединения и каждой активности вычисляется величина P_a – оценка вероятности того, что соединение активно, и величина P_i – оценка вероятности того, что соединение не активно. Если для некоторой активности $P_a > P_i$, то соединение можно считать проявляющим этот вид активности. Для обеспечения независимости результатов от имеющейся в PASS информации о соединениях в выборке НПВС их структуры и все данные об их биологической активности были удалены из обучающей выборки PASS и проведено переобучение. После этого для каждого из 85 соединений в выборке НПВС рассчитаны значения P_a - P_i . Для 31 соединения, проявляющего ulcerogenic действие, и для 54 без такового, для каждого вида активности рассчитаны минимальные, средние, максимальные

ПОИСК МЕХАНИЗМОВ УЛЬЦЕРОГЕННОГО ДЕЙСТВИЯ НПВС

значения, оценки стандартных отклонений P_a-P_i , число соединений с $P_a-P_i > 0$ и t – нормализованные (деленные на соответствующие оценки их стандартных отклонений) разности средних значений P_a-P_i .

При отсутствии связи между молекулярным механизмом и ulcerогенным действием НПВС рассчитанные значения для соединений, проявляющих ulcerогенное действие, и без такового, должны быть примерно одинаковы – нулевая гипотеза. При справедливости нулевой гипотезы значения t нормализованных разностей средних значений P_a-P_i имеют (приблизенно) распределение Стьюдента с 83 степенями свободы. Список молекулярных механизмов действия упорядочили по убыванию значений t и оставили только те механизмы, для которых $t > 2,75$, что соответствует вероятности случайного отклонения при нулевой гипотезе 0,996. После этого из списка были удалены молекулярные механизмы действия, которые прогнозировались чаще в процентном отношении для соединений, не вызывающих пептических язв. Также были удалены молекулярные механизмы действия, носящие общий характер, например “ингибитор циклооксигеназы”.

Мы провели анализ полученных результатов с использованием баз данных по сигнальным и метаболическим путям: KEGG (www.genome.jp/kegg/), REACTOM (www.reactome.org), Small Molecule Pathway Database (www.smpdb.ca), Pathway Interaction Database (pid.nci.nih.gov); баз данных UniProt (www.uniprot.org/) и Gene Ontology (www.geneontology.org), а также библиографической системы PubMed (www.pubmed.com). Вначале осуществлялся поиск белка в базах данных по сигнальным и метаболическим путям, визуально определялись пути, в которых участвует этот белок, и находили их окончания. Чаще всего пути заканчивались указанием на связанные с ними биологические процессы или указанием конечного метаболита. Мы оценивали, что может произойти при воздействии соединения на определенный белок, учитывая вид этого действия (агонист, антагонист и т.п.). Например, если прогнозируется активация белка, а этот белок участвует в позитивной регуляции апоптоза, то можно предположить, что произойдет индукция апоптоза. Анализ литературы в Medline позволил найти косвенное подтверждение роли ряда молекулярных механизмов действия в развитии пептических язв.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ. Для выявления возможных молекулярных механизмов ulcerогенного действия была создана выборка из 85 НПВС с информацией об их структурных формулах и побочных эффектах. Компьютерный прогноз молекулярных механизмов действия для этих соединений был выполнен при помощи программы PASS. Для каждого молекулярного механизма действия были рассчитаны средние значения P_a-P_i для соединений, обладающих и не обладающих ulcerогенным действием, а также t -нормализованные разности этих средних значений. Молекулярные механизмы с $t > 2,75$, были отобраны как механизмы, которые могут вносить вклад в развитие пептических язв. Из полученного списка были исключены те из них, которые прогнозировались чаще в процентном отношении для соединений, не обладающих ulcerогенным действием. В результате удалось отобрать 26 возможных молекулярных механизмов действия НПВС, которые могут быть связаны с развитием пептических язв (таблица). В этот список вошли “ингибитор циклооксигеназы 1” и “ингибитор циклооксигеназы 2”, что совпадает с известными литературными данными, и 24 механизма, которые не были известны ранее.

Таблица. Предполагаемые молекулярные механизмы ulcerогенного действия НПВС.

Молекулярный механизм	A	I	D	t	UniProt ID
Ингибитор тирозинфосфатазы мю	5	2	0,168	5,204	P28827
Ингибитор каспазы 2	6	5	0,235	4,762	P42575
Ингибитор циклооксигеназы 1	29	37	0,252	4,515	P23219
Антагонист Mcl-1	24	21	0,229	4,250	Q07820
Ингибитор тирозинфосфатазы 1B	11	9	0,205	3,673	P18031
Ингибитор котранспортера натрия и желчных кислот	10	5	0,198	3,553	Q14973
Ингибитор иодидпероксидазы	18	14	0,180	3,542	P07202
Антагонист пуриновых P2X1 рецепторов	5	3	0,151	3,531	P51575
Ингибитор тиоредоксина	26	25	0,254	3,435	P10599
Ингибитор протоколлаген пролилгидроксилазы	12	5	0,175	3,432	P13674 O15460 Q7Z4N8
Ингибитор 15-липоксигеназы	15	14	0,134	3,429	P16050
Антагонист бета-тубулина	5	5	0,176	3,354	P07437 P04350 Q13509 P68371 Q9H4B7 Q9BUF5 Q13885 Q9BVA1 Q3ZCM7
Ингибитор циклооксигеназы 2	29	36	0,187	3,348	P35354
Ингибитор Bcl-xL	9	8	0,185	3,127	Q07817
Антагонист AMPA 3 рецепторов	15	13	0,141	3,116	P42263
Ингибитор оксидазы D аминокислот	11	10	0,149	3,111	P14920
Ингибитор монофенол монооксигеназы	14	11	0,216	3,096	P14679
Ингибитор p21-активируемой киназы 1	5	3	0,130	3,084	Q13153
Ингибитор стероид 21-монооксигеназы	29	39	0,241	3,055	P08686
Ингибитор секретазы бета 1	5	4	0,186	3,021	P56817
Ингибитор тиолоксидазы	20	23	0,206	3,010	O00391
Ингибитор апикального натрий-зависимого транспортера желчных кислот	5	2	0,158	2,954	Q12908
Ингибитор простагландин E2 синтазы 1	5	3	0,137	2,950	O14684
Стимулятор обратного захвата серотонина	28	33	0,191	2,920	P31645
Ингибитор 17-бета-гидроксистероид дегидрогеназы 1	5	3	0,164	2,777	P14061
Стимулятор фактора XIIIa	14	13	0,161	2,751	P00488

Примечание. A - количество соединений, вызывающих пептические язвы, для которых с порогом $P_a > P_i$ был спрогнозирован данный молекулярный механизм действия. I - количество соединений, не вызывающих пептические язвы, для которых с порогом $P_a > P_i$ был спрогнозирован данный молекулярный механизм действия. D - разность средних значений $P_a - P_i$ данного молекулярного механизма по соединением, вызывающим и не вызывающим пептические язвы. t - нормализованные (деленные на соответствующие оценки их стандартных отклонений) разности средних значений $P_a - P_i$. UniProt ID - идентификатор белка-мишени UniProt.

Анализ данных Gene Ontology, сигнальных и метаболических путей, а также публикаций в PubMed, позволил сформулировать гипотезы о связи с развитием язв для 10 выявленных нами молекулярных механизмов действия. Рассмотрим их более подробно.

Ингибирование тиоредоксина является наиболее показательным выявленным молекулярным механизмом, возможно связанным с развитием пептических язв. Тиоредоксин – белок, необходимый для синтеза дезоксирибонуклеотидов из рибонуклеотидов, который происходит только в клетках, находящихся в S-фазе (рисунок). Тиоредоксин служит непосредственным донором водорода в реакции восстановления рибозы. Он также участвует в позитивной регуляции клеточного деления, является антиоксидантом и участвует в ответе на развитие оксидативного стресса. При его ингибировании происходит остановка клеточного деления, что может быть связано с возрастанием концентрации свободных радикалов и с нарушением регуляции клеточного деления [9]. Вероятно, это приводит к снижению способности желудочного эпителия к регенерации и развитию язвы. Тиоредоксин также участвует в регуляции апоптоза (Gene Ontology). Он необходим для нитрозилирования –SH группы цистеина активного центра каспазы-3. Это в норме приводит к ингибированию активности каспазы 3 и препятствует уходу клетки в апоптоз [10]. Его восстановленная форма также является ингибитором киназы ASK1, которая является ключевым элементом в индукции апоптоза в ответ на действие цитокинов и стресс [11]. Однако, с другой стороны, тиоредоксин необходим для активации каспазы 3 [11] и, следовательно, его ингибирование должно приводить к задержке апоптоза. Тем не менее, экспериментальные данные [12] свидетельствуют о том, что ингибиторы тиоредоксина вызывают индукцию апоптоза. Протективная роль тиоредоксина в развитие пептических язв, индуцируемых индометацином, описана в [13].

Ингибирование 15-липоксигеназы: фермент принимает участие в синтезе липоксинов A4 и B4, которые оказывают протективное действие на слизистую желудка (KEGG). При действии НПВС их синтез снижается, что приводит к более быстрому развитию язвы [2]. Peskar и др. [14] показали, что при ишемии-реперфузии ингибитор 15-липоксигеназы вызывает зависящее от дозы усиление повреждения слизистой оболочки. В низких дозах ингибитор не способен вызывать нарушения целостности слизистой оболочки, однако, его применение в комбинации с индометацином или целекоксибом приводит к серьезным повреждениям [14].

Ингибирование йодидпероксидазы: фермент участвует в синтезе гормонов щитовидной железы T3 и T4. При её ингибировании развивается гипотиреоз, который сопряжён с повышенным риском формирования пептических язв [15]. Некоторые НПВС, в частности аспирин и салсат, снижают как общий уровень T3 и T4, так и уровень свободных гормонов в крови [16]. Вероятно, при длительном применении некоторых НПВС уровень гормонов щитовидной железы снижается, что ведёт к повышению риска развития пептических язв.

Ингибирование стероид 21-монооксигеназы вероятно приводит к снижению синтеза глюкокортикоидов. Снижение концентрации глюкокортикоидов в крови сопряжено с усилением ulcerогенного действия НПВС на слизистую желудка [17].

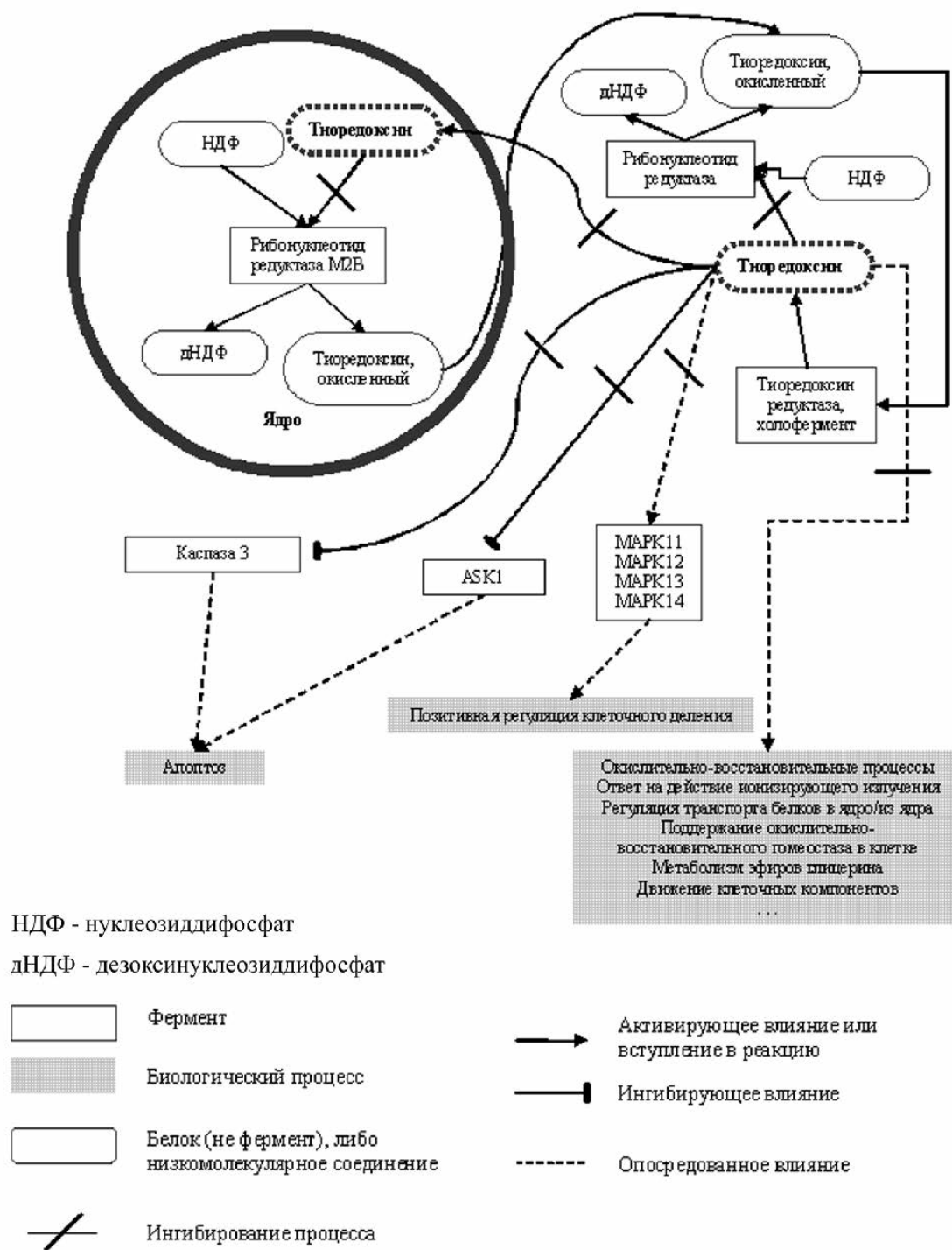


Рисунок.
Нарушение биологических процессов при ингибировании тиоредоксина.

Ингибирование протоколлаген пролилгидроксилазы: фермент катализирует образование гидроксипролина и участвует в синтезе протоколлагена, который необходим в процессе заживления язв [18]. Вероятно, при ингибировании фермента этот процесс нарушается.

ПОИСК МЕХАНИЗМОВ УЛЬЦЕРОГЕННОГО ДЕЙСТВИЯ НПВС

Ингибирование простагландин E2 синтазы 1: фермент участвует в синтезе простагландина PGE₂, который оказывает протективное действие на слизистую желудка. Известно, что снижение его синтеза вносит существенный вклад в формирование пептической язвы [2].

Ингибирование MCL-1, Bcl-xL и p21-активируемой киназы 1 сопряжено с индукцией апоптоза [19-21]. Считается, что апоптоз играет важную роль в развитии пептических язв, индуцируемых НПВС [2].

Ингибирование белка цитоскелета бета-тубулина сопряжено с нарушением клеточного деления [22], что вероятно может приводить к снижению способности желудочного эпителия к регенерации.

Для остальных 14 молекулярных механизмов действия, представленных в таблице, не считая ингибирования циклооксигеназ, мы не смогли сформулировать гипотезы о связи с развитием пептических язв, однако они удовлетворяют статистическому критерию отбора возможных механизмов развития пептических язв и могут представлять интерес для экспериментальных исследований.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ. Нами разработан метод компьютерного поиска молекулярных механизмов ulcerогенного действия НПВС. Выявлено 26 молекулярных механизмов действия нестероидных противовоспалительных средств, которые могут быть связаны с развитием пептических язв. Среди найденных молекулярных механизмов были 2 известных ранее и 24 новых, ещё не описанных в литературе. Используя различные биоинформационные ресурсы, нам удалось сформулировать гипотезы о роли 10 молекулярных механизмов действия в патогенезе пептических язв. Выявленные нами гипотетические молекулярные механизмы ulcerогенного действия НПВС могут служить основой для экспериментальных исследований.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Al Mofleh I.A., Al Rashed R.S.* (2007) Saudi J. Gastroenterol., **13**(3), 107-113.
2. *Musumba C., Pritchard D.M., Pirmohamed M.* (2009) Aliment. Pharmacol. Ther., **30**(6), 517-531.
3. *Suleyman H., Albayrak A., Bilici M., Cadirci E., Halici Z.* (2010) Inflammation, **33**(4), 224-234.
4. *Salvo F., Fourrier-Réglat A. et al.* (2011) Clin. Pharmacol. Ther., **89**(6), 855-866.
5. *Schubert M.L.* (2000) Curr. Opin. Gastroenterol., **16**(6), 463-468.
6. *Whitebread S., Hamon J., Bojanic D., Urban L.* (2005) Drug Discov. Today., **10**(21), 1421-1433.
7. *Филимонов Д.А., Поройков В.В.* (2006) Российский химический журнал, **50**(2), 66-75.
8. *Filimonov D.A., Poroikov V.V.* (2008) in: Chemoinformatics Approaches to Virtual Screening (Alexandre Varnek and Alexander Tropsha eds.) RSC Publishing, Cambridge (UK), pp. 182-216.
9. *Vogt A., Tamura K., Watson S., Lazo J.S.* (2000) J. Pharmacol. Exp. Ther., **294**(3), 1070-1075.
10. *Mitchell D.A., Morton S.U., Fernhoff N.B., Marletta M.A.* (2007) Proc. Natl. Acad. Sci. USA., **104**(28), 11609-11614.
11. *Watson W.H., Yang X., Choi Y.E., Jones D.P., Kehrer J.P.* (2004) Toxicol. Sci., **78**(1), 3-14.

12. *Pallis M., Bradshaw T.D., Westwell A.D., Grundy M., Stevens M.F., Russell N.* (2003) *Biochem. Pharmacol.*, **66**(9), 1695-1705.
13. *Tan A., Nakamura H., Kondo N., Tanito M. et al.* (2007) *Free Radic. Res.*, **41**(8), 861-869.
14. *Peskar B.M., Ehrlich K., Schuligoi R., Peskar B.A.* (2009) *Pharmacology*, **84**(5), 294-299.
15. *Hernandez D.E., Walker C.H., Mason G.A.* (1988) *Life Sci.*, **42**(18), 1757-1764.
16. *Samuels M.H., Pillote K., Asher D., Nelson J.C.* (2003) *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, **88**(12), 5710-5716.
17. *Filaretova L., Bagaeva T., Makara G.B.* (2002) *Life Sci.*, **71**(21), 2457-2468.
18. *Maruyama K., Okazaki I., Arai M., Kurose I., Komatsu H., Nakamura M., Tsuchiya M.* (1995) *J. Gastroenterol.*, **30**(3), 301-309.
19. *Bingle C.D., Craig R.W., Swales B.M., Singleton V., Zhou P., Whyte M.K.* (2000) *J. Biol. Chem.*, **275**, 22136-22146.
20. *Kim N., Yoo J.C., Han J.Y., Hwang E.M., Kim Y.S., Jeong E.Y., Sun C.H., Yi G.S., Roh G.S., Kim H.J., Kang S.S., Cho G.J., Park J.Y., Choi W.S.* (2012) *J. Cell. Physiol.*, **227**(3), 1157-1167.
21. *Ong C.C., Jubb A.M., Haverty P.M., Zhou W., Tran V., Truong T., Turley H., O'Brien T., Vucic D., Harris A.L., Belvin M., Friedman L.S., Blackwood E.M., Koeppen H., Hoeflich K.P.* (2011) *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.*, **108**(17), 7177-7182.
22. *Hamel E.* (2002) *Biopolymers*, **66**(3), 142-160.

Поступила: 13. 12. 2011.

COMPUTER SEARCH FOR MOLECULAR MECHANISMS OF ULCEROGENIC
ACTION OF NONSTEROIDAL ANTIINFLAMMATORY DRUGS

S.M. Ivanov, A.A. Lagunin, A.V. Zakharov, D.A. Filimonov, V.V. Poroikov

Institute of Biomedical Chemistry of Russian Academy of Medical Sciences, Moscow,
Pogodinskaya ul., 10, 119121 Russia; tel.: +7 (499) 246-09-20; e-mail: smivanov7@gmail.com

“Peptic ulcers” is the most frequent side effect of non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs). Experimental data indicate that pathogenesis of peptic ulcers cannot be explained only by the inhibition of cyclooxygenases. The knowledge about other molecular mechanisms of action of drugs related with development of peptic ulcers could be useful for design of new safe NSAIDs. However, considerable time and material resources are needed for corresponding experimental research. For simplification of experimental search, we have developed an approach for *in silico* identification of probable molecular mechanisms of action of drugs related with its side effects. We have created the set of NSAIDs containing 85 substances with data about structures and side effects. The computer program PASS (Prediction of Activity Spectra for Substances) predicting more than 3000 molecular mechanisms of action based on structural formula of substances was used to estimate unknown molecular mechanisms of action for these set of NSAIDs. Statistically significant relationships between predicted molecular mechanisms of action and development of peptic ulcers have been established. We have discovered twenty-six molecular mechanisms of action (two known previously and twenty-four new) which probably related with development of peptic ulcers. By analyzing of Gene Ontology data, signal and metabolic pathways, publications in Medline, we formulated hypotheses about the role of ten molecular mechanisms of action in pathogenesis of peptic ulcer.

Key words: nonsteroidal anti-inflammatory drugs, peptic ulcers, molecular mechanisms of action, computer-aided drug design.