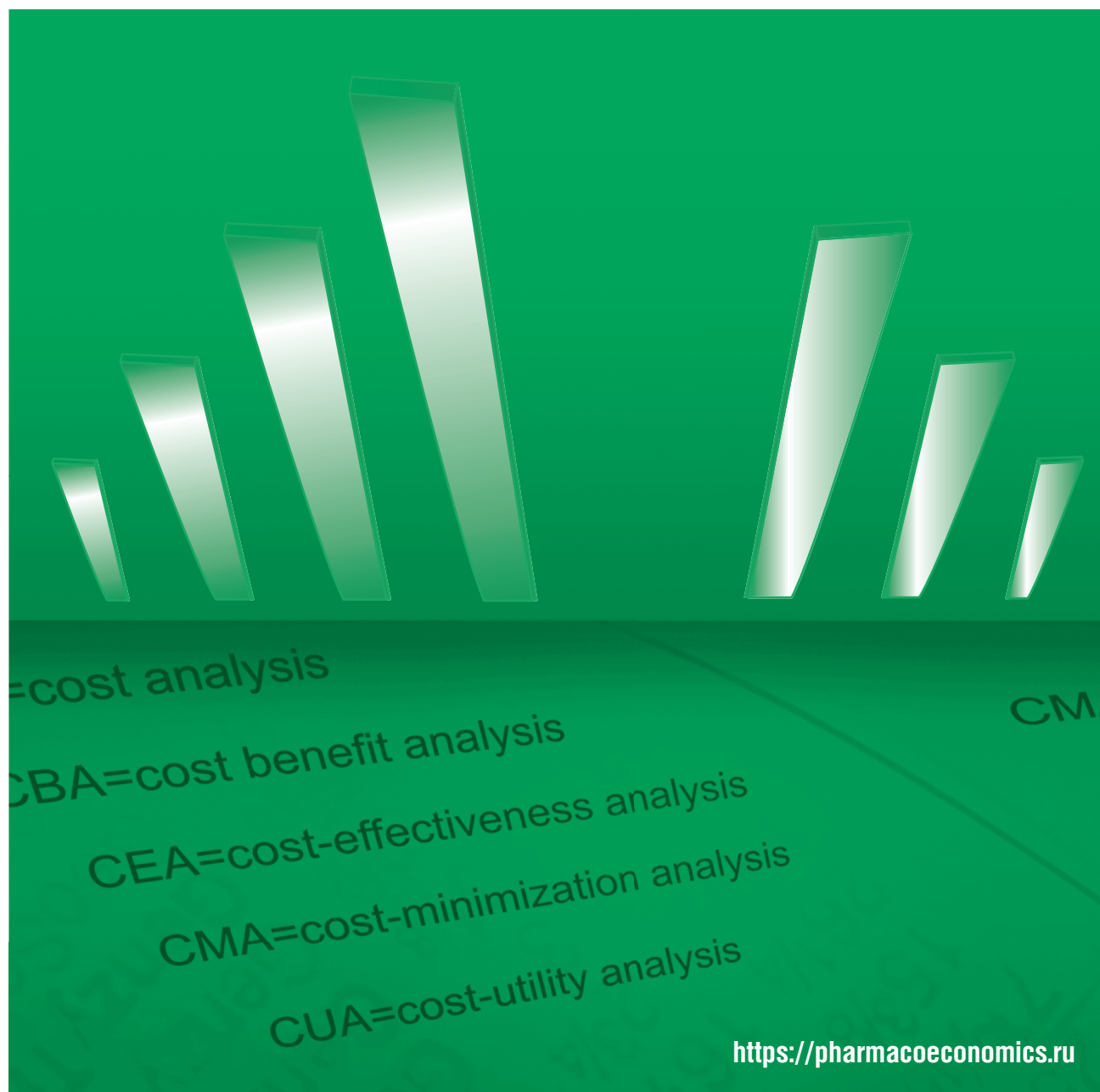


# Фармакоэкономика

Современная фармакоэкономика и фармакоэпидемиология



**FARMAKOEKONOMIKA**  
Modern Pharmacoeconomics and Pharmacoepidemiology

2024 Vol. 17 No. 4

**№4**  
2024

Том 17



<https://doi.org/10.17749/2070-4909/farmakoekonomika.2024.279>

ISSN 2070-4909 (print)

ISSN 2070-4933 (online)

# Хемореактомное прогнозирование противовоспалительных, противоболевых, ulcerогенных эффектов молекулы-кандидата N-аллилимидазол-цинка в сравнении с цинковыми производными нестероидных противовоспалительных препаратов

П.А. Галенко-Ярошевский<sup>1</sup>, А.В. Сергеева<sup>1</sup>, И.Ю. Торшин<sup>2</sup>,  
А.Н. Громов<sup>2</sup>, И.А. Рейер<sup>2</sup>, О.А. Громова<sup>2</sup>, Б.А. Трофимов<sup>3</sup>,  
Л.Н. Паршина<sup>3</sup>, Р.А. Мурашко<sup>1</sup>, А.В. Задорожний<sup>4</sup>, А.В. Зеленская<sup>1</sup>,  
Н.С. Сергеев<sup>1</sup>, Ю.В. Товкач<sup>1</sup>, О.Н. Гулевская<sup>5</sup>, И.В. Шоль<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ул. Митрофана Седина, д. 4, Краснодар 350063, Россия)

<sup>2</sup> Федеральный исследовательский центр «Информатика и управление» Российской академии наук (ул. Вавилова, д. 44, корп. 2, Москва 119333, Россия)

<sup>3</sup> Федеральное государственное бюджетное учреждение науки Федеральный исследовательский центр «Иркутский институт химии им. А.Е. Фаворского Сибирского отделения Российской академии наук» (ул. Фаворского, д. 1, Иркутск 664033, Россия)

<sup>4</sup> Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Ростовский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (пер. Нахичеванский, д. 29, Ростов-на-Дону 344022, Россия)

<sup>5</sup> Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Кубанский государственный университет физической культуры, спорта и туризма» (ул. Буденного, д. 161, Краснодар 350015, Россия)

Для контактов: Ольга Алексеевна Громова, e-mail: [unesco.gromova@gmail.com](mailto:unesco.gromova@gmail.com)

## РЕЗЮМЕ

**Актуальность.** Для эффективной и безопасной фармакотерапии воспаления и боли используются нестероидные противовоспалительные средства (НПВС). Как правило, они снижают уровень гастропротекторного простагландина E2 вследствие ингибирования циклооксигеназы-1. Цинкосодержащая молекула-кандидат N-аллилимидазол-цинк (бис(N-аллилимидазол)цинкдиацетат) – перспективный противовоспалительный препарат, потенциально лишенный гастротоксичности.

**Цель:** хемореактомное моделирование фармакологических эффектов N-аллилимидазол-цинка и цинковых производных известных НПВС (диклофенак, нимесулид, кеторолак) методами топологического анализа хемографов численного прогнозирования в сложных системах признаков.

**Материал и методы.** Проведено *in silico* моделирование молекулы-кандидата N-аллилимидазол-цинка, синтезированного в ФГБУН ФИЦ «Иркутский институт химии им. А.Е. Фаворского Сибирского отделения РАН» с использованием конгломерата методов хемоинформационного анализа молекул научной школы Ю.И. Журавлёва. Данные методы включают теорию анализа хемографов, методы прогнозирования числовых таргетных переменных, комбинаторную теорию разрешимости/регулярности, топологический метод анализа данных. Оценка фармакологических возможностей молекул в рамках хемореактомной методологии (новейшего направления приложения систем машинного обучения в области постгеномной фармакологии) проводилась посредством сравнения химической структуры молекул рацематов со структурами молекул, для которых молекулярно-фармакологические свойства изучены с использованием алгоритмов обучения искусственного интеллекта на основе информации типа big data, представленной в базах данных PubChem, HMDB, STRING, PharmGKB. На основании всего комплекса различий между молекулами во взаимодействиях с белками-рецепторами для каждой вычисляли балл «противодействия ожирению» как порядковый номер этой молекулы при упорядочении по убыванию значений соответствующих хемореактомных констант.

**Результаты.** Показано, что N-аллилимидазол-цинк может обладать противовоспалительным действием, обусловленным влиянием на активность цитокинов и, отчасти, на метаболизм простагландинов и лейкотриенов. Его центральные эффекты весьма схожи с эффектами цинкосодержащих НПВС. Анальгетический потенциал N-аллилимидазол-цинка основан на ингибировании кининовых подтипов рецепторов, а также на слабом блокировании активности гистаминовых рецепторов и антиноцицептивных свойствах. Молекула может оказывать защитное воздействие на эпителий слизистой желудка и не ухудшает свойства мукозального защитного слоя желудка. Показано, что N-аллилимидазол-цинк по сравнению с другими соединениями, вошедшими в анализ, в наименьшей степени оказывает негативное влияние на метаболизм различных витаминов и микроэлементов.

**Заключение.** Хемореактомное профилирование N-аллилимидазол-цинка указывает на перспективы его применения как противовоспалительного препарата.

### КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА

N-аллилимидазол-цинк, цинкосодержащие соединения, противовоспалительный препарат, побочные эффекты, хемоинформатика, фармакоинформатика, интеллектуальный анализ данных.

### Для цитирования

Галенко-Ярошевский П.А., Сергеева А.В., Торшин И.Ю., Громов А.Н., Рейер И.А., Громова О.А., Трофимов Б.А., Паршина Л.Н., Мурашко Р.А., Задорожний А.В., Зеленская А.В., Сергеев Н.С., Товкач Ю.В., Гулевская О.Н., Шоль И.В. Хемореактомное прогнозирование противовоспалительных, противоболевых, ulcerогенных эффектов молекулы-кандидата N-аллилимидазол-цинка в сравнении с цинковыми производными нестероидных противовоспалительных препаратов. *ФАРМАКОЭКОНОМИКА. Современная фармакоэкономика и фармакоэпидемиология*. 2024; 17 (4): 523–534. <https://doi.org/10.17749/2070-4909/farmakoeconomika.2024.279>.

## Chemoreactome prediction of anti-inflammatory, analgesic, ulcerogenic effects of the candidate molecule N-allylimidazole-zinc in comparison with zinc derivatives of nonsteroidal anti-inflammatory drugs

P.A. Galenko-Yaroshevsky<sup>1</sup>, A.V. Sergeeva<sup>1</sup>, I.Yu. Torshin<sup>2</sup>, A.N. Gromov<sup>2</sup>, I.A. Reyer<sup>2</sup>, O.A. Gromova<sup>2</sup>, B.A. Trofimov<sup>3</sup>, L.N. Parshina<sup>3</sup>, R.A. Murashko<sup>1</sup>, A.V. Zadorozhnyi<sup>4</sup>, A.V. Zelenskaya<sup>1</sup>, S.N. Sergeev<sup>1</sup>, Yu.V. Tovkach<sup>1</sup>, O.N. Gulevskaya<sup>5</sup>, I.V. Sholl<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Kuban State Medical University (4 Mitrofan Sedin Str., Krasnodar 350063, Russia)

<sup>2</sup> Federal Research Center "Computer Science and Control", Russian Academy of Sciences (44 corp. 2 Vavilov Str., Moscow 119333, Russia)

<sup>3</sup> Federal Research Center "Favorsky Irkutsk Institute of Chemistry", Siberian Branch of Russian Academy of Sciences (1 Favorsky Str., Irkutsk 664033, Russia)

<sup>4</sup> Rostov State Medical University (29 Nakhichevansky Passage, Rostov-on-Don 344022, Russia)

<sup>5</sup> Kuban State University of Physical Culture, Sport and Tourism (161 Budenny Str., Krasnodar 350015, Russia)

**Corresponding author:** Olga A. Gromova, e-mail: [unesco.gromova@gmail.com](mailto:unesco.gromova@gmail.com)

### SUMMARY

**Background.** Nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) are used for effective and safe pharmacotherapy of inflammation and pain. NSAIDs usually reduce the level of gastroprotective prostaglandin E2 due to cyclooxygenase-1 inhibition. The zinc-containing candidate molecule N-allylimidazole-zinc (bis-(N-allylimidazole) zinc diacetate) is a promising anti-inflammatory drug, potentially devoid of gastrotoxicity.

**Objective:** chemoreactome modeling of the pharmacological effects of N-allylimidazole-zinc and zinc derivatives of known NSAIDs (diclofenac, nimesulide, ketorolac) using topological analysis of chemographs of numerical prediction in complex feature systems.

**Material and methods.** *In silico* modeling of the candidate molecule N-allylimidazole-zinc synthesized at Federal Research Center "Favorsky Irkutsk Institute of Chemistry" (Siberian Branch of Russian Academy of Sciences), was carried out using a conglomerate of chemoinformatic molecule analysis methods of Yu.I. Zhuravlev scientific school. These methods include the theory of chemograph analysis, methods for predicting numerical target variables, combinatorial theory of solvability/regularity, topological data analysis. Chemoreactome, pharmacoinformation and chemoneurocytological methods of analyzing the molecules properties are based on chemoreactome methodology, the latest direction in the application of machine learning systems in the field of postgenomic pharmacology. The pharmacological capabilities of molecules within chemoreactome methodology are assessed by comparing the chemical structure of racetam molecules with the structures of molecules for which the molecular pharmacological properties have been studied using artificial intelligence learning algorithms based on big data information presented in PubChem, HMDB, STRING, PharmGKB databases. Based on the entire complex of differences between molecules in interactions with receptor proteins, the "anti-obesity" score was calculated for each as the serial number of this molecule when sorting in descending order the values of the corresponding chemoreactome constants.

**Results.** It was shown that N-allylimidazole-zinc may have anti-inflammatory effect due to the influence on cytokine activity and, in part, on prostaglandin and leukotriene metabolism. Its central effects are comparable to the effects of zinc-NSAIDs. The analgesic potential of N-allylimidazole-zinc may be associated with the inhibition of kinin receptors, weak antihistaminic and antinociceptive properties. The molecule may exhibit a protective effect on epithelial gastric mucosa and does not impair the properties of the stomach mucosal protective layer. It has been shown that N-allylimidazole-zinc, compared to other compounds included in the analysis, has the least negative effect on the metabolism of various vitamins and microelements.

**Conclusion.** Chemoreactome profiling of N-allylimidazole-zinc indicates the prospects for its use as an anti-inflammatory drug.

## KEYWORDS

N-allylimidazole-zinc, zinc-containing compounds, anti-inflammatory drug, adverse effects, chemoinformatics, pharmacoinformatics, data mining.

## For citation

Galenko-Yaroshevsky P.A., Sergeeva A.V., Torshin I.Yu., Gromov A.N., Reyer I.A., Gromova O.A., Trofimov B.A., Parshina L.N., Murashko R.A., Zadorozhnyi A.V., Zelenskaya A.V., Sergeev S.N., Tovkach Yu.V., Gulevskaya O.N., Sholl I.V. Chemoreactome prediction of anti-inflammatory, analgesic, ulcerogenic effects of the candidate molecule N-allylimidazole-zinc in comparison with zinc derivatives of nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *FARMAKOEKONOMIKA. Sovremennaya farmakoeconomika i farmakoepidemiologiya / FARMAKOEKONOMIKA. Modern Pharmacoeconomics and Pharmacoepidemiology*. 2024; 17 (4): 523–534 (in Russ.). <https://doi.org/10.17749/2070-4909/farmakoeconomika>. 2024.279.

## Основные моменты

## Что уже известно об этой теме?

- ▶ Нестероидные противовоспалительные средства (НПВС) снижают уровень гастропротекторного простагландина E2, ингибируя циклооксигеназу-1, и подавляют синтез провоспалительных простагландинов посредством ингибирования циклооксигеназы-2
- ▶ Использование комплексов «цинк-НПВС» не вызывает значительных повреждений слизистых желудка и кишечника, наблюдаются только слабо выраженные микроповреждения слизистой желудка
- ▶ Добавление цинка к НПВС делает эти композиции существенными источниками микроэлемента цинка, характеризующегося самостоятельными противовоспалительными и иммуномодулирующими свойствами

## Что нового дает статья?

- ▶ Показано, что цинкосоодержащее соединение N-аллилимидазол-цинк (бис-(N-аллилимидазол)цинкдиацетат) – перспективное противовоспалительное средство, потенциально лишенное недостатков НПВС
- ▶ Установлено, что противовоспалительное действие N-аллилимидазол-цинка обусловлено влиянием на активность цитокинов и, отчасти, на метаболизм простагландинов и лейкотриенов
- ▶ Противоболевой эффект N-аллилимидазол-цинка может быть связан с ингибированием рецепторов кининов, слабыми антигистаминовыми и антиноцицептивными эффектами. N-аллилимидазол-цинк может проявлять гастропротекторные свойства

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

- ▶ При суточной потребности в цинке порядка 15–20 мг N-аллилимидазол-цинк и исследованные цинк-НПВС являются существенными источниками элементарного цинка
- ▶ Хемореактомный анализ N-аллилимидазол-цинка указывает на перспективы создания на его основе лекарственного препарата с выраженными противовоспалительными и анальгезирующими свойствами, не обладающего ulcerogenicным действием

## Highlights

## What is already known about the subject?

- ▶ Nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) reduce the level of gastroprotective prostaglandin E2 by inhibiting cyclooxygenase-1, and lower the synthesis of pro-inflammatory prostaglandins by inhibiting cyclooxygenase-2
- ▶ The use of zinc-NSAID complexes do not cause significant damage to stomach and intestinal mucous membranes; only mild micro-lesions of gastric mucosa are observed
- ▶ The addition of zinc to NSAIDs makes these compositions essential sources of the trace element zinc, characterized by independent anti-inflammatory and immunomodulatory properties

## What are the new findings?

- ▶ It was shown that zinc-containing compound N-allylimidazole-zinc (bis-(N-allylimidazole) zinc diacetate) is a promising anti-inflammatory substance, potentially devoid of NSAID disadvantages
- ▶ It was determined that anti-inflammatory effect of N-allylimidazole-zinc is due to its effect on cytokine activity and, in part, on prostaglandin and leukotriene metabolism
- ▶ The analgesic effect of N-allylimidazole-zinc may be associated with inhibition of kinin receptors, weak antihistamine and antinociceptive effects. N-allylimidazole-zinc may have gastroprotective properties

## How might it impact the clinical practice in the foreseeable future?

- ▶ With a daily requirement for zinc of about 15–20 mg, N-allylimidazole-zinc and the studied zinc-NSAIDs are significant sources of elemental zinc
- ▶ Chemoreactomic analysis of N-allylimidazole-zinc indicates the prospects of creating a drug based on it with pronounced anti-inflammatory, analgesic properties that will not have an ulcerogenic effect

## ВВЕДЕНИЕ / INTRODUCTION

По результатам систематизации больших данных в рамках международного перспективного реестра протоколов систематических обзоров в здравоохранении и социальной помощи PROSPERO [1], 1,5 млрд человек во всем мире страдают от хронической боли, причем ее распространенность увеличивается с возрастом. Боль ассоциируется с усталостью, снижением качества жизни и более тяжелым прогнозом множества заболеваний.

Сравнение характеристик боли при широком спектре заболеваний, систематизированных в базах данных PubMed/MEDLINE и Cochrane Library с момента их создания до 31 марта 2021 г., позволило стратифицировать значимость болевого синдрома по

классификации заболеваний, полу и степени тяжести (умеренная или тяжелая боль), связь с психическими/поведенческими расстройствами, патологиями системы кровообращения и нарушением мозгового кровотока. Среди женщин по сравнению с мужчинами отмечено небольшое преобладание пациентов с болью (49,8% против 43,5%) и заметное (в 1,8 раза) – с болью в пояснице. Основные группы сопутствующих заболеваний с умеренной и тяжелой степенью боли включали гастропарез (92,3%), легочную гипертензию (90,0%), хроническую обструктивную болезнь легких (83,2%) и рассеянный склероз (80,0%) [1].

Хроническая боль – проблема общественного здравоохранения, которая требует гораздо более эффективных фармацевтических вмешательств с минимальными профилями побочных действий.



Нестероидные противовоспалительные средства (НПВС), применяемые для лечения боли и воспаления, осуществляют основное фармакологическое действие посредством блокады активности циклооксигеназы-2 (ЦОГ-2) и через ряд центральных механизмов [2]. При оценке перспективности молекул-кандидатов НПВС обычно определяются фармакологические и токсикологические профили не только *in vitro* и *in vivo*, но и *in silico*. Для этого анализируется как их противовоспалительная активность (например, на различных моделях – отек лапы у крыс, модель с использованием горячей пластики), так и анальгезирующее действие (на различных моделях корей у крыс – инъекция уксусной кислоты, ущемление хвоста и целый ряд экспериментальных моделей повреждения периферических нервов у животных), а также риски ulcerогенного воздействия после перорального приема.

Поиски новых НПВС осуществляются, в частности, в направлении повышения их безопасности (в т.ч. снижения ulcerогенеза). Однако без предварительного моделирования *in silico* может быть получен прямо противоположный результат. Например, синтез и исследование новой производной мочевины (1-(2-хлорбензоил)-3-(2,3-дихлорфенил)-тиомочевины) продемонстрировали сравнимый с аспирином и индометацином противовоспалительный эффект. Но при этом совершенно не удалось избежать гастротоксичности, характерной для НПВС [3].

Усиление противовоспалительного и устранение гастротоксического эффекта НПВС посредством комплексообразования с ионами цинка – весьма заманчивая перспектива фармакологии микроэлементов и НПВС, позволяющая сохранять противовоспалительные и противоболевые эффекты НПВС и снижать гастротоксичность. Такие результаты были получены для комплексов иона цинка с диклофенаком [4], индометацином [5] и даже для смесей органических солей цинка с различными НПВС (гидроаспартата цинка с ибупрофеном) [6, 7]. Применение комплексов цинка с НПВС или смесей НПВС с солями цинка достоверно снижало микроповреждения слизистой желудка.

**Цель** – хемореактивное моделирование фармакологических эффектов N-аллилимидазол-цинка и цинковых производных известных НПВС (диклофенак, нимесулид, кеторолак) методами топологического анализа хемографов и численного прогнозирования в сложных системах признаков.

## МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ / MATERIAL AND METHODS

### Исследованные молекулы / The studied molecules

Проведено *in silico* моделирование цинкосоодержащего противовоспалительного средства N-аллилимидазол-цинка (бис(N-аллилимидазол)цинкдиацетат), синтезированного в ФГБУН ФИЦ «Иркутский институт химии им. А.Е. Фаворского Сибирского отделения РАН» и потенциально не проявляющего гастротоксических недостатков НПВС. Исследованные молекулы представлены на рисунке 1.

### Хемореактивное моделирование / Chemoreactome modeling

Хемореактивное *in silico* моделирование фармакологических свойств ряда цинкосоодержащих комплексов и N-аллилимидазол-цинка осуществлялось посредством конгломерата методов хемоинформационного анализа молекул научной школы Ю.И. Журавлёва [8–10]. Процедура основана на теории топологического анализа данных [11, 12].

Моделирование проводилось в контексте системно-биологического подхода постгеномной фармакологии, в котором принимается, что действующее начало любого лекарства модулирует уровни и активность мРНК-транскрипта, целевых белков протеома и имитирует под малые молекулы в составе метаболома организма [13].

Любые эффекты, как противовоспалительные, так и все остальные, моделировались в три этапа:

- 1) формирование релевантной выборки данных для обучения (например, молекулы с противовоспалительной активностью);
- 2) расчет химического расстояния  $d_x$  между молекулами [8];
- 3) вычисление констант ингибирования ( $K_i$ ), полуаксимального ингибирования (англ. half-maximal inhibitory concentration, IC50).

На первом этапе формировалась выборка исходных данных. С этой целью по ключевым словам (например, описывающим центральное действие – “dopamine”, “adrenergic”, “opioid”, “histamine”, “serotonin”, “glutamate”, “analgesic” и др., всего 35 терминов) из базы данных PubChem извлекались соответствующие биологические активности молекул. Всего было найдено 1627 активностей для 25 129 молекул. В качестве контроля при формировании обучающей выборки использовались данные с применением физрас-

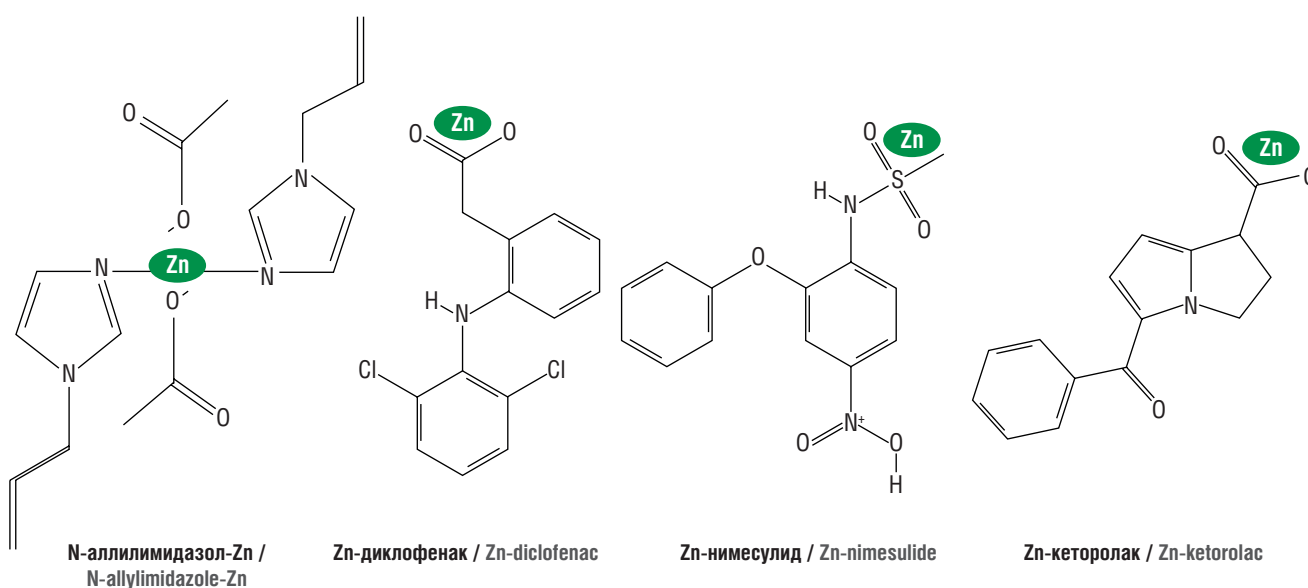


Рисунок 1. Структуры изученных молекул

Figure 1. Structures of the studied molecules

твора, извлеченные из той же базы данных PubChem для каждой из 1627 активностей.

На втором этапе анализа устанавливался список молекул с известными свойствами, наиболее близкими к каждой из исследуемых молекул. Это осуществлялось посредством вычисления «метрического химического расстояния»  $d_x$  между молекулами. Процедуры вычисления метрики  $d_x$  основаны на комбинаторной теории разрешимости в применении к хемографам ( $\chi$ -графам) – математическим объектам, используемым для описания структур молекул [8].

На третьем этапе для каждой молекулы из баз данных извлекалась вся имеющаяся информация об экспериментальном измерении различных биологических свойств этой молекулы и проводились оценки биологических активностей с вычислением соответствующих констант (констант связывания, констант ингибирования и др.). Настройка весов метрик  $d_x$  и прогнозирование центральных свойств исследуемых НПВС проводилась с помощью современных методов прогнозирования целевых числовых переменных [10]. Для получения оценок значений констант, представленных в последующих таблицах, анализировались результаты от 5 до 216 независимых хемопротеомных экспериментов (в среднем 14 экспериментов на один тип рецептора).

## РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ / RESULTS AND DISCUSSION

### Фармакологическое действие изученных молекул / Pharmacological effect of the studied molecules

Микроэлемент цинк проявляет самостоятельные противовоспалительные и противоболевые эффекты. Поскольку N-аллилимидазол-цинк и изученные цинк-НПВС содержат до 10–25 мг цинка (при физиологической потребности в цинке около 25 мг/сут), его высокое содержание является неотъемлемой частью фармакологического действия этих соединений.

В протеоме с ионами  $Zn^{2+}$  взаимодействуют более 1100 белков, реализующих противовоспалительные, антиоксидантные, регенеративные, транскриптомные, антиноцицептивные эффекты [14], необходимые для поддержки биохимической структуры ДНК: посттрансляционных модификаций ДНК и ее стабилизаторов белков-гистонов (метилирование/ацетилирование гистонов, метилирование ДНК) [15]. Взаимодействуя с протеомом, ионы  $Zn^{2+}$  также необходимы для поддержки холинергической, катехоламиновой, серотониновой нейротрансмиссии [16]. Дефицит цинка, наоборот, увеличивает выработку провоспалительных цитокинов [17], что делает органические соли цинка важным инструментом терапии острых респираторных заболеваний [18] и COVID-19 [19].

Для целей настоящей работы важно подчеркнуть, что соли цинка с органическими лигандами не только проявляют антибактериальные и противовоспалительные свойства, способствуют регенерации раневой поверхности [20, 21], но и оказывают выраженное антиульцерогенное действие на моделях эрозивного повреждения и формирования язвы желудка, вызванной острым стрессом [22], перевязкой привратника желудка [23], этиловым спиртом и/или НПВС [24] и другими факторами, способствуя поддержанию целостности слизистой оболочки желудка [25].

### Хемореактомные оценки действия молекул на процессы воспаления / Chemoreactome assessments of molecules' effects on inflammation processes

#### Простагландины

Хемореактомное *in silico* моделирование эффектов изученных молекул на простагландины (табл. 1) позволяет утверждать, что

N-аллилимидазол-цинк в концентрации 1 мкМ может ингибировать ЦОГ-2 сопоставимо с цинк-НПВС (ингибирование на 24,9% от контроля; цинк-НПВС: 34,4–54,3% от контроля), но с меньшей специфичностью. Эффекты N-аллилимидазол-цинка отличаются от действия цинк-НПВС через потенциальное влияние на синтез и секрецию лейкотриена B<sub>4</sub> (IC<sub>50</sub> 237,7 нМ).

#### Кинин-рецепторы

N-аллилимидазол-цинк потенциально ингибирует кинин-рецепторы, причем величина данного эффекта сопоставима с цинк-НПВС (табл. 2). Данный механизм важнее для реализации противовоспалительных и противоболевых эффектов – например, блокада брадикининовых (1/2) рецепторов способствует устранению воспаления/ноцицепции в центральной нервной системе [26].

#### Провоспалительные сигнальные молекулы

Эффекты N-аллилимидазол-цинка на уровни провоспалительных сигнальных молекул фактор некроза опухоли альфа, интерлейкин-1-бета и интерлейкин-6 (табл. 3) потенциально (по результатам хемореактомного анализа) связаны с ингибированием активности транскрипционного внутриядерного фактора каппа В, который участвует в реализации биологических эффектов рецепторов провоспалительных сигналов через регуляцию транскрипции генома в масштабе всего генома. N-аллилимидазол-цинк проявлял не меньшие противовоспалительные свойства по данному молекулярному механизму, чем цинк-кеторолак, и, что важно, характеризовался наименьшим ulcerogenesis на фоне наилучшего (среди исследованных молекул) гастропротекторного эффекта (71%) (табл. 4).

### Хемореактомные оценки центрального и противоболевого действия молекул / Chemoreactome assessments of molecules' central and analgesic effects

В соответствии с результатами хемореактомного *in silico* моделирования центрального действия (рис. 2) N-аллилимидазол-цинк может потенциально показывать спектр эффектов, сопоставимый с цинк-НПВС, без достоверных отличий значений констант IC<sub>50</sub> для рецепторов адреналина/норадреналина, ангиотензина, дофамина, гамма-аминомасляной кислоты, глутамата, опиоидов. При этом значения IC<sub>50</sub> для ноцицептивного рецептора ORL1 (англ. opiate receptor like-1) были существенно ниже для N-аллилимидазол-цинка (IC<sub>50</sub> 198–214 нМ), чем для цинк-НПВС (IC<sub>50</sub> 361–1093 нМ), что указывает на возможность более эффективно ингибирования ORL1 молекулой-кандидатом. Хемореактомный анализ также указал, что тестирование анальгезии на моделях боли у мышей (корчи, вызванные уксусной кислотой) может приводить к схожим результатам для N-аллилимидазол-цинка и молекул сравнения (23–56% ингибирования ноцицепции).

### Антивитаминная и антиминеральная активность / Antivitamin and antimineral activity

НПВС могут негативно влиять на обмен различных витаминов и микроэлементов. Особенно опасно воздействие ряда НПВС на обмен витамина К. Несмотря на достижения в лечении ишемической болезни сердца, при использовании НПВС сохраняется риск серьезных неблагоприятных сердечно-сосудистых событий. Антагонисты витамина К и прямые пероральные антикоагулянты в сочетании с НПВС увеличивают риск кровотечений, инфаркта миокарда, инсульта, профузных кровотечений и смертность от всех причин.

**Таблица 1.** Хемореактомные оценки воздействия N-аллилимидазол-цинка и цинксодержащих нестероидных противовоспалительных средств на простагландиновый метаболизм

**Table 1.** Chemoreactome assessments of the effects of N-allylimidazole-zinc and zinc-containing nonsteroidal anti-inflammatory drugs on prostaglandin metabolism

Активность / Activity	Константа / Constant	N-аллилимидазол-Zn / N-allylimidazole-Zn	Zn-диклофенак / Zn-diclofenac	Zn-кеторолак / Zn-ketorolac	Zn-нимесулид / Zn-nimesulide
Ингибирование ЦОГ-1 в дозе 0,1 мкг/мл, % активности от контроля* // COX-1 inhibition at a dose of 0.1 µg/ml, % of activity from control*	–	99,0	23,6	8,2	5,7
Ингибирование ЦОГ-1 в плазме крови, обогащенной тромбоцитами, нМ / COX-1 inhibition in platelet-rich blood plasma, nM	IC50	1069,4	3402,6	2671,7	2224,0
Ингибирование ЦОГ-2 в цельной крови в концентрации 1 мкМ, % активности от контроля* / COX-2 inhibition in whole blood at a concentration of 1 µm, % of activity from control*	–	24,9	53,1	54,3	34,4
Ингибирование ЦОГ-2 в клетках CHO, нМ / COX-2 inhibition in CHO cells, nM	IC50	373,8	308,4	318,8	286,1
Ингибирование образования LTB4 в нейтрофилах человека при стимулировании клеток Са-ионофором A-23187, 390 нМ вещества, % активности от контроля* / Inhibition of LTB4 formation in human neutrophils when stimulating cells with Ca-ionophore A23187, 390 nM of substance, % of activity from control*	–	65,1	82,3	61,4	71,4
Ингибирование высвобождения LTB4 в ПМЛ при стимулировании Са-ионофором A23187, нМ / Inhibition of LTB4 release in PMNs when stimulated by Ca-ionophore A23187, nM	IC50	237,7	187,0	433,2	220,1
Ингибирование LTA4-гидролазы, нМ / LTA4 hydrolase inhibition, nM	Ki	972,7	516,1	616,9	613,6
Антагонизм рецептора LTB4, 100 мкМ вещества, % активности от контроля* / LTB4 receptor antagonism, 100 µM of substance, % of activity from control*	–	20,5	36,5	39,8	20,5
Ингибирование рецептора простагландина D2, нМ / Prostaglandin D2 receptor inhibition, nM	IC50	94,0	23,6	13,9	83,2

**Примечание.** ЦОГ-1 – циклооксигеназа-1; клетки CHO (англ. Chinese hamster ovary cells) – линия эпителиальных клеток, полученная из яичника китайского хомячка, которая часто используется в биологических и медицинских исследованиях; LTB4 (англ. leukotriene B4) – лейкотриен B4; ПМЛ – полиморфноядерные лейкоциты; LTA4 (англ. leukotriene A4) – лейкотриен A4; IC50 (англ. half-maximal inhibitory concentration) – константа полумаксимального ингибирования; Ki – константа ингибирования. \* В качестве контроля использовался физиологический раствор (что соответствует 100% активности).

**Note.** COX-1 – cyclooxygenase-1; CHO (Chinese hamster ovary cells) – a line of epithelial cells derived from the ovary of Chinese hamster, which is often used in biological and medical research; LTB4 – leukotriene B4; PMNs – polymorphonuclear leukocytes; LTA4 – leukotriene A4; IC50 – half-maximal inhibitory concentration; Ki – inhibition constant. \* Saline solution was used as a control (which corresponds to 100% activity).

Проведенный анализ фармакоинформационных профилей «антимикронутриентного» воздействия исследуемых соединений указал на существенные различия между этими молекулами. Наиболее выраженным «антимикронутриентным» действием характеризовались цинк-диклофенак и цинк-нимесулид, которые могут стимулировать выведение лития, кальция, магния (в меньшей степени цинка, естественно), витаминов группы В (биотина, В1,

В2, В6, фолатов), витаминов С и D. N-аллилимидазол-цинк отличался наилучшим антивитаминным (суммарный балл 0,86±0,11) и антиминеральным (суммарный балл 0,75±0,10) действием. Суммарный балл N-аллилимидазол-цинка по всем витаминам и минералам составил 1,5, что соответствует, в среднем, увеличению риска выведения того или иного микронутриента всего на 7%. Таким образом, N-аллилимидазол-цинк не только является

**Таблица 2.** Хемореактомные оценки констант полумаксимального ингибирования (англ. half-maximal inhibitory concentration, IC50) рецепторов кининов изученными молекулами, нМ

**Table 2.** Chemoreactome assessments of half-maximal inhibitory concentrations (IC50) of kinin receptors by studied molecules, nM

Активность / Activity	N-аллилимидазол-Zn / N-allylimidazole-Zn	Zn-диклофенак / Zn-diclofenac	Zn-кеторолак / Zn-ketorolac	Zn-нимесулид / Zn-nimesulide
Антагонизм BDKRB1 в клетках IMR90 / BDKRB1 antagonism in IMR90 cells	71,0	45,6	100,0	71,0
Антагонизм BDKRB1 в клетках CHO-D-/акверин // BDKRB1 antagonism in CHO-D-/aquerine cells	38,5	75,5	47,5	38,5
Антагонизм BDKRB1 в клетках CHO / BDKRB1 antagonism in CHO cells	40,6	27,0	43,6	27,0
Антагонизм BDKRB2 в клетках HF15 / BDKRB1 antagonism in HF15 cells	105,6	71,6	70,1	215,6
Сродство к BDKRB2 / BDKRB2 affinity	84,5	125,1	37,2	73,4
Сродство к NK1R / NK1R affinity	34,4	32,3	11,8	30,5
Сродство к NK2R / NK2R affinity	76,7	50,5	44,3	76,7
Сродство к NK3R / NK3R affinity	1092,6	921,8	1190,4	1856,8

**Примечание.** BDKRB1 (англ. bradykinin receptor B1) – рецептор брадикинина B1; IMR90 – клеточная линия, полученная из легких человеческого плода; клетки CHO (англ. Chinese hamster ovary cells) – линия эпителиальных клеток, полученная из яичника китайского хомячка, которая часто используется в биологических и медицинских исследованиях; BDKRB2 (англ. bradykinin receptor B2) – рецептор брадикинина B2; HF15 – первичные фибробласты человека; NK1R (англ. neurokinin 1 receptor) – рецептор нейрокина 1; NK2R (англ. neurokinin 2 receptor) – рецептор нейрокина 2; NK3R (англ. neurokinin 3 receptor) – рецептор нейрокина 3.

**Note.** BDKRB1 – bradykinin receptor B1; IMR90 – a cell line derived from the lungs of a human fetus; CHO (Chinese hamster ovary cells) – a line of epithelial cells derived from the ovary of Chinese hamster, which is often used in biological and medical research; BDKRB2 – bradykinin receptor B2; HF15 – primary human fibroblasts; NK1R – neurokinin 1 receptor; NK2R – neurokinin 2 receptor; NK3R – neurokinin 3 receptor.

**Таблица 3 (начало).** Противовоспалительные эффекты N-аллилимидазол-цинка и цинкосодержащих нестероидных противовоспалительных средств: воздействие на цитокины (по результатам хемореактомного анализа)

**Table 3 (beginning).** Anti-inflammatory effects of N-allylimidazole-zinc and zinc-containing nonsteroidal anti-inflammatory drugs: effects on cytokines (based on chemoreactome analysis)

Активность / Activity	N-аллилимидазол-Zn / N-allylimidazole-Zn	Zn-диклофенак / Zn-diclofenac	Zn-кеторолак / Zn-ketorolac	Zn-нимесулид / Zn-nimesulide
Противовоспалительная активность (IC50) в цельной крови человека как ингибирование ЛПС-индуцированного высвобождения ФНО-α при инкубировании (1 ч) с последующим добавлением ЛПС (через 3,5 ч), нМ / Anti-inflammatory activity (IC50) in human whole blood as inhibition of LPS-induced TNF-α release during incubation (1 h) followed by adding LPS (after 3.5 h), nM	639,5	728,1	706,4	752,2
Ингибирование TLR7 в клетках HEK293 при активации NF-κB при обработке 40 мкМ вещества, % активности от контроля* / Inhibition of TLR7 in HEK293 cells upon activation of NF-κB during treatment with 40 μM of substance, % of activity from control*	31,1	24,3	54,7	23,7
Ингибирование экспрессии белка ICAM1 в клетках HUVEC, индуцированной ФНО-α, предварительная обработка 1 мМ вещества за 2 ч до ФНО-α, % активности от контроля* / Inhibition of TNF-α-induced ICAM1 protein expression in HUVEC cells, pretreatment with 1 μM of substance 2 hours before TNF-α, % of activity from control*	95,0	46,7	80,2	46,8
Ингибирование ЛПС-индуцированной трансактивации NF-κB в клетках SW480 при введении 10 мкМ вещества через 1 ч после стимуляции ЛПС, % активности от контроля* / Inhibition of LPS-induced NF-κB transactivation in SW480 cells upon administration of 10 μM of substance 1 hour after LPS stimulation, % of activity from control*	36,8	41,1	16,8	14,1



**Таблица 3 (окончание).** Противовоспалительные эффекты N-аллилимидазол-цинка и цинксодержащих нестероидных противовоспалительных средств: воздействие на цитокины (по результатам хемореактивного анализа)

**Table 3 (end).** Anti-inflammatory effects of N-allylimidazole-zinc and zinc-containing nonsteroidal anti-inflammatory drugs: effects on cytokines (based on chemoreactome analysis)

Активность / Activity	N-аллилимидазол-Zn / N-allylimidazole-Zn	Zn-диклофенак / Zn-diclofenac	Zn-кеторолак / Zn-ketorolac	Zn-нимесулид / Zn-nimesulide
Ингибирование MIF-индуцированной продукции ИЛ-1 $\beta$ в клетках PBMC, 100 мкМ вещества, % активности от контроля* / Inhibition of MIF-induced IL-1 $\beta$ production in PBMC cells, 100 $\mu$ M of substance, % of activity from control*	16,2	51,8	17,7	12,9
Ингибирование ЛПС-индуцированной секреции ИЛ-1 $\beta$ в клетках THP1 при предварительной обработке 100 мкМ вещества в течение 40 мин, % активности от контроля* / Inhibition of LPS-induced IL-1 $\beta$ secretion in THP1 cells during pretreatment of 100 $\mu$ M of substance for 40 min, % of activity from control*	25,0	32,6	50,8	15,7
Противовоспалительная активность в макрофагоподобных клетках HL-60 как ингибирование ЛПС-индуцированной продукции ИЛ-6 в концентрации 50 мкМ при обработке за 30 мин до стимуляции ЛПС, % активности от контроля* / Anti-inflammatory activity in macrophage-like HL-60 cells as inhibition of LPS-induced IL-6 production at the concentration of 50 $\mu$ M during treatment for 30 min before LPS stimulation, % of activity from control*	54,3	95,2	84,6	54,3
Ингибирование образования ИЛ-6 в клетках THP1 при обработке 10 мкМ за 30 мин до введения ЛПС, % активности от контроля* / Inhibition of IL-6 formation in THP 1 cells when treated with 10 $\mu$ M for 30 min before LPS administration, % of activity from control*	29,9	18,5	18,9	29,9
Ингибирование ЛПС-индуцированной секреции ИЛ-6 в макрофагоподобных клетках U937 при предварительной инкубации в концентрации 125 мкМ в течение 2 ч, % активности от контроля* / Inhibition of LPS-induced IL-6 secretion in macrophage-like U937 cells during pre-incubation at the concentration of 125 $\mu$ M for 2 hours, % of activity from control*	27,7	19,6	28,4	40,4

**Примечание.** IC50 (англ. half-maximal inhibitory concentration) – константа полумаксимального ингибирования; ЛПС – липополисахариды; ФНО- $\alpha$  – фактор некроза опухоли альфа; TLR7 (англ. toll-like receptor 7) – толл-подобный рецептор 7; HEK293 (англ. human embryonic kidney 293) – клеточная линия, полученная из эмбриональных почек человека; NF- $\kappa$ B (англ. nuclear factor kappa B) – ядерный фактор каппа B; ICAM1 (англ. intercellular adhesion molecule 1) – молекула межклеточной адгезии 1; HUVEC (англ. human umbilical vein endothelial cells) – эндотелиальные клетки пупочной вены человека; SW480 – клетки рака толстой кишки; MIF (англ. macrophage migration inhibitory factor) – фактор, ингибирующий миграцию макрофагов; ИЛ – интерлейкин; PBMC (англ. peripheral blood mononuclear cells) – мононуклеарные клетки периферической крови; THP1 – моноцитарная клеточная линия человека, полученная от пациента с острым моноцитарным лейкозом; HL-60 – линия клеток лейкемии человека; U937 – промоноцитарная модельная клеточная линия. \* В качестве контроля использовался физиологический раствор (что соответствует 100% активности).

**Note.** IC50 – half-maximal inhibitory concentration; LPS – lipopolysaccharide; TNF- $\alpha$  – tumor necrosis factor alpha; TLR7 – toll-like receptor 7; HEK293 – human embryonic kidney 293; NF- $\kappa$ B – nuclear factor kappa B; ICAM1 – intercellular adhesion molecule 1; HUVEC – human umbilical vein endothelial cells; SW480 – colon cancer cells; MIF – macrophage migration inhibitory factor; IL – interleukin; PBMC – peripheral blood mononuclear cells; THP1 – a human monocytic cell line obtained from a patient with acute monocytic leukemia; HL-60 – human leukemia cell line; U937 – promonocytic model cell line. \* Saline solution was used as a control (which corresponds to 100% activity).

источником «органического» цинка, но и (в отличие от изученных НПВС) способствует сохранению других микронутриентов. N-аллилимидазол-цинк в меньшей степени, чем молекулы сравнения, вмешивается в обмен витаминов С и К, обмен магния и кальция.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ / CONCLUSION

Важной задачей постгеномной фармакологии является моделирование потенциала любого нового синтетического терапевтического агента в контексте протеома и метаболома, что позволяет выбирать

молекулы-кандидаты не только для лучшего управления болью, но и с минимальными противовитаминными и ульцерогенными эффектами. Отсев неэффективных и потенциально опасных молекул-кандидатов должен предварять исследования на животных и людях – прежде всего по этическим причинам, а также по экономическим соображениям. Хемореактивное исследование N-аллилимидазол-цинка и ряда цинковых производных НПВС указало на отсутствие у N-аллилимидазол-цинка гастрoulцерогенного действия при наличии гастропротекторного, противовоспалительного, противобольевого эффектов, сопоставимых с молекулами сравнения.



Таблица 4. Ульцерогенные и гастропротекторные эффекты N-аллилимидазол-цинка и цинкосодержащих нестероидных противовоспалительных средств (результаты хемотректометрического анализа), % активности от контроля\*

Table 4. Ulcerogenic and gastroprotective effects of N-allylimidazole-zinc and zinc-containing nonsteroidal anti-inflammatory drugs (results of chemoreactome analysis), % of activity from control\*

Активность / Activity	N-аллилимидазол-Zn / N-allylimidazole-Zn	Zn-диклофенак / Zn-diclofenac	Zn-кеторолак / Zn-ketorolac	Zn-нимесулид / Zn-nimesulide
Противоязвенная активность у крыс при внутрибрюшинном введении в дозе 20 мг/кг // Anti-ulcer activity in rats with intraperitoneal administration at a dose of 20 mg/kg	71,2	66,2	53,8	49,9
Ульцерогенный эффект при приеме в дозе 30 мкмоль/кг перорально в течение 3 дней / Ulcerogenic effect when taken orally at a dose of 30 µmol/kg for 3 days	12,1	100,0	100,0	100,0
Частота возникновения язв желудка при приеме в дозе 100 мг/кг перорально // The incidence of gastric ulcers when taken at a dose of 100 mg/kg orally	34,9	75,0	75,0	75,0
Частота возникновения язв желудка при дозе 200 мг/кг перорально // The incidence of gastric ulcers at a dose of 200 mg/kg orally	65,8	90,0	90,0	90,0

Примечание. \* В качестве контроля использовался физиологический раствор (что соответствует 100% активности).

Note. \* Saline solution was used as a control (which corresponds to 100% activity).

ИНФОРМАЦИЯ О СТАТЬЕ	ARTICLE INFORMATION
Поступила: 09.10.2024 В доработанном виде: 09.12.2024 Принята к печати: 17.12.2024 Опубликована онлайн: 18.12.2024	Received: 09.10.2024 Revision received: 09.12.2024 Accepted: 17.12.2024 Published online: 18.12.2024
Вклад авторов	Authors' contribution
Все авторы принимали равное участие в сборе, анализе и интерпретации данных. Все авторы прочитали и утвердили окончательный вариант рукописи	All authors participated equally in the collection, analysis and interpretation of the data. All authors have read and approved the final version of the manuscript
Конфликт интересов	Conflict of interests
Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов	The authors declare no conflict of interests
Финансирование	Funding
Авторы заявляют об отсутствии финансовой поддержки	The authors declare no funding
Этические аспекты	Ethics declarations
Неприменимо	Not applicable
Раскрытие данных	Data sharing
Первичные данные могут быть предоставлены по обоснованному запросу автору, отвечающему за корреспонденцию	Raw data could be provided upon reasonable request to the corresponding author
Комментарий издателя	Publisher's note
Содержащиеся в этой публикации утверждения, мнения и данные были созданы ее авторами, а не издательством ИРБИС (ООО «ИРБИС»). Издательство ИРБИС снимает с себя ответственность за любой ущерб, нанесенный людям или имуществу в результате использования любых идей, методов, инструкций или препаратов, упомянутых в публикации	The statements, opinions, and data contained in this publication were generated by the authors and not by IRBIS Publishing (IRBIS LLC). IRBIS Publishing disclaims any responsibility for any injury to people or property resulting from any ideas, methods, instructions, or products referred in the content
Права и полномочия	Rights and permissions
ООО «ИРБИС» обладает исключительными правами на эту статью по Договору с автором (авторами) или другим правообладателем (правообладателями). Использование статьи регулируется исключительно условиями Договора и действующим законодательством	IRBIS LLC holds exclusive rights to this paper under a publishing agreement with the author(s) or other rightsholder(s). Usage of this paper is solely governed by the terms of the publishing agreement and applicable law

ЛИТЕРАТУРА

1. Shetty A., Delanerolle G., Cavalini H., et al. A systematic review and network meta-analysis of pharmaceutical interventions used to manage chronic pain. *Sci Rep.* 2024; 14 (1): 1621. <http://doi.org/10.1038/s41598-023-49761-3>.  
2. Громова О.А., Торшин И.Ю., Путилина М.В. и др. Хемотректометрический анализ центральных механизмов нестероидных противовос-

палительных препаратов. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова.* 2020; 120 (1): 70–7. <https://doi.org/10.17116/jnevro202012001170>.  
3. Ali G., Deeba F., Rashid U., et al. In vivo effects of a selected thiourea derivative 1-(2-chlorobenzoyl)-3-(2,3-dichlorophenyl) against nociception, inflammation and gastric ulcerogenicity: biochemical,

- histopathological and in silico approaches. *Biomed Pharmacother.* 2024; 174: 116544. <http://doi.org/10.1016/j.biopha.2024.116544>.
4. Santos L.H., Feres C.A., Melo F.H., et al. Anti-inflammatory, antinociceptive and ulcerogenic activity of a zinc-diclofenac complex in rats. *Braz J Med Biol Res.* 2004; 37 (8): 1205–13. <http://doi.org/10.1590/s0100-879x2004000800011>.
5. Sukul A., Poddar S.K., Haque S., et al. Synthesis, characterization and comparison of local analgesic, anti-inflammatory, anti-ulcerogenic activity of copper and zinc complexes of indomethacin. *Antiinflamm Antiallergy Agents Med Chem.* 2017; 15 (3): 221–33. <http://doi.org/10.2174/1871523016666170217103402>.
6. Jarosz M., Szkaradek N., Marona H., et al. Evaluation of anti-inflammatory and ulcerogenic potential of zinc-ibuprofen and zinc-naproxen complexes in rats. *Inflammopharmacology.* 2017; 25 (6): 653–63. <http://doi.org/10.1007/s10787-017-0361-0>.
7. Gawel M., Lipkowska A., Herman M., et al. Chronic treatment with zinc hydroaspartate induces anti-inflammatory and anti-ulcerogenic activity in rats. *Pharmacol Rep.* 2014; 66 (5): 862–6. <http://doi.org/10.1016/j.pharep.2014.05.007>.
8. Торшин И.Ю., Громова О.А., Федотова Л.Э., Громов А.Н. Сравнительный хемотректометрический анализ декскетопрофена, кетопрофена и диклофенака. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика.* 2018; 10 (1): 47–54. <http://doi.org/10.14412/2074-2711-2018-1-47-54>.
9. Торшин И.Ю., Громова О.А., Стаховская Л.В., Семёнов В.А. Хемотректометрический анализ молекул толперизона, тизанидина и баклофена: холинолитические, спазмолитические и анальгетические механизмы действия. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика.* 2018; 10 (4): 72–80. <http://doi.org/10.14412/2074-2711-2018-4-72-80>.
10. Торшин И.Ю. О задачах оптимизации, возникающих при применении топологического анализа данных к поиску алгоритмов прогнозирования с фиксированными корректорами. *Информатика и ее применения.* 2023; 17 (2): 2–10. <http://doi.org/10.14357/19922264230201>.
11. Torshin I.Yu., Rudakov K.V. On the procedures of generation of numerical features over partitions of sets of objects in the problem of predicting numerical target variables. *Pattern Recognit Image Anal.* 2019; 29 (4): 654–67. <https://doi.org/10.1134/S1054661819040175>.
12. Торшин И.Ю., Громова О.А., Чучалин А.Г., Журавлев Ю.И. Хемотректометрический скрининг воздействия фармакологических препаратов на SARS-CoV-2 и вирус человека как информационная основа для принятия решений по фармакотерапии COVID-19. *ФАРМАКОЭКОНОМИКА. Современная фармакоэкономика и фармакоэпидемиология.* 2021; 14 (2): 191–211. <https://doi.org/10.17749/2070-4909/farmakoeconomika.2021.078>.
13. Торшин И.Ю., Громова О.А. Экспертный анализ данных в молекулярной фармакологии. М.: МЦНМО; 2012: 747 с.
14. Baumgardner K.R., Sulfaro M.A. The anti-inflammatory effects of human recombinant copper-zinc superoxide dismutase on pulp inflammation. *J Endod.* 2001; 27 (3): 190–5. <http://doi.org/10.1097/00004770-200103000-00014>.
15. Громова О.А., Торшин И.Ю. Важность цинка для поддержания активности белков врожденного противовирусного иммунитета: анализ публикаций, посвященных COVID-19. *Профилактическая медицина.* 2020; 23 (3): 131–9. <https://doi.org/10.17116/profmed202023031131>.
16. Громова О.А., Торшин И.Ю., Пронин А.В., Кильчевский М.А. Синергидное применение цинка и витамина С для поддержки памяти, внимания и снижения риска развития заболеваний нервной системы. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова.* 2017; 117 (7): 112–9. <https://doi.org/10.17116/jnevro201711771112-119>.
17. Prasad A.S. Zinc is an antioxidant and anti-inflammatory agent: its role in human health. *Front Nutr.* 2014; 1: 14. <http://doi.org/10.3389/fnut.2014.00014>.
18. Hunter J., Arentz S., Goldenberg J., et al. Zinc for the prevention or treatment of acute viral respiratory tract infections in adults: a rapid systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. *BMJ Open.* 2021; 11 (11): e047474. <http://doi.org/10.1136/bmjopen-2020-047474>.
19. Briassoulis G., Briassoulis P., Ilia S., et al. The anti-oxidative, anti-inflammatory, anti-apoptotic, and anti-necroptotic role of zinc in COVID-19 and sepsis. *Antioxidants.* 2023; 12 (11): 1942. <http://doi.org/10.3390/antiox12111942>.
20. Chen Y., Cai J., Liu D., et al. Zinc-based metal organic framework with antibacterial and anti-inflammatory properties for promoting wound healing. *Regen Biomater.* 2022; 9: rbac019. <http://doi.org/10.1093/rb/rbac019>.
21. Guo J., He L., Li T., et al. Antioxidant and anti-inflammatory effects of different zinc sources on diquat-induced oxidant stress in a piglet model. *Biomed Res Int.* 2020; 2020: 3464068. <http://doi.org/10.1155/2020/3464068>.
22. Mei X., Xu D., Xu S., et al. Gastroprotective and antidepressant effects of a new zinc(II)-curcumin complex in rodent models of gastric ulcer and depression induced by stresses. *Pharmacol Biochem Behav.* 2011; 99 (1): 66–74. <http://doi.org/10.1016/j.pbb.2011.04.002>.
23. Mei X., Luo X., Xu S., et al. Gastroprotective effects of a new zinc(II)-curcumin complex against pylorus-ligature-induced gastric ulcer in rats. *Chem Biol Interact.* 2009; 181 (3): 316–21. <http://doi.org/10.1016/j.cbi.2009.06.022>.
24. Bandyopadhyay B., Bandyopadhyay S.K. Protective effect of zinc gluconate on chemically induced gastric ulcer. *Indian J Med Res.* 1997; 106: 27–32.
25. Chao H.C. Zinc deficiency and therapeutic value of zinc supplementation in pediatric gastrointestinal diseases. *Nutrients.* 2023; 15 (19): 4093. <http://doi.org/10.3390/nu15194093>.
26. Donkin J.J., Turner R.J., Hassan I., Vink R. Substance P in traumatic brain injury. *Prog Brain Res.* 2007; 161: 97–109. [http://doi.org/10.1016/S0079-6123\(06\)61007-8](http://doi.org/10.1016/S0079-6123(06)61007-8).

## REFERENCES

1. Shetty A., Delanerolle G., Cavallini H., et al. A systematic review and network meta-analysis of pharmaceutical interventions used to manage chronic pain. *Sci Rep.* 2024; 14 (1): 1621. <http://doi.org/10.1038/s41598-023-49761-3>.
2. Gromova O.A., Torshin I.Yu., Putilina M.V., et al. The chemoreactometric analysis of the central mechanisms of action of non-steroidal anti-inflammatory drugs. *S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry.* 2020; 120 (1): 70–7 (in Russ.). <https://doi.org/10.17116/jnevro202012001170>.
3. Ali G., Deeba F., Rashid U., et al. In vivo effects of a selected thiourea derivative 1-(2-chlorobenzoyl)-3-(2,3-dichlorophenyl) against nociception, inflammation and gastric ulcerogenicity: biochemical, histopathological and in silico approaches. *Biomed Pharmacother.* 2024; 174: 116544. <http://doi.org/10.1016/j.biopha.2024.116544>.
4. Santos L.H., Feres C.A., Melo F.H., et al. Anti-inflammatory, antinociceptive and ulcerogenic activity of a zinc-diclofenac complex in rats. *Braz J Med Biol Res.* 2004; 37 (8): 1205–13. <http://doi.org/10.1590/s0100-879x2004000800011>.
5. Sukul A., Poddar S.K., Haque S., et al. Synthesis, characterization and comparison of local analgesic, anti-inflammatory, anti-ulcerogenic activity of copper and zinc complexes of indomethacin. *Antiinflamm Antiallergy Agents Med Chem.* 2017; 15 (3): 221–33. <http://doi.org/10.2174/1871523016666170217103402>.
6. Jarosz M., Szkaradek N., Marona H., et al. Evaluation of anti-inflammatory and ulcerogenic potential of zinc-ibuprofen and zinc-naproxen complexes in rats. *Inflammopharmacology.* 2017; 25 (6): 653–63. <http://doi.org/10.1007/s10787-017-0361-0>.
7. Gawel M., Lipkowska A., Herman M., et al. Chronic treatment with zinc hydroaspartate induces anti-inflammatory and anti-ulcerogenic activity in rats. *Pharmacol Rep.* 2014; 66 (5): 862–6. <http://doi.org/10.1016/j.pharep.2014.05.007>.
8. Torshin I.Y., Gromova O.A., Fedotova L.E., Gromov A.N. Comparative



- chemoreactome analysis of dexketoprofen, ketoprofen, and diclofenac. *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika / Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2018; 10 (1): 47–54 (in Russ.). <http://doi.org/10.14412/2074-2711-2018-1-47-54>.
9. Torshin I.Y., Gromova O.A., Stakhovskaya L.V., Semenov V.A. Chemoreactome analysis of tolperisone, tizanidine, and baclofen molecules: anticholinergic, antispasmodic, and analgesic mechanisms of action. *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika / Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2018; 10 (4): 72–80 (in Russ.). <http://doi.org/10.14412/2074-2711-2018-4-72-80>.
10. Torshin I.Yu. On optimization problems arising from the application of topological data analysis to the search for forecasting algorithms with fixed correctors. *Informatics and Applications*. 2023; 17 (2): 2–10 (in Russ.). <http://doi.org/10.14357/19922264230201>.
11. Torshin I.Yu., Rudakov K.V. On the procedures of generation of numerical features over partitions of sets of objects in the problem of predicting numerical target variables. *Pattern Recognit Image Anal*. 2019; 29 (4): 654–67. <https://doi.org/10.1134/S1054661819040175>.
12. Torshin I.Yu., Gromova O.A., Chuchalin A.G., Zhuravlev Yu.I. Chemoreactome screening of pharmaceutical effects on SARS-CoV-2 and human virome to help decide on drug-based COVID-19 therapy. *FARMAKOEKONOMIKA. Sovremennaya farmakoeconomika i farmakoepidemiologiya / FARMAKOEKONOMIKA. Modern Pharmacoeconomics and Pharmacoepidemiology*. 2021; 14 (2): 191–211 (in Russ.). <https://doi.org/10.17749/2070-4909/farmakoeconomika.2021.078>.
13. Torshin I.Yu., Gromova O.A. Expert data analysis in molecular pharmacology. Moscow: Moscow Center for Continuous Mathematical Education; 2012: 747 pp. (in Russ.).
14. Baumgardner K.R., Sulfaro M.A. The anti-inflammatory effects of human recombinant copper-zinc superoxide dismutase on pulp inflammation. *J Endod*. 2001; 27 (3): 190–5. <http://doi.org/10.1097/00004770-200103000-00014>.
15. Gromova O.A., Torshin I.Yu. The importance of zinc in maintaining the activity of antiviral innate immunity proteins: analysis of publications on COVID-19. *Russian Journal of Preventive Medicine*. 2020; 23 (3): 131–9 (in Russ.). <https://doi.org/10.17116/profmed202023031131>.
16. Gromova O.A., Torshin I.Yu., Pronin A.V., Kilchevsky M.A. Synergistic application of zinc and vitamin C to support memory, attention and the reduction of the risk of the neurological diseases. *S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry*. 2017; 117 (7): 112–9 (in Russ.). <https://doi.org/10.17116/jnevro201711771112-119>.
17. Prasad A.S. Zinc is an antioxidant and anti-inflammatory agent: its role in human health. *Front Nutr*. 2014; 1: 14. <http://doi.org/10.3389/fnut.2014.00014>.
18. Hunter J., Arentz S., Goldenberg J., et al. Zinc for the prevention or treatment of acute viral respiratory tract infections in adults: a rapid systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. *BMJ Open*. 2021; 11 (11): e047474. <http://doi.org/10.1136/bmjopen-2020-047474>.
19. Briassoulis G., Briassoulis P., Ilia S., et al. The anti-oxidative, anti-inflammatory, anti-apoptotic, and anti-necroptotic role of zinc in COVID-19 and sepsis. *Antioxidants*. 2023; 12 (11): 1942. <http://doi.org/10.3390/antiox12111942>.
20. Chen Y., Cai J., Liu D., et al. Zinc-based metal organic framework with antibacterial and anti-inflammatory properties for promoting wound healing. *Regen Biomater*. 2022; 9: rbac019. <http://doi.org/10.1093/rb/rbac019>.
21. Guo J., He L., Li T., et al. Antioxidant and anti-inflammatory effects of different zinc sources on diquat-induced oxidant stress in a piglet model. *Biomed Res Int*. 2020; 2020: 3464068. <http://doi.org/10.1155/2020/3464068>.
22. Mei X., Xu D., Xu S., et al. Gastroprotective and antidepressant effects of a new zinc(II)-curcumin complex in rodent models of gastric ulcer and depression induced by stresses. *Pharmacol Biochem Behav*. 2011; 99 (1): 66–74. <http://doi.org/10.1016/j.pbb.2011.04.002>.
23. Mei X., Luo X., Xu S., et al. Gastroprotective effects of a new zinc(II)-curcumin complex against pylorus-ligature-induced gastric ulcer in rats. *Chem Biol Interact*. 2009; 181 (3): 316–21. <http://doi.org/10.1016/j.cbi.2009.06.022>.
24. Bandyopadhyay B., Bandyopadhyay S.K. Protective effect of zinc gluconate on chemically induced gastric ulcer. *Indian J Med Res*. 1997; 106: 27–32.
25. Chao H.C. Zinc deficiency and therapeutic value of zinc supplementation in pediatric gastrointestinal diseases. *Nutrients*. 2023; 15 (19): 4093. <http://doi.org/10.3390/nu15194093>.
26. Donkin J.J., Turner R.J., Hassan I., Vink R. Substance P in traumatic brain injury. *Prog Brain Res*. 2007; 161: 97–109. [http://doi.org/10.1016/S0079-6123\(06\)61007-8](http://doi.org/10.1016/S0079-6123(06)61007-8).

#### Сведения об авторах / About the authors

- Галенко-Ярошевский Павел Александрович, д.м.н., проф., чл.-кор. РАН / Pavel A. Galenko-Yaroshevsky, Dr. Sci. Med., Prof., Corr. Member of RAS – ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3190-1437>. eLibrary SPIN-code: 1575-6129.
- Сергеева Алина Викторовна / Alina V. Sergeeva – ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4335-2156>. WoS ResearcherID: AAB-6952-2022. eLibrary SPIN-code: 1917-7035.
- Торшин Иван Юрьевич, к.ф.-м.н., к.х.н. / Ivan Yu. Torshin, PhD – ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2659-7998>. WoS ResearcherID: C-7683-2018. Scopus Author ID: 7003300274. eLibrary SPIN-code: 1375-1114.
- Громов Андрей Николаевич / Andrey N. Gromov – ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7507-191X>. WoS ResearcherID: C-7476-2018. Scopus Author ID: 7102053964. eLibrary SPIN-code: 8034-7910 910.
- Рейер Иван Александрович, к.т.н. / Ivan A. Reyer, PhD – ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7663-710X>. Scopus Author ID: 14042533700.
- Громова Ольга Алексеевна, д.м.н., проф. / Olga A. Gromova, Dr. Sci. Med., Prof. – ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7663-710X>. WoS ResearcherID: J-4946-2017. Scopus Author ID: 7003589812. eLibrary SPIN-code: 6317-9833. E-mail: [unesco.gromova@gmail.com](mailto:unesco.gromova@gmail.com).
- Трофимов Борис Александрович, д.х.н., проф., академик РАН / Boris A. Trofimov, Dr. Sci. Chem., Prof., Member of RAS – ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0430-3215>. WoS ResearcherID: K-5087-2018. Scopus Author ID: 57191529729. eLibrary SPIN-code: 5179-9902.
- Паршина Лидия Никифоровна, д.х.н. / Lidiya N. Parshina, Dr. Sci. Chem. – ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5516-6214>. Scopus Author ID: 7003695652. eLibrary SPIN-code: 8333-2047.
- Мурашко Роман Алексеевич, д.м.н., доцент / Roman A. Murashko, Dr. Sci. Med., Assoc. Prof. – ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8873-8461>. eLibrary SPIN-code: 8484-2695.
- Задорожний Андрей Владимирович, к.м.н., доцент / Andrey V. Zadorozhnyi, PhD, Assoc. Prof. – ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9552-8542>. eLibrary SPIN-code: 8547-1287.
- Зеленская Анаит Владимировна, к.м.н., доцент / Anait V. Zelenskaya, PhD, Assoc. Prof. – ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9512-2526>. eLibrary SPIN-code: 7646-3620.
- Сергеев Николай Сергеевич, к.фарм.н. / Nikolay S. Sergeev, PhD – ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8303-2523>. WoS ResearcherID: AAA-7986-2022. eLibrary SPIN-code: 1157-9943.
- Товкач Юрий Васильевич / Yuri V. Tovkach – ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-9830-4672>. eLibrary SPIN-code: 4775-2416.
- Гулевская Ольга Николаевна, к.м.н., доцент / Olga N. Gulevskaya, PhD, Assoc. Prof. – ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7205-2473>. Scopus Author ID: 57217226076. eLibrary SPIN-code: 4908-9812.
- Шоль Инна Владимировна / Inna V. Sholl – ORCID: <https://orcid.org/0009-0002-7729-373X>.