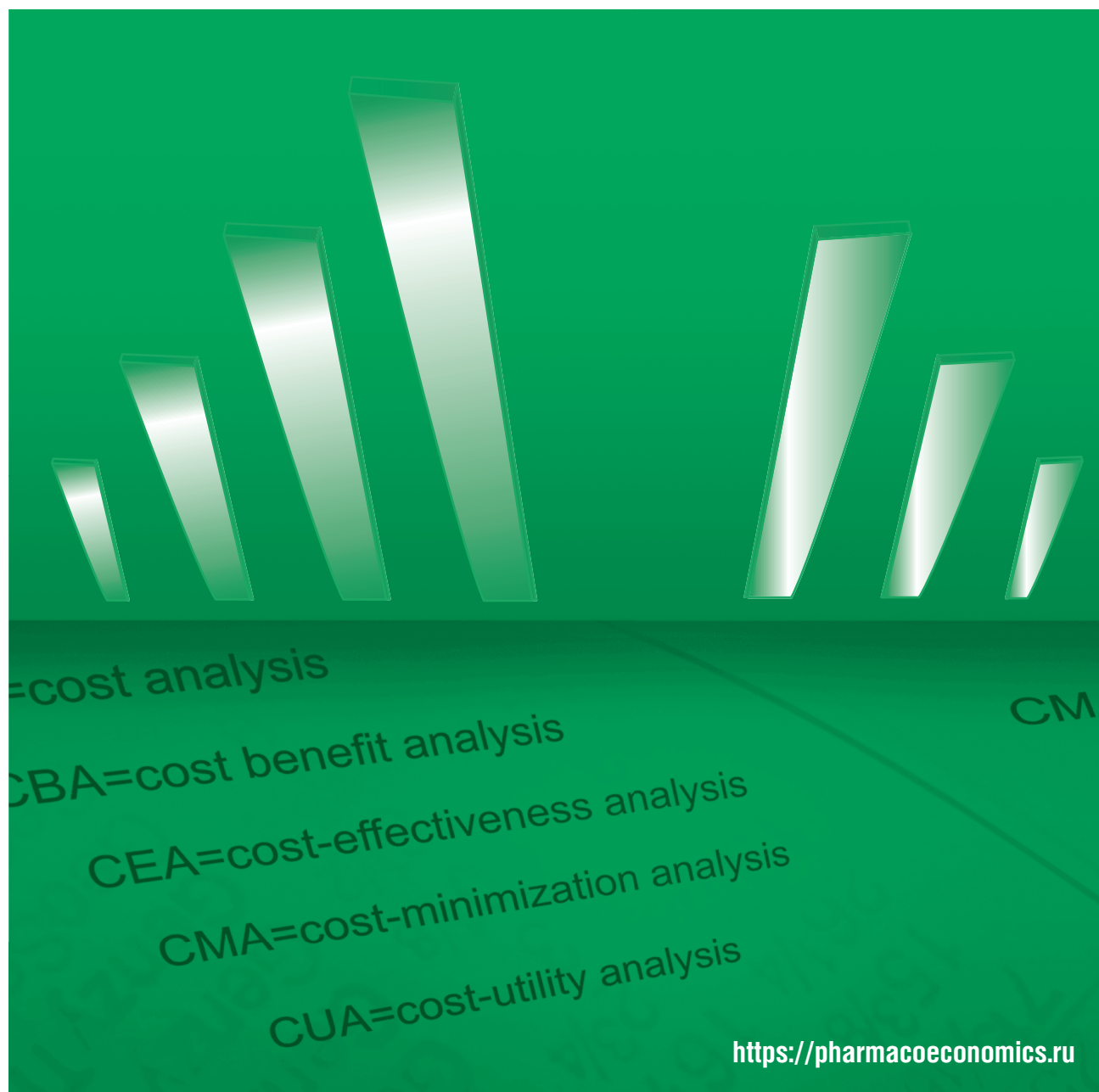


Фармакоэкономика

Современная фармакоэкономика и фармакоэпидемиология



FARMAKOEKONOMIKA

Modern Pharmacoeconomics and Pharmacoepidemiology

2025 Vol. 18 No. 2

№2

Том 18

2025



<https://doi.org/10.17749/2070-4909/farmakoeconomika.2025.280>

ISSN 2070-4909 (print)

ISSN 2070-4933 (online)

Хемореактомный анализ лекарственного прототипа пилим-1 в сравнении с цинковыми производными нестероидных противовоспалительных препаратов

П.А. Галенко-Ярошевский¹, И.Ю. Торшин², А.Н. Громов²,
И.А. Рейер², О.А. Громова², Б.А. Трофимов³, Л.Н. Паршина³,
Р.А. Мурашко¹, О.В. Шелемех⁴, А.В. Задорожний⁴, В.Л. Попков¹,
А.В. Зеленская¹, И.Б. Нектаревская⁴, А.В. Сергеева¹,
А.В. Уваров¹, Ю.В. Товкач¹, И.В. Шоль¹

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

² Федеральный исследовательский центр «Информатика и управление» Российской академии наук (ул. Вавилова, д. 44, корп. 2, Москва 119333, Российская Федерация)

³ 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, Российская Федерация)

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

Для контактов: Ольга Алексеевна Громова, e-mail: unesco.gromova@gmail.com

РЕЗЮМЕ

Актуальность. Гастроэнтерологические побочные эффекты (эрозии пищевода, желудка и кишечника) при использовании лекарственных средств из группы нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП) диктуют необходимость изучения новых молекул-кандидатов со сниженным ulcerогенным действием. Цинкосодержащая молекула-кандидат пилим-1 потенциально может проявлять противовоспалительный эффект и улучшать регенеративные свойства слизистой желудка.

Цель: изучить противовоспалительные, ulcerогенные, анальгетические и антивитаминные эффекты молекулы пилим-1 методами хемореактомики.

Материал и методы. Проведена хемореактомная оценка фармакологических свойств пилима-1 и цинковых производных известных НПВП (кеторолак, диклофенак и нимесулид) посредством методов хемоинформационного анализа молекул, развиваемых в научной школе академика Ю.И. Журавлёва.

Результаты. Пилим-1 обладает отчетливым противовоспалительным действием, реализующимся через модуляцию активности цитокинов, метаболизма простагландинов и лейкотриенов. Важнейшим отличием молекулы пилим-1 является нейтральность по отношению к обмену витаминов при сопоставимости по силе противовоспалительного действия с цинкосодержащими производными НПВП. Анальгетическое действие пилима-1 основывается на ингибировании кининовых и гистаминовых рецепторов. Рецептор ноцицептина ORL1 может ингибироваться пилимом-1 более эффективно (IC₅₀ 198–214 нМ), чем цинк-НПВП (IC₅₀ 361–1093 нМ). В фенилхиноновом противоболевом тесте у крыс пилим-1 продемонстрировал немного больший процент анальгезии (44%; цинк-НПВП: 21–43%). Частота возникновения язв желудка при приеме в дозе 100 мг/кг перорально оценена в 35% (остальные молекулы – 75%). По сравнению с другими цинковыми производными НПВП пилим-1 минимально вмешивается в обмен витаминов и минералов.

Заключение. Хемореактомный анализ пилима-1 указывает на перспективы его применения как противовоспалительного препарата.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА

хемореактомика, пилим-1, цинк, гастропротекция, побочные эффекты, интеллектуальный анализ данных

Для цитирования

Галенко-Ярошевский П.А., Торшин И.Ю., Громов А.Н., Рейер И.А., Громова О.А., Трофимов Б.А., Паршина Л.Н., Мурашко Р.А., Шелемех О.В., Задорожний А.В., Попков В.Л., Зеленская А.В., Нектаревская И.Б., Сергеева А.В., Уваров А.В., Товкач Ю.В., Шоль И.В. Хемореактомный анализ лекарственного прототипа пилим-1 в сравнении с цинковыми производными нестероидных противовоспалительных препаратов. *ФАРМАКОЭКОНОМИКА. Современная фармакоэкономика и фармакоэпидемиология*. 2025; 18 (2): 248–260. <https://doi.org/10.17749/2070-4909/farmakoeconomika.2025.280>.

Chemoreactomic analysis of the drug prototype pilim-1 in comparison with zinc derivatives of nonsteroidal anti-inflammatory drugs

P.A. Galenko-Yaroshevsky¹, I.Yu. Torshin², A.N. Gromov², I.A. Reyer², O.A. Gromova², B.A. Trofimov³, L.N. Parshina³, R.A. Murashko¹, O.V. Shelemekh⁴, A.V. Zadorozhnyi⁴, V.L. Popkov¹, A.V. Zelenskaya¹, I.B. Nektarevskaya⁴, A.V. Sergeeva¹, A.V. Uvarov¹, Yu.V. Tovkach¹, I.V. Sholl¹

¹ Kuban State Medical University (4 Mitrofan Sedin Str., Krasnodar 350063, Russian Federation)

² Federal Research Center "Computer Science and Control", Russian Academy of Sciences (44 corp. 2 Vavilov Str., Moscow 119333, Russian Federation)

³ Institute of Chemistry, Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences (1 Favorsky Str., Irkutsk 664033, Russian Federation)

⁴ Rostov State Medical University (29 Nakhichevsky Passage, Rostov-on-Don 344022, Russian Federation)

Corresponding author: Olga A. Gromova, e-mail: unesco.gromova@gmail.com

ABSTRACT

Background. Gastroenterological side effects (esophageal, gastric, and intestinal erosions) associated with the use of drugs from the group of nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) highlight the need to explore new molecule candidates with reduced ulcerogenic effects. The zinc-containing molecule candidate pilim-1 has the potential to exhibit anti-inflammatory effects and improve the regenerative properties of the gastric mucosa.

Objective: To explore the anti-inflammatory, ulcerogenic, analgesic, and antivitamin effects of the pilim-1 molecule using chemoreactomic methods.

Material and methods. The chemoreactomic assessment of the pharmacological properties of pilim-1 and zinc derivatives of well-known NSAIDs (ketorolac, diclofenac, and nimesulide) was carried out using the methods of chemoinformatic analysis of molecules developed within the scientific school of Academician Yu.I. Zhuravlev.

Results. Pilim-1 exhibits a distinct anti-inflammatory effect realized through modulation of cytokine activity as well as prostaglandin and leukotriene metabolism. A key distinguishing feature of the pilim-1 molecule is its neutrality with respect to vitamin metabolism while demonstrating a comparable anti-inflammatory potency to zinc-containing NSAID derivatives. The analgesic effect of pilim-1 is based on the inhibition of kinin and histamine receptors. The nociceptin receptor ORL1 can be inhibited by pilim-1 more effectively (IC₅₀ 198–214 nM) than zinc-NSAIDs (IC₅₀ 361–1093 nM). In the phenylquinone-induced writhing test in rats, pilim-1 demonstrated a slightly higher percentage of analgesia (44%; zinc-NSAIDs: 21–43%). The incidence of gastric ulcers at an oral dose of 100 mg/kg was estimated at 35% (compared to 75% with other molecules). Compared to other zinc-derived NSAID derivatives, pilim-1 exhibits minimal impact on vitamin and mineral metabolism.

Conclusion. Chemoreactomic analysis of pilim-1 indicates promising prospects for its application as an anti-inflammatory drug.

KEYWORDS

chemoreactomy, pilim-1, zinc, gastroprotection, side effects, intellectual data analysis

For citation

Galenko-Yaroshevsky P.A., Torshin I.Yu., Gromov A.N., Reyer I.A., Gromova O.A., Trofimov B.A., Parshina L.N., Murashko R.A., Shelemekh O.V., Zadorozhnyi A.V., Popkov V.L., Zelenskaya A.V., Nektarevskaya I.B., Sergeeva A.V., Uvarov A.V., Tovkach Yu.V., Sholl I.V. Chemoreactomic analysis of the drug prototype pilim-1 in comparison with zinc derivatives of nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *FARMAKOEKONOMIKA. Sovremennaya farmakoeconomika i farmakoepidemiologiya / FARMAKOEKONOMIKA. Modern Pharmacoeconomics and Pharmacoepidemiology*. 2025; 18 (2): 248–260 (in Russ.). <https://doi.org/10.17749/2070-4909/farmakoeconomika.2025.280>.

ВВЕДЕНИЕ / INTRODUCTION

Нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП) относятся к самым часто используемым средствам для лечения боли различного генеза. НПВП подавляют продукцию простагландинов с воспалительной активностью путем ингибирования циклооксигеназы-2 (ЦОГ-2) и через центральные механизмы, напрямую не действующие синтез простагландинов [1]. При длительном

применении НПВП могут спровоцировать формирование эрозивного повреждения слизистой желудка, кровоточивость и т.д. Поэтому улучшение параметров безопасности НПВП – крайне актуальная задача фармакологии [2].

Перспективно изучение металлокомплексных соединений цинка с молекулами НПВП, таких как «диклофенак + Zn» [3], «Cu-Zn-индометацин» [4], смесей «ибупрофен + гидроаспартат Zn» [5, 6], которые не только проявляют более выраженное антиагрегационное

Основные моменты

Что уже известно об этой теме?

- ▶ Для эффективной фармакотерапии воспаления и боли используются нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП). Однако длительная терапия НПВП и/или их неадекватное применение могут привести к повреждениям желудочно-кишечного тракта
- ▶ Комплекс диклофенака с цинком оказывает те же противовоспалительные и антиноцицептивные эффекты, но вызывает меньшую частоту поражений желудка по сравнению с диклофенаком
- ▶ Комбинация «цинк + НПВП» является донором эссенциального микроэлемента цинка, который проявляет противовоспалительные, ранозаживляющие и иммуномодулирующие свойства

Что нового дает статья?

- ▶ Хемореактомный анализ показал, что цинкосоодержащее соединение пилим-1 (бис-(1-винилимидазол)цинкдиацетат) – перспективная молекула с противовоспалительной активностью, лишенная ulcerогенного эффекта
- ▶ Противовоспалительное действие пилима-1 реализуется через модуляцию активности цитокинов, метаболизма простагландинов и лейкотриенов, анальгетический эффект основан на ингибировании кининовых и гистаминовых рецепторов
- ▶ Пилим-1 отличается нейтральностью по отношению к обмену витаминов при противовоспалительном действии, сопоставимом по силе с цинкосоодержащими производными НПВП

Как это может повлиять на клиническую практику в обозримом будущем?

- ▶ Перспективно создание на основе пилима-1 лекарственного препарата с выраженными противовоспалительными и анальгезирующими свойствами, не обладающего ulcerогенным действием
- ▶ При суточной потребности в цинке порядка 15–20 мг пилим-1 и исследованные цинк-НПВП являются существенными источниками элементного цинка

ное и противовоспалительное действие, но и характеризуются сниженным количеством побочных эффектов, в т.ч. нарушений слизистой желудочно-кишечного тракта. И комплексы типа «Zn + НПВП», и смеси НПВП с солями цинка являются донорами эссенциального микроэлемента цинка, который проявляет противовоспалительные, ранозаживляющие и иммуномодулирующие качества.

Перспективны исследования цинкосоодержащего соединения пилим-1 (бис-(1-винилимидазол)цинкдиацетат), синтезированного в ФГБУН Федеральный исследовательский центр «Иркутский институт химии им. А.Е. Фаворского Сибирского отделения Российской академии наук» (Иркутск, Российская Федерация).

Цель – изучить противовоспалительные, ulcerогенные, анальгетические и авитаминовые эффекты молекулы пилим-1 методами хемореактомики.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ / MATERIAL AND METHODS

Исследованные молекулы / The studied molecules

В контексте так называемой постгеномной фармакологии молекула вещества оценивается по взаимодействиям с определенными белками протеома, воздействию на транскриптом, микробиом, реактом и другие «омические» множества молекулярных и супрамолекулярных компонентов живых клеток, включая особые белки-рецепторы (таргетные белки) [7]. Оценка такого фармакологического «окна возможностей» для НПВП проведена нами на основе хемоинформационного подхода и машинного обучения [8–10, 11]. Исследованные молекулы представлены на рисунке 1.

Highlights

What is already known about the subject?

- ▶ Nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) are used for effective pharmacotherapy of inflammation and pain, but long-term NSAID therapy and/or their inappropriate use can lead to damage to the gastrointestinal tract
- ▶ Diclofenac with zinc complex exhibits the same anti-inflammatory and antinociceptive effects, but cause a lower incidence of gastric lesions compared to diclofenac
- ▶ The combination of zinc and NSAIDs is a donor of the essential trace element zinc, which exhibits anti-inflammatory, wound healing and immunomodulatory qualities

What are the new findings?

- ▶ Chemoreactomic analysis showed that zinc-containing compound pilim-1 (bis-(1-vinylimidazole) zinc diacetate) is a promising molecule with anti-inflammatory activity, devoid of ulcerogenic effect
- ▶ The anti-inflammatory effect of pilim-1 is realized through the modulation of cytokine activity, prostaglandin and leukotriene metabolism; the analgesic effect is based on the inhibition of kinin and histamine receptors
- ▶ Pilim-1 is neutral in relation to vitamin metabolism, while being comparable in strength of anti-inflammatory action with zinc-containing derivatives of NSAIDs

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

- ▶ Based on pilim-1, the creation of a drug with pronounced anti-inflammatory and analgesic properties that does not have ulcerogenic effect is promising
- ▶ With a daily requirement for zinc of about 15–20 mg, pilim-1 and the studied zinc-NSAIDs are significant sources of elemental zinc

Хемореактомный анализ / Chemoreactome analysis

Хемореактомный метод анализа свойств молекул – новейшее направление приложения систем машинного обучения в области постгеномной фармакологии. В работе представлены результаты хемореактомного моделирования цинковых производных НПВП и пилима-1 посредством методов хемоинформационного анализа молекул, развиваемых в научной школе академика Ю.И. Журавлёва [8–10].

Оценку фармакологических возможностей молекул проводили посредством сравнения их химической структуры 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.

Хемореактомное исследование механизма действия пилима-1 выполняли пошагово, в три этапа:

- 1) осуществляли выборку исходных данных для машинного обучения алгоритмов;
- 2) проводили оценку списка молекул с известными свойствами посредством вычисления метрического химического расстояния d_x между молекулами (процедуры вычисления метрики d_x основаны на комбинаторной теории разрешимости в применении к хемографам (χ -графам) – математическим объектам, используемым для описания структур молекул [9]);
- 3) для каждой молекулы из баз данных извлекали всю имеющуюся информацию об экспериментальном измерении ее различных биологических свойств и проводили оценки биологических активностей с вычислением соответствующих констант ингибирования

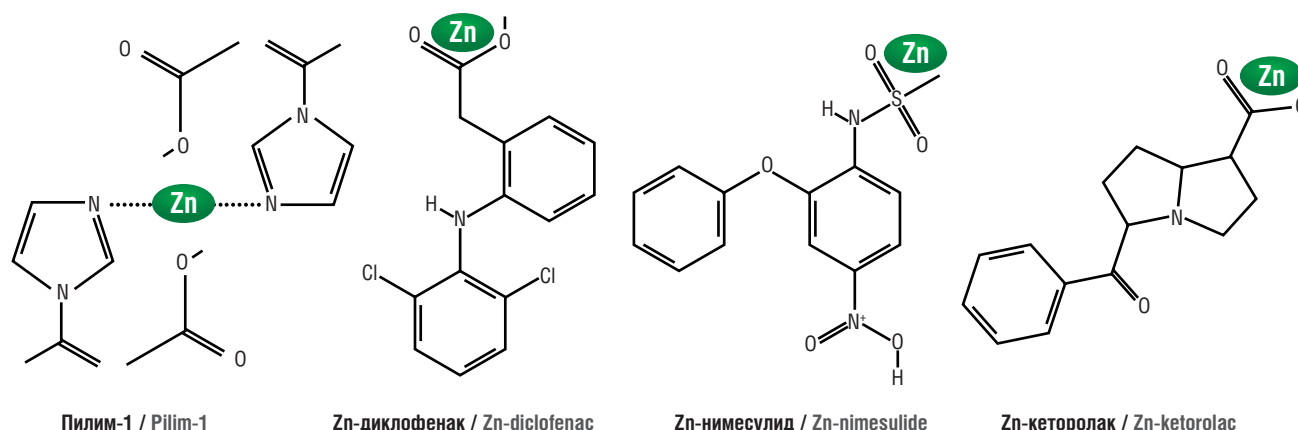


Рисунок 1. Химические формулы изученных молекул

Figure 1. Chemical formulas of the studied molecules

ния (K_i), полумаксимального ингибирования (англ. half-maximal inhibitory concentration, IC_{50}) (настройку весов метрик $d\chi$ и прогнозирование центральных свойств исследуемых НПВП осуществляли с применением современных методов прогнозирования целевых числовых переменных [11]).

Для получения оценок значений констант, представленных в последующих таблицах, анализировали результаты от 5 до 216 независимых хемопротеомных экспериментов (в среднем 14 экспериментов на один тип рецептора) [11].

Противовоспалительные эффекты оценивали по результатам моделирования влияний исследованных молекул на показатели обмена простагландинов, кининов и цитокинов (фактора некроза опухоли альфа, ядерного фактора каппа В и др.). Противоболевое действие определяли с помощью хемореактивных оценок взаимодействия с рецепторами ноцицептинов и моделирования анальгетической активности у животных. Ульцерогенные и, наоборот, противоязвенные (гастропротекторные) эффекты анализировали по показателям частоты возникновения язв желудка при условии приема перорально различных доз изученных молекул.

РЕЗУЛЬТАТЫ / RESULTS

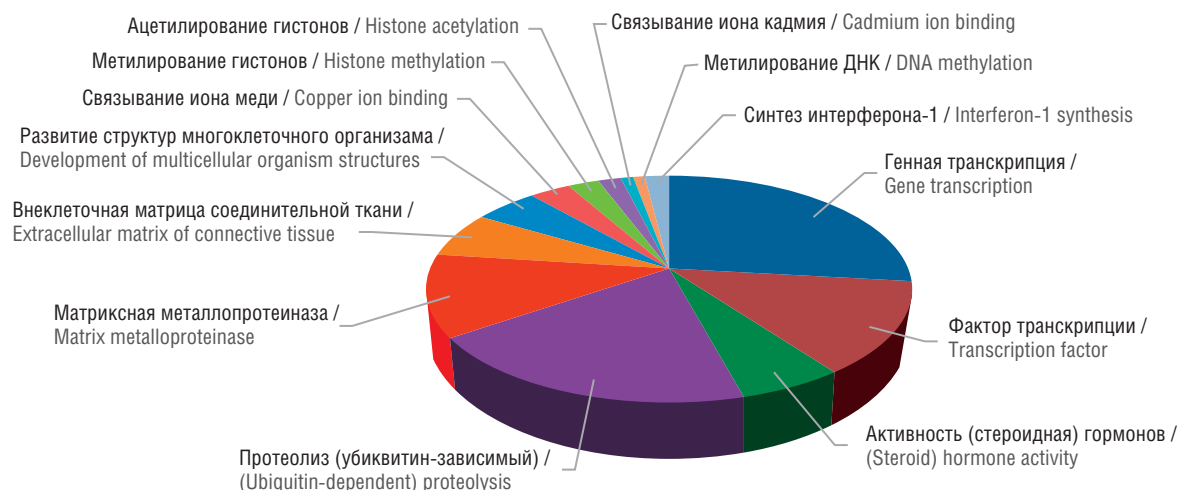
Хемореактивное моделирование было проведено на сопоставимых молекулах – цинковых производных НПВП. Поэтому изло-

жение результатов хемоинформационного анализа предварительно данными о протеомных свойствах иона Zn^{2+} и фармакологии соединений цинка.

Анализ протеомных эффектов цинка / Analysis of zinc proteomic effects

Пилим-1 и цинковые производные НПВП представляют собой значительные молекулы – источники цинка (от 8 до 25 мг/сут при рекомендуемом суточном потреблении 20 мг/сут). Дефицит цинка связан не только с формированием инсулинорезистентности, но и с иммунодефицитом, нарушениями заживления ран, повреждением структуры ДНК, опухолевым риском и т.д. [12].

Почти 5% протеома человека (более 1200 белков) не могут функционировать без ионов Zn^{2+} в их составе [13], которые необходимы для поддержания активности ферментов антиоксидантной защиты [14], факторов транскрипции, гормонов и их белков-рецепторов, ферментов метаболизма и стабилизации ДНК, белков – регуляторов воспаления (рис. 2) [15], белков противовирусного иммунитета (как врожденного [16], так и приобретенного [17]), гомеостаза нейротрансмиттеров [15]. Клинические исследования и их метаанализы многократно подтвердили эффективность и безопасность солей цинка с органическими анионами для терапии и профилактики острых респираторных заболеваний [18].

Рисунок 2. Анализ протеома и роль иона Zn^{2+} . Секторы диаграммы соответствуют количеству Zn^{2+} -зависимых белков по функционалу.

ДНК – дезоксирибонуклеиновая кислота

Figure 2. Proteome analysis and the role of Zn^{2+} ion. The sectors of the diagram correspond to the number of Zn^{2+} -dependent proteins by function.

DNA – deoxyribonucleic acid

В целом протеомные и доказанные фармакологические свойства цинка способствуют снижению тяжести полиорганной патологии и смертности при сепсисе [19]. На модели боли путем введения инъекции каррагинана в заднюю лапу крыс сравнение эффектов кетопрофена или комбинации « Zn^{2+} + гидроаспартат + кетопрофен» показало достоверно значимое уменьшение отека лапы и боли только при использовании комбинации НПВП с солью цинка [20]. Продemonстрирована эффективность топического Zn -глюконата (90 мг/сут) в терапии гнойного гидраденита [21].

Гастропротекторные свойства органических соединений цинка особенно важны для решения проблемы гастротоксического побочного действия НПВП и, более того, для усиления ранозаживления повреждений слизистой желудочно-кишечного тракта [22, 23]. Показаны гастропротекторные свойства комплексов Zn^{2+} -куркумин [24, 25], глюконата цинка [26], Zn^{2+} -2-ацетилпиридина [27] (структурно схожего с пилимом-1), Zn^{2+} -таурина [28], Zn^{2+} -моноголицерата [29], Zn^{2+} -ацесамата [30].

Хемореактомные оценки / Chemoreactomic assessment

Противовоспалительное и ulcerогенное действие

Рассмотрим результаты хемореактомного анализа пилима-1. В **таблице 1** суммированы данные о воздействии контрольных молекул на синтез простагландинов. Очевидно ингибирование пилимом-1 ферментов ЦОГ-1/2 (20%; Zn^{2+} -НПВП: 34–54%), причем IC50 ЦОГ-1 и ЦОГ-2 отличаются на 1–2 порядка. В случае лейкотриена B4 действие пилима-1 сопоставимо с Zn^{2+} -НПВП (62,6%; IC50 175 нМ).

Пилим-1 может проявлять ингибирующие эффекты на рецепторы кининов, сопоставимые с действием Zn^{2+} -НПВП или превосходящие его (**табл. 2**). Брاديкинин – важная сигнальная молекула, обеспечивающая ноцицепцию. Вещество P повышает экспрессию цитокинов, участвует в нейrogenном воспалении и является важным элементом восприятия боли [31].

Оценки потенциального воздействия веществ, полученные в *in vitro* и *in vivo* тестах хемореактомных активностей, указали

Таблица 1. Хемореактомный анализ фармакологических эффектов действия пилима-1 и Zn^{2+} -производных нестероидных противовоспалительных препаратов на уровень простагландинов

Table 1. Chemoreactomic analysis of pharmacological effects of pilim-1 and Zn^{2+} -derivatives of nonsteroidal anti-inflammatory drugs on prostaglandin levels

Активность / Activity	Константа / Constant	Пилим-1 / Pilim-1	Zn^{2+} -диклофенак / Zn^{2+} -diclofenac	Zn^{2+} -кеторолак / Zn^{2+} -ketorolac	Zn^{2+} -нимесулид / Zn^{2+} -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*	–	11,1	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	828,4	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*	–	27,6	53,1	54,3	34,4
Ингибирование ЦОГ-2 в клетках CHO, нМ / COX-2 inhibition in CHO cells, nM	IC50	494,1	308,4	318,8	286,1
Ингибирование образования LTB4 в нейтрофилах человека при стимулировании клеток Са-ионофором A23187, 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*	–	62,6	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	175,4	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	94,1	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).

Таблица 2. Хемореактомные оценки констант полумаксимального ингибирования (англ. half-maximal inhibitory concentration, IC50) рецепторов кининов изученными молекулами, нМ**Table 2.** Chemoreactomic assessments of half-maximal inhibitory concentrations (IC50) of kinin receptors by studied molecules, nM

Активность / Activity	Пилим-1 / Pilim-1	Zn ²⁺ -диклофенак / Zn ²⁺ -diclofenac	Zn ²⁺ -кеторолак / Zn ²⁺ -ketorolac	Zn ²⁺ -нимесулид / Zn ²⁺ -nimesulide
Антагонизм BDKRB1 в клетках IMR90 / BDKRB1 antagonism in IMR90 cells	100,0	45,6	100,0	71,0
Антагонизм BDKRB1 в клетках CHO-D-/акверин // BDKRB1 antagonism in CHO-D-/aquariner cells	38,5	75,5	47,5	38,5
Антагонизм BDKRB1 в клетках CHO / BDKRB1 antagonism in CHO cells	49,0	27,0	43,6	27,0
Антагонизм BDKRB2 в клетках HF15 / BDKRB1 antagonism in HF15 cells	21,7	71,6	70,1	215,6
Сродство к BDKRB2 / BDKRB2 affinity	73,4	125,1	37,2	73,4
Сродство к NK1R / NK1R affinity	22,5	32,3	11,8	30,5
Сродство к NK2R / NK2R affinity	76,7	50,5	44,3	76,7
Сродство к NK3R / NK3R affinity	1221,4	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.

на противовоспалительный эффект пилима-1 с точки зрения воздействия на уровни цитокинов фактора некроза опухоли альфа, интерлейкина-1 β , интерлейкина-6, вероятно, связанный с ингибированием провоспалительного фактора транскрипции каппа В. В среднем по исследованному набору активностей пилим-1 не уступал Zn-кеторолаку (табл. 3). Он характеризовался наименьшим ulcerогенным эффектом (3,6–45%) и проявлял антиulcerогенное действие (71%) (табл. 4).

Центральное и противоболевое действие

Полученные оценки центральных эффектов были сопоставимы для пилима-1 и других исследованных молекул (рис. 3), включая взаимодействия с рецепторами адреналина (IC50 250–568 нМ), ангиотензина (IC50 582–733 нМ), дофамина (IC50 285–765 нМ), гамма-аминомасляной кислоты (ГАМК) (IC50 79–640 нМ), ГАМК-транспортера GAT1 (IC50 70–200 нМ), рецепторами 1а и 2а серотонина (IC50 29–126 нМ), гистаминовым рецептором 1-го типа (IC50 12, 27 нМ; другие цинк-НПВП: IC50 68, 172 нМ).

Хемореактомные оценки в ходе экспериментального изучения фармакологии рассматриваемых молекул (табл. 5) показали, что рецептор ноцицептина ORL1 может ингибироваться пилимом-1 более эффективно (IC50 198–214 нМ), чем цинк-НПВП (IC50 361–1093 нМ). В фенилхиновом противоболевом тесте у крыс пилим-1 продемонстрировал немного больший процент анальгезии (44%; цинк-НПВП: 21–43%).

Антивитаминая и антимиеральная активность / Antivitamin and antimineral activity

НПВП, равно как и другие препараты, могут проявлять нежелательные эффекты вследствие негативного влияния на обмен витаминов и микроэлементов (в т.ч. стимулирования их интенсивных потерь). В то же время практически все микронутриенты характеризуются выраженными противовоспалительными и антиоксидантными эффектами, а витамин В12 – еще и противобо-

левым действием. Анализ фармакоинформационных профилей антимиеронутриентного воздействия исследуемых соединений указал на существенные различия между этими молекулами.

Наиболее выраженным антимиеронутриентным действием характеризовались Zn-диклофенак и Zn-нимесулид, которые могут стимулировать выведение лития, кальция, магния (в меньшей степени цинка, естественно) (рис. 4а), витаминов группы В (биотина, В1, В2, В6, фолатов), витаминов С и D (рис. 4б). Пилим-1 отличался наименьшим антивитаминым (суммарный балл 0,52 $\pm$ 0,08) и антимиеральным (суммарный балл 0,41 $\pm$ 0,10) действием. Суммарный балл пилима-1 по всем витаминам и минералам составил 0,93 (рис. 4с), что соответствует в среднем увеличению риска выведения того или иного микронутриента всего на 5%. Таким образом, пилим-1 не только является источником «органического» цинка, но и (в отличие от изученных НПВП) способствует сохранению других микронутриентов.

ОБСУЖДЕНИЕ / DISCUSSION

Сравнение с ранее полученными результатами [32–35] показывает, что хемопротеомное моделирование фармакологических эффектов перспективной молекулы пилима-1 дает сопоставимые результаты в противоболевых тестах, как и другие перспективные молекулы SV-1010 [32], RRS-1 [33]. В отличие от последней, пилим-1 достаточно слабо может ингибировать провоспалительные таргетные белки (CCR1, CCR3, CCR8, рецепторы LTB4, колониестимулирующий фактор макрофагов) [33].

Оценки антиulcerогенной и гастропротекторной активности пилима-1 несколько лучше, чем у других цинк-содержащих противовоспалительных средств (N-аллилимидазол-Zn [34] и ацизол [35]). При этом, в отличие от SV-1010, RRS-1, N-аллилимидазол-Zn и ацизола, молекула пилим-1 характеризуется наименьшим негативным влиянием на обмен микронутриентов, т.е. наименьшими антивитамиными и антимиеральными эффектами.

Таблица 3. Противовоспалительные эффекты пилима-1 и цинксодержащих нестероидных противовоспалительных средств: воздействие на цитокины (по результатам хемотректомоного анализа)

Table 3. Anti-inflammatory effects of pilim-1 and zinc-containing nonsteroidal anti-inflammatory drugs: effects on cytokines (based on chemoreactomic analysis)

Активность / Activity	Пилим-1 / Pilim-1	Zn ²⁺ - диклофенак / Zn ²⁺ - diclofenac	Zn ²⁺ - кеторолак / Zn ²⁺ - ketorolac	Zn ²⁺ - нимесулид / Zn ²⁺ - 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	1087,7	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*	22,7	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
Ингибирование MIF-индуцированной продукции ИЛ-1β в клетках PBMC, 100 мкМ вещества, % активности от контроля* / Inhibition of MIF-induced IL-1β production in PBMC cells, 100 μM of substance, % of activity from control*	31,1	51,8	17,7	12,9
Ингибирование ЛПС-индуцированной секреции ИЛ-1β в клетках THP1 при предварительной обработке 100 мкМ вещества в течение 40 мин, % активности от контроля* / Inhibition of LPS-induced IL-1β secretion in THP1 cells during pretreatment of 100 μM of substance for 40 min, % of activity from control*	50,9	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 μM 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 μM 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 μM 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-α – 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-κB (англ. nuclear factor kappa B) – ядерный фактор каппа В; 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).

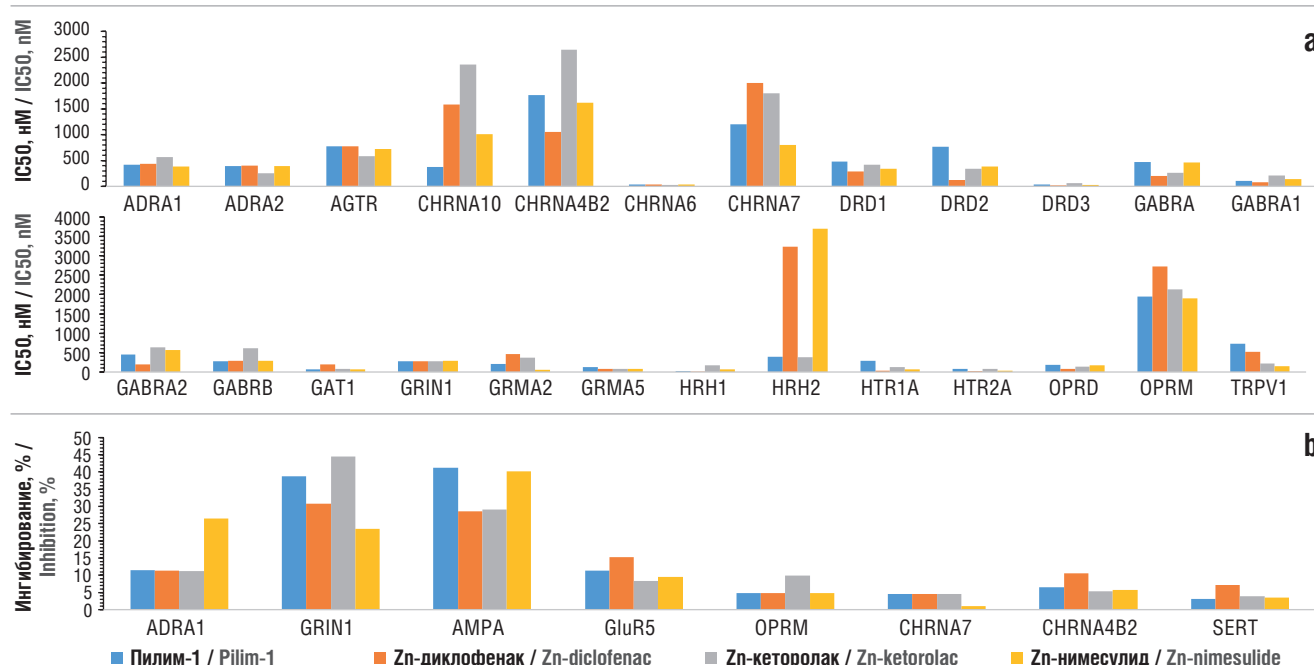
Note. IC50 – half-maximal inhibitory concentration; LPS – lipopolysaccharide; TNF-α – tumor necrosis factor alpha; TLR7 – toll-like receptor 7; HEK293 – human embryonic kidney 293; NF-κB – nuclear factor kappa B; ICAM1 – intercellular adhesion molecule 1; HUVEC – human umbilical vein endothelial cells; 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).

Таблица 4. Ульцерогенные и гастропротекторные эффекты пилима-1 и цинксодержащих нестероидных противовоспалительных средств (результаты хемореактомного анализа), % активности от контроля***Table 4.** Ulcerogenic and gastroprotective effects of pilim-1 and zinc-containing nonsteroidal anti-inflammatory drugs (results of chemoreactomic analysis), % of activity from control*

Активность / Activity	Пилим-1 / Pilim-1	Zn ²⁺ - диклофенак / Zn ²⁺ - diclofenac	Zn ²⁺ - кеторолак / Zn ²⁺ - ketorolac	Zn ²⁺ - нимесулид / Zn ²⁺ - nimesulide
Противоязвенная активность у крыс при внутривентральном 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	3,6	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).

**Рисунок 3.** Хемореактомные оценки центральных эффектов пилима-1 и цинксодержащих нестероидных противовоспалительных препаратов:

а – константы полумаксимального ингибирования (англ. half-maximal inhibitory concentration, IC50); **б** – ингибирование белков-рецепторов при фиксированной концентрации вещества.

ADRA1 (англ. alpha-1 adrenergic receptor) – адренергический рецептор альфа-1; ADRA2 (англ. alpha-2 adrenergic receptor) – адренергический рецептор альфа-2; AGTR (англ. angiotensin II type receptor) – рецептор ангиотензина II; CHRNA10 (англ. cholinergic receptor nicotinic alpha 10 subunit) – субъединица белка альфа-10 нейронального рецептора ацетилхолина; CHRNA4B2 (англ. cholinergic receptor nicotinic alpha4/beta2 subunit) – субъединица белка альфа4/бета2 нейронального рецептора ацетилхолина; CHRNA6 (англ. cholinergic receptor nicotinic alpha 6 subunit) – субъединица альфа-6 нейронального рецептора ацетилхолина; CHRNA7 (англ. cholinergic receptor nicotinic alpha 7 subunit) – субъединица белка альфа-7 нейронального рецептора ацетилхолина; DRD1 (англ. dopamine receptor D1) – рецептор дофамина D1; DRD2 (англ. dopamine receptor D2) – рецептор дофамина D2; DRD3 (англ. dopamine receptor D3) – рецептор дофамина D3; GABRA (англ. gamma-aminobutyric acid (GABA) type A receptor subunit) – субъединица альфа-рецептора гамма-аминомасляной кислоты (ГАМК); GABRA1 (англ. gamma-aminobutyric acid (GABA) type A1 receptor subunit) – субъединица альфа-1 рецептора гамма-аминомасляной кислоты (ГАМК); GABRA2 (англ. GABA type A1 receptor subunit) – субъединица альфа-2 рецептора ГАМК; GABRB (англ. GABA type B receptor) – рецептор ГАМК-B; GAT1 (англ. GABA transporter type 1) – транспортер ГАМК-1; GRIN1 (англ. glutamate receptor NMDA) – глутаматный NMDA-рецептор; Grin1/Grin2b; GRMA2 (англ. glutamate metabotropic receptor 2) – метаботропный глутаматный рецептор 2; GRMA5 (англ. glutamate metabotropic receptor 5) – метаботропный глутаматный рецептор 5; HRH1 (англ. histamine receptor H1) – гистаминовый рецептор H1; HRH2 (англ. histamine receptor H2) – гистаминовый H2-рецептор; HTR1A (англ. hydroxytryptamine receptor 1A) – рецептор серотонина 1a (5-HT1a); HTR2A (англ. hydroxytryptamine receptor 2A) – рецептор серотонина 2a (5-HT2a); OPRD (англ. opioid receptor delta) – дельта-опиоидный рецептор; OPRM (англ. mu-opioid receptor) – мю-опиоидный рецептор; TRPV1 (англ. transient receptor potential vanilloid 1) – ваниллоидный рецептор; AMPA (англ. glutamatergic α-amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxazole propionic acid receptor) – ионотропный глутаматный рецептор; GluR5 (англ. glutamate receptor 5) – глутаматный рецептор ионотропный, каинат; SERT (англ. serotonin transporter) – транспортер серотонина

Figure 3. Chemoreactomic assessments of the central effects of pilim-1 and zinc-containing nonsteroidal anti-inflammatory drugs:

а – constants of half-maximal inhibitory concentration (IC50); **б** – inhibition of receptor proteins at a fixed substance concentration.

ADRA1 – alpha-1 adrenergic receptor; ADRA2 – alpha-2 adrenergic receptor; AGTR – angiotensin II type receptor; CHRNA10 – cholinergic receptor nicotinic alpha 10 subunit; CHRNA4B2 – cholinergic receptor nicotinic alpha4/beta2 subunit; CHRNA6 – cholinergic receptor nicotinic alpha 6 subunit; CHRNA7 – cholinergic receptor nicotinic alpha 7 subunit; DRD1 – dopamine receptor D1; DRD2 – dopamine receptor D2; DRD3 – dopamine receptor D3; GABRA – GABA type A receptor; GABRA1 – gamma-aminobutyric acid (GABA) type A1 receptor subunit; GABRA2 – GABA type A1 receptor subunit; GABRB – GABA type B receptor; GAT1 – GABA transporter type 1; GRIN1 – glutamate receptor NMDA, Grin1/Grin2b; GRMA2 – glutamate metabotropic receptor 2; GRMA5 – glutamate metabotropic receptor 5; HRH1 – histamine receptor H1; HRH2 – histamine receptor H2; HTR1A – hydroxytryptamine receptor 1A; HTR2A – hydroxytryptamine receptor 2A; OPRD – opioid receptor delta; OPRM – mu-opioid receptor; TRPV1 – transient receptor potential vanilloid 1; AMPA – glutamatergic α-amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxazole propionic acid receptor; GluR5 – glutamate receptor 5; SERT – serotonin transporter

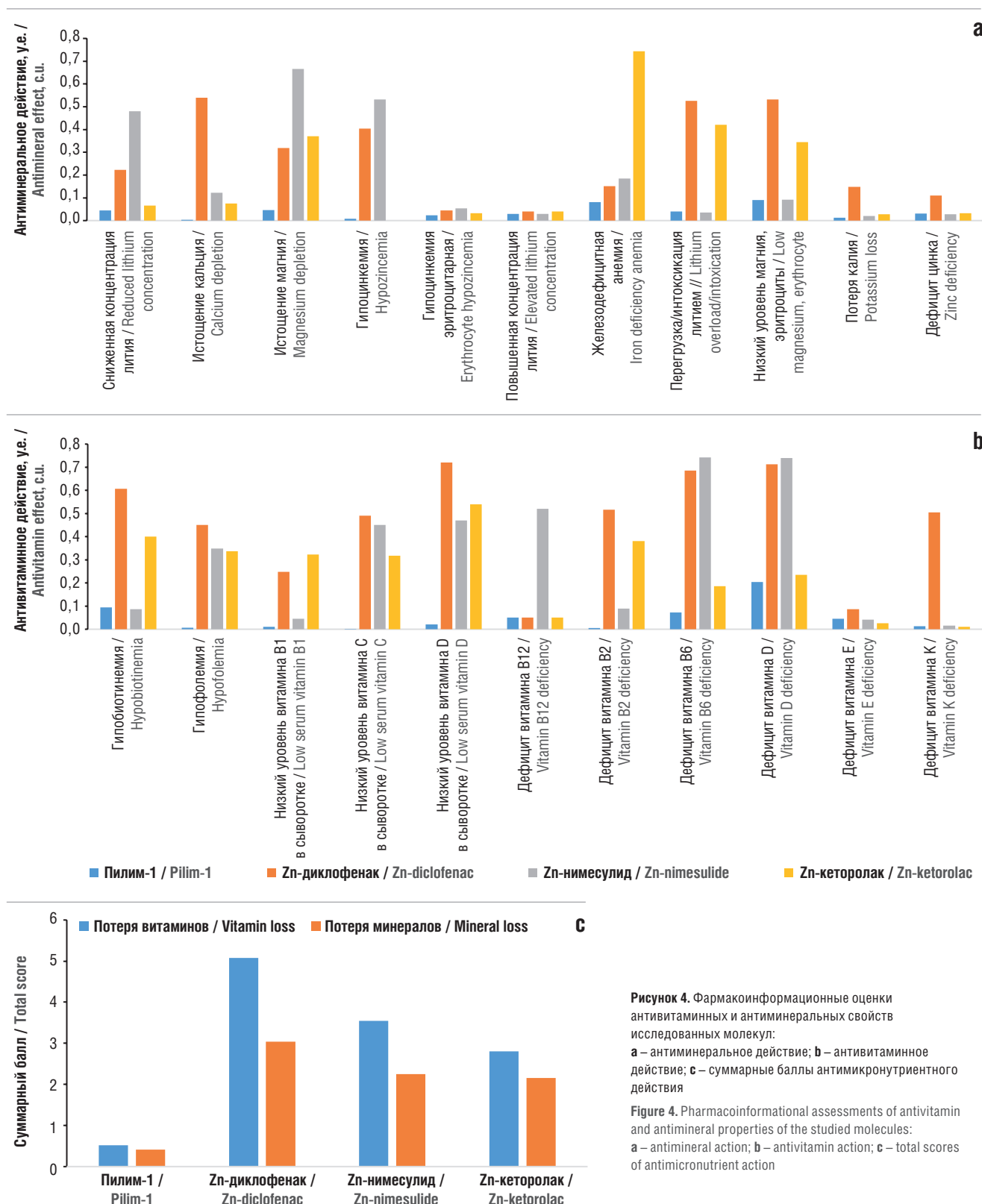
Таблица 5. Результаты хемореактного моделирования противоболевых *in vitro* и *in vivo* эффектов пилима-1 и цинкосо­держащих нестероидных противовоспалительных препаратов*

Table 5. Results of chemoreactomic modeling of *in vitro* and *in vivo* anti-inflammatory effects of pilim-1 and zinc-containing nonsteroidal anti-inflammatory drugs*

Активность / Activity	Константа / Constant	Пилим-1 / Pilim-1	Zn ²⁺ -диклофенак / Zn ²⁺ -diclofenac	Zn ²⁺ -кеторолак / Zn ²⁺ -ketorolac	Zn ²⁺ -нимесулид / Zn ²⁺ -nimesulide
Сродство к рецептору ноцицептина ORL1 человека в клетках HEK293, нМ / Affinity to human nociceptin ORL1 in HEK293 cells, nM	IC50	197,95	1093,40	2948,90	360,79
Ингибирование рецептора ORL1 человека на мембранах рекомбинантных клеток при инкубации вещества в течение 1 ч при комнатной температуре и затем проведении измерений на сцинтилляционном счетчике, нМ / Inhibition of the human ORL1 on recombinant cell membranes during substance incubation for 1 h at room temperature and then measurements on a scintillation meter, nM	IC50	213,75	560,20	991,30	711,98
Анальгетическая активность у мышей как ингибирование корчей, вызванных уксусной кислотой, при введении в дозе 50 мг/кг <i>per os</i> за 1 ч до введения уксусной кислоты, % активности от контроля* // Analgesic activity in mice as inhibition of acetic acid-induced convulsions when administered at a dose of 50 mg/kg <i>per os</i> 1 h before acetic acid administration, % of activity from control*	–	57,640	30,416	14,347	30,416
Анальгетическая активность у мышей как ингибирование корчей, вызванных уксусной кислотой, при введении в дозе 100 мг/кг <i>per os</i> за 1 ч до введения уксусной кислоты, % активности от контроля* // Analgesic activity in mice as inhibition of acetic acid-induced convulsions when administered at a dose of 100 mg/kg <i>per os</i> 1 h before acetic acid administration, % of activity from control*	–	46,439	58,177	49,630	56,646
Ингибирование корчей, вызванных фенилбензохиноном у мышей, мг/кг // Inhibition of convulsions caused by phenylbenzoquinone in mice, mg/kg	IC50	4,6415	26,670	6,567	27,237
Анальгетическая активность в тесте на сужение брюшной полости, вызванное фенилхиноном у крыс, % активности от контроля* / Analgesic activity in the test for abdominal constriction caused by phenylquinone in rats, % of control activity*	–	44,010	29,556	43,200	21,149
Оценка эффективности и селективности блокаторов натриевых каналов в нейронах дорсальных корешков ганглия крыс <i>in vitro</i> . Режим фиксации напряжения на ~60 мВ использовался для оценки IC50, нМ / Evaluation of the effectiveness and selectivity of sodium channel blockers in dorsal ganglion root neurons of rats <i>in vitro</i> . The voltage fixation mode at ~60 mV was used to estimate IC50, nM	IC50	3386,0	1057,8	1439,4	491,0

Примечание. ORL1 (англ. opioid receptor-like 1) – рецептор, подобный опиоидному рецептору 1; HEK293 (англ. human embryonic kidney 293) – клеточная линия, полученная из эмбриональных почек человека; IC50 (англ. half-maximal inhibitory concentration) – константа полумаксимального ингибирования. * Материал для моделирования был получен на основании обучения алгоритмов по данным из базы PubChem (<https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/>).

Note. ORL1 (opioid receptor-like 1) – receptor similar to opioid receptor 1; HEK293 (human embryonic kidney 293) – cell line obtained from human embryonic kidneys; IC50 (half-maximal inhibitory concentration) – half-maximal inhibition constant. * The modeling material was obtained based on training algorithms using data from PubChem (<https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/>).



Ограничения исследования / Limitations of the study

Данное исследование является хемореактивным моделированием, основанным на высокоточных алгоритмах машинного обучения, ошибочно называемого «искусственным интеллектом». Т.е. экспериментальных исследований пилима-1 с использованием лабораторных животных *in vivo* не проводилось, а приведенные выше результаты были получены методом компьютерного моделирования. Перспективы дальнейших исследований включают

детальные эксперименты на животных, которые подтвердят или опровергнут полученные в настоящей работе результаты, а также разработку других цинкосодержащих молекул.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ / CONCLUSION

Компьютерные подходы к оценке фармакологических эффектов молекул-кандидатов – основа молекулярной фармакологии

в постгеномную эру. С помощью сравнительного хемореактомного моделирования новой цинксодержащей молекулы-кандидата бис-(1-винилимидазол)цинкдиацетата с условным названием «пилим-1» и нескольких цинк-НПВП установлено отсутствие у пилима-1 существенного ulcerогенного побочного действия и стимулирования потерь микронутриентов. Результаты приме-

нения методов хемореактомики показывают, что пилим-1 также потенциально характеризуется гастропротекторным, противовоспалительным, противоболевым действием, обусловленным свойствами не только ионов Zn^{2+} , но и 1-винилимидазольного лиганда ионов Zn^{2+} , являющегося наиболее характерной особенностью комплекса пилим-1.

ИНФОРМАЦИЯ О СТАТЬЕ	ARTICLE INFORMATION
Поступила: 09.10.2024 В доработанном виде: 03.04.2025 Принята к печати: 21.04.2025 Опубликована онлайн: 30.04.2025	Received: 09.10.2024 Revision received: 03.04.2025 Accepted: 21.04.2025 Published online: 30.04.2025
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 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 LLC 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
© 2025 Авторы; ООО «ИРБИС» Статья в открытом доступе по лицензии CC BY-NC-SA (https://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/)	© 2025 The Authors. Publishing services by IRBIS LLC This is an open access article under CC BY-NC-SA license (https://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/)

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Громова О.А., Торшин И.Ю., Путилина М.В. и др. Хемореактомный анализ центральных механизмов нестероидных противовоспалительных препаратов. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2020; 120 (1): 70–7. <https://doi.org/10.17116/jnevro202012001170>.
Gromova O.A., Torshin I.Yu., Putilina M.V., et al. The chemoreactomic 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>.
2. Galenko-Yaroshevsky P.A., Torshin I.Y., Gromov A.N., et al. Chemoproteomic analysis of the promising candidate molecule of the indole derivative with lab code SV-1010 and other non-steroidal anti-inflammatory drugs. *Res Results Pharmacol*. 2024; 10 (3): 1–9. <https://doi.org/10.18413/rrpharmacology.10.497>.
3. 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. <https://doi.org/10.1590/s0100-879x2004000800011>.
4. 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. <https://doi.org/10.2174/1871523016666170217103402>.
5. 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. <https://doi.org/10.1007/s10787-017-0361-0>.
6. 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. <https://doi.org/10.1016/j.pharep.2014.05.007>.
7. Torshin I.Yu. Sensing the change from molecular genetics to personalized medicine. Nova Science Pub Inc; 2012: 366 pp.
8. Torshin I.Y. On solvability, regularity, and locality of the problem of genome annotation. *Pattern Recognit Image Anal*. 2010; 20: 386–95. <https://doi.org/10.1134/S1054661810030156>.
9. 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. <https://doi.org/10.14357/19922264230201>.
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.). <https://doi.org/10.14357/19922264230201>.
10. Торшин И.Ю. О применении топологического подхода к анализу плохо формализуемых задач для построения алгоритмов виртуального скрининга квантово-механических свойств органических молекул I: основы проблемно ориентированной теории. *Информа-*

- тика и ее применения. 2022; 16 (1): 39–44. <https://doi.org/10.14357/19922264220106>.
- Torshin I.Yu. On the application of a topological approach to analysis of poorly formalized problems for constructing algorithms for virtual screening of quantum-mechanical properties of organic molecules I: the basics of the problem-oriented theory. *Informatics and Applications*. 2022; 16 (1): 39–44 (in Russ.). <https://doi.org/10.14357/19922264220106>.
11. Торшин И.Ю., Громова О.А., Стаховская Л.В., Семёнов В.А. Хемо-реактомный анализ молекул толперизона, тизанидина и баклофена: холинолитические, спазмолитические и анальгетические механизмы действия. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2018; 10 (4): 72–80. <https://doi.org/10.14412/2074-2711-2018-4-72-80>.
- 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.). <https://doi.org/10.14412/2074-2711-2018-4-72-80>.
12. Громова О.А., Торшин И.Ю. Микронутриенты и репродуктивное здоровье. 2-е изд. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2022: 832 с.
- Gromova O.A., Torshin I.Yu. Micronutrients and reproductive health. 2nd ed. Moscow: GEOTAR-Media; 2022: 832 pp. (in Russ.).
13. Reiterer G., Toborek M., Hennig B. Peroxisome proliferator activated receptors alpha and gamma require zinc for their anti-inflammatory properties in porcine vascular endothelial cells. *J Nutr*. 2004; 134 (7): 1711–5. <https://doi.org/10.1093/jn/134.7.1711>.
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. <https://doi.org/10.1097/00004770-200103000-00014>.
15. 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>.
- 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>.
16. 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>.
- 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. *The Russian Journal of Preventive Medicine*. 2020; 23 (3): 131–9 (in Russ.). <https://doi.org/10.17116/profmed202023031131>.
17. Prasad A.S. Zinc is an antioxidant and anti-inflammatory agent: its role in human health. *Front Nutr*. 2014; 1: 14. <https://doi.org/10.3389/fnut.2014.00014>.
18. Громова О.А., Торшин И.Ю., Моисеев В.С. и др. Об использовании цинка и витамина С для профилактики и адъювантной терапии острых респираторных заболеваний. *Терапия*. 2017; 1 (11): 36–46.
- Gromova O.A., Torshin I.Yu., Moiseev V.S., et al. The use of zinc and vitamin C for the prevention and adjuvant therapy of acute respiratory diseases. *Therapy*. 2017; 1 (11): 36–46 (in Russ.).
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. <https://doi.org/10.3390/antiox12111942>.
20. Gawel M., Librowski T., Lipkowska A. Influence of zinc hydroaspartate on the anti-inflammatory and gastric activity of ketoprofen in rats. *Pharmacol Rep*. 2013; 65 (1): 214–9. [https://doi.org/10.1016/s1734-1140\(13\)70981-2](https://doi.org/10.1016/s1734-1140(13)70981-2).
21. Hessam S., Sand M., Meier N.M., et al. Combination of oral zinc gluconate and topical triclosan: an anti-inflammatory treatment modality for initial hidradenitis suppurativa. *J Dermatol Sci*. 2016; 84 (2): 197–202. <https://doi.org/10.1016/j.jdermsci.2016.08.010>.
22. 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. <https://doi.org/10.1093/rb/rbac019>.
23. 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. <https://doi.org/10.1155/2020/3464068>.
24. 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. <https://doi.org/10.1016/j.pbb.2011.04.002>.
25. 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. <https://doi.org/10.1016/j.cbi.2009.06.022>.
26. Bandyopadhyay B., Bandyopadhyay S.K. Protective effect of zinc gluconate on chemically induced gastric ulcer. *Indian J Med Res*. 1997; 106: 27–32.
27. Golbabapour S., Gwaram N.S., Hassandarvish P., et al. Gastro-protection studies of Schiff base zinc (II) derivative complex against acute superficial hemorrhagic mucosal lesions in rats. *PLoS One*. 2013; 8 (9): e75036. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0075036>.
28. Yu C., Mei X.T., Zheng Y.P., Xu D.H. Gastroprotective effect of taurine zinc solid dispersions against absolute ethanol-induced gastric lesions is mediated by enhancement of antioxidant activity and endogenous PGE2 production and attenuation of NO production. *Eur J Pharmacol*. 2014; 740: 329–36. <https://doi.org/10.1016/j.ejphar.2014.07.014>.
29. Rainsford K.D., Whitehouse M.W. Anti-ulcer activity of a slow-release zinc complex, zinc monoglycerolate (Glyzinc). *J Pharm Pharmacol*. 1992; 44 (6): 476–82. <https://doi.org/10.1111/j.2042-7158.1992.tb03650.x>.
30. Bulbena O., Escolar G., Navarro C., et al. Gastroprotective effect of zinc acexamate against damage induced by nonsteroidal anti-inflammatory drugs. A morphological study. *Dig Dis Sci*. 1993; 38 (4): 730–9. <https://doi.org/10.1007/BF01316807>.
31. Donkin J.J., Turner R.J., Hassan I., Vink R. Substance P in traumatic brain injury. *Prog Brain Res*. 2007; 61: 97–109. [https://doi.org/10.1016/S0079-6123\(06\)61007-8](https://doi.org/10.1016/S0079-6123(06)61007-8).
32. Galenko-Yaroshevsky P.A., Torshin I.Y., Gromov A.N., et al. Chemoproteomic analysis of the promising candidate molecule of the indole derivative with lab code SV-1010 and other non-steroidal anti-inflammatory drugs. *Res Results Pharmacol*. 2024; 10 (3): 1–9. <https://doi.org/10.18413/rrpharmacology.10.497>.
33. Галенко-Ярошевский П.А., Торшин И.Ю., Громов А.Н. и др. Дифференциальный хемопротеомный анализ молекулы-кандидата RRS-1 и молекул нескольких нестероидных противовоспалительных препаратов. *ФАРМАКОЭКОНОМИКА. Современная фармакоэкономика и фармакоэпидемиология*. 2024; 17 (3): 324–36. <https://doi.org/10.17749/2070-4909/farmakoeconomika.2024.265>.
- Galenko-Yaroshevsky P.A., Torshin I.Yu., Gromov A.N., et al. Differential chemoproteomic analysis of RRS-1 candidate molecule and molecules of several nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *FARMAKOEKONOMIKA. Sovremennaya farmakoeconomika i farmakoepidemiologiya / FARMAKOEKONOMIKA. Modern Pharmacoeconomics and Pharmacoeconomics*. 2024; 17 (3): 324–36 (in Russ.). <https://doi.org/10.17749/2070-4909/farmakoeconomika.2024.265>.
34. Галенко-Ярошевский П.А., Сергеева А.В., Торшин И.Ю. и др. Хемо-реактомное прогнозирование противовоспалительных, противобольных, ulcerогенных эффектов молекулы-кандидата N-ал-

лилимидазол-цинка в сравнении с цинковыми производными нестероидных противовоспалительных препаратов. *ФАРМАКОЭКОНОМИКА. Современная фармакоэкономика и фармакоэпидемиология*. 2024; 17 (4): 523–34. <https://doi.org/10.17749/2070-4909/farmakoeconomika.2024.279>.

Galenko-Yaroshevsky P.A., Sergeeva A.V., Torshin I.Yu., et al. 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): 523–34 (in Russ.). <https://doi.org/10.17749/2070-4909/farmakoeconomika.2024.279>.

35. Галенко-Ярошевский П.А., Торшин И.Ю., Громов А.Н. и др. Хемореактомный анализ ацизола в сравнении с цинковыми производными нестероидных противовоспалительных препаратов. *ФАРМАКОЭКОНОМИКА. Современная фармакоэкономика и фармакоэпидемиология*. 2024; 17 (1): 48–61. <https://doi.org/10.17749/2070-4909/farmakoeconomika.2024.238>.

Galenko-Yaroshevsky P.A., Torshin I.Yu., Gromov A.N., et al. Chemoreactomic analysis of acyazole in comparison with zinc derivatives of nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *FARMAKOEKONOMIKA. Sovremennaya farmakoeconomika i farmakoepidemiologiya / FARMAKOEKONOMIKA. Modern Pharmacoeconomics and Pharmacoepidemiology*. 2024; 17 (1): 48–61 (in Russ.). <https://doi.org/10.17749/2070-4909/farmakoeconomika.2024.238>.

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.

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.

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.

Шелемех Ольга Владимировна / Olga V. Shelemekh – ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3488-9971>. Scopus Author ID: 58246241100.

Задорожный Андрей Владимирович, к.м.н., доцент / Andrey V. Zadorozhniy, PhD, Assoc. Prof. – ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9552-8542>.

eLibrary SPIN-code: 8547-1287.

Попков Виктор Леонидович, д.м.н., проф. / Viktor L. Popkov, Dr. Sci. Med., Prof. – ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7362-0073>. Scopus Author ID: 7006141305. eLibrary SPIN-code 8527-3286.

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.

Нектаревская Ирина Борисовна, к.м.н., доцент / Irina B. Nektarevskaya, PhD, Assoc. Prof. – ORCID: <https://orcid.org/0009-0009-6733-9977>.

Scopus Author ID: 57190413172. eLibrary SPIN-code: 8857-0607.

Сергеева Алина Викторовна / Alina V. Sergeeva – ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4335-2156>. WoS ResearcherID: AAB-6952-2022.

eLibrary SPIN-code: 1917-7035.

Уваров Александр Викторович, к.м.н., доцент / Alexander V. Uvarov, PhD, Assoc. Prof. – ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-0337-2689>.

eLibrary SPIN-code: 2712-8140.

Товкач Юрий Васильевич / Yury V. Tovkach – ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-9830-4672>. eLibrary SPIN-code: 4775-2416.

Шоль Инна Владимировна / Inna V. Sholl – ORCID: <https://orcid.org/0009-0002-7729-373X>.