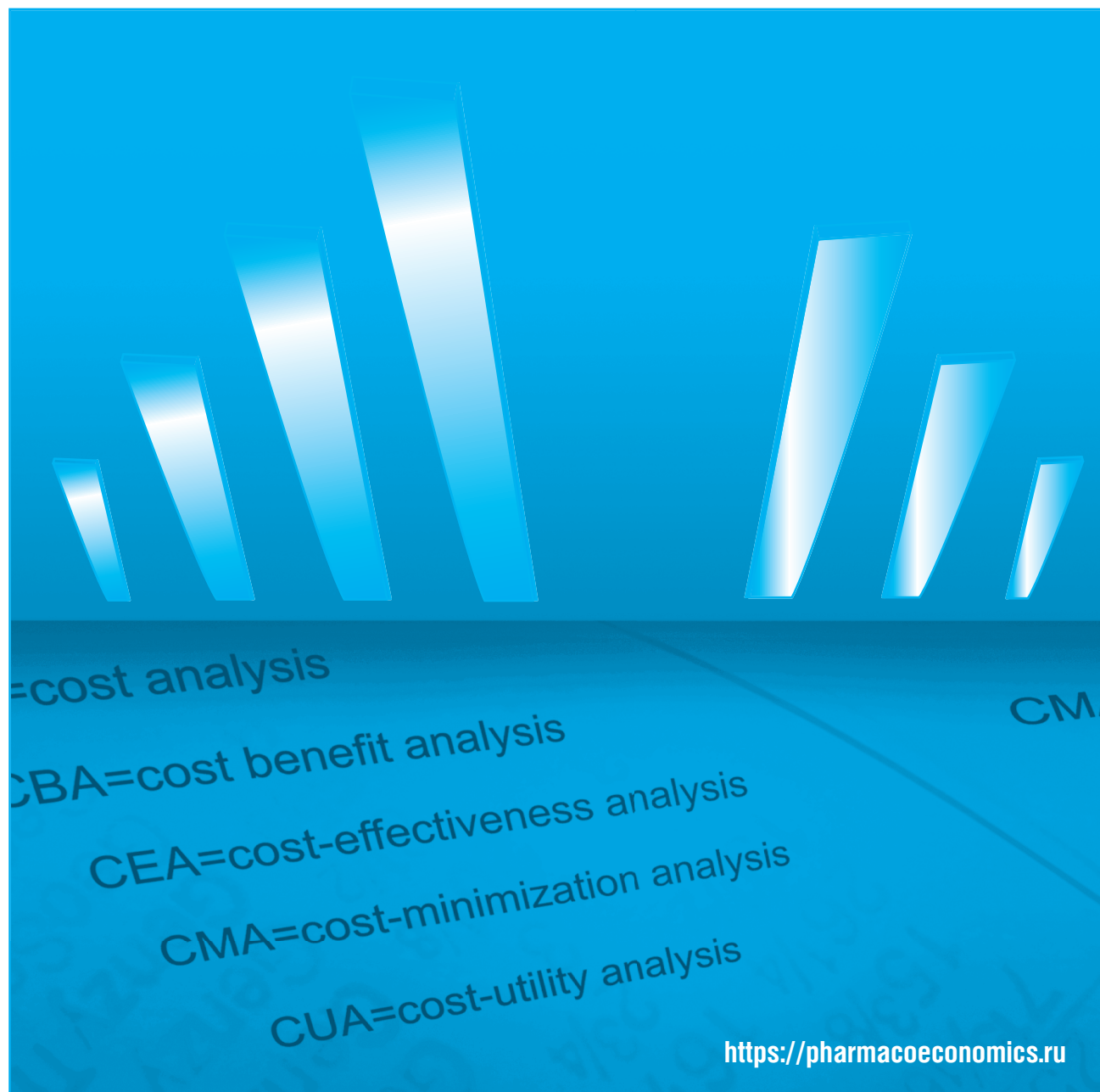


Фармакоэкономика

Современная фармакоэкономика и фармакоэпидемиология



FARMAKOEKONOMIKA
Modern Pharmacoeconomics and Pharmacoepidemiology

2024 Vol. 17 No. 1

№1

Том 17

2024



<https://doi.org/10.17749/2070-4909/farmakoeconomika.2024.238>

ISSN 2070-4909 (print)

ISSN 2070-4933 (online)

Хемореактомный анализ ацизола в сравнении с цинковыми производными нестероидных противовоспалительных препаратов

П.А. Галенко-Ярошевский¹, И.Ю. Торшин², А.Н. Громов²,
О.А. Громова², Р.А. Мурашко¹, А.В. Зеленская¹,
Л.О. Алуханян¹, О.В. Шелемех³

¹ Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ул. Митрофана Седина, д. 4, Краснодар 4350063, Россия)

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

³ Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Ростовский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (пер. Нахичеванский, д. 29, Ростов-на-Дону 344022, Россия)

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

РЕЗЮМЕ

Актуальность. Для эффективной и безопасной фармакотерапии воспаления и боли используются нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП), характеризующиеся ulcerогенным действием. Цинк-содержащий препарат ацизол – перспективный противовоспалительный препарат, потенциально лишенный этого недостатка.

Цель: провести хемореактомное моделирование фармакологических эффектов ацизола и цинк-производных известных НПВП (диклофенака, нимесулида, кеторолака).

Материал и методы. Анализ фармакологических возможностей НПВП выполнен на основе хемоинформационного подхода, т.е. сравнения химической структуры исследуемых молекул со структурами миллионов других молекул, для которых молекулярно-фармакологические свойства известны. Процедура анализа основана на новейших технологиях машинного обучения, разрабатываемых в теории топологического и метрического анализа признаков описаний.

Результаты. Показано, что ацизол может обладать противовоспалительным действием, обусловленным влиянием на активность цитокинов и, отчасти, на метаболизм простагландинов и лейкотриенов. Центральные эффекты ацизола сопоставимы с эффектами цинк-НПВП. Противобольное действие ацизола может быть связано с ингибированием рецепторов кининов, слабыми антигистаминными и антиноцицептивными эффектами. Ацизол также может проявлять гастропротекторное действие. Установлено, что ацизол в наименьшей степени, чем молекулы сравнения, негативно влияет на метаболизм витаминов и микроэлементов.

Заключение. Хемореактомное профилирование ацизола указывает на перспективы его применения как противовоспалительного препарата.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА

Ацизол, цинк-содержащие соединения, хемоинформатика, фармакоинформатика, побочные эффекты, интеллектуальный анализ данных.

ИНФОРМАЦИЯ О СТАТЬЕ

Поступила: 19.02.2024. В доработанном виде: 15.03.2024. Принята к печати: 18.03.2024. Опубликована онлайн: 19.03.2024.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии необходимости раскрытия конфликта интересов в отношении данной публикации.

Вклад авторов

Авторы сделали эквивалентный вклад в подготовку публикации.

Для цитирования

Галенко-Ярошевский П.А., Торшин И.Ю., Громов А.Н., Громова О.А., Мурашко Р.А., Зеленская А.В., Алуханян Л.О., Шелемех О.В. 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>.

Chemoreactomic analysis of acyazole in comparison with zinc derivatives of nonsteroidal anti-inflammatory drugs

P.A. Galenko-Yaroshevsky¹, I.Yu. Torshin², A.N. Gromov², O.A. Gromova², R.A. Murashko¹, A.V. Zelenskaya¹, L.O. Alukhanyan¹, O.V. Shelemekh³

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

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

³ Rostov State Medical University (29 Nakhichevsky Passage, Rostov-on-Don 344022, Russia)

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

SUMMARY

Background. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) are characterized by ulcerogenic effects and used for effective and safe pharmacotherapy of inflammation and pain. The zinc-containing drug acyazole is a promising anti-inflammatory drug that potentially does not have this drawback.

Objective: to conduct chemoreactomic modeling of the pharmacological effects of acyazole and zinc derivatives of well-known NSAIDs (diclofenac, nimesulide, ketorolac).

Material and methods. The analysis of the pharmacological capabilities of NSAIDs was based on a chemoinformatic approach, i.e. comparing the chemical structure of the studied molecules with the structures of millions of other molecules with established molecular pharmacological properties. The analysis procedure was based on the latest machine learning technologies developed in the theory of topological and metric analysis of feature descriptions.

Results. It was shown that acyazole might have an anti-inflammatory effect due to its impact on the activity of cytokines and, partly, on the metabolism of prostaglandins and leukotrienes. The central effects of acyazole are comparable to those of zinc-NSAIDs. The analgesic effect of acyazole may be associated with kinin receptors inhibition, and weak antihistamine and antinociceptin effects. Acizol may also exhibit a gastroprotective effect. It was established that acyazole, to a lesser extent than the reference molecules, negatively affected the metabolism of vitamins and microelements.

Conclusion. Chemoreactomic profiling of acyazole indicates prospects for its use as an anti-inflammatory drug.

KEYWORDS

Acyazole, zinc-containing compounds, chemoinformatics, pharmacoinformatics, side effects, data mining.

ARTICLE INFORMATION

Received: 19.02.2024. **Revision received:** 15.03.2024. **Accepted:** 18.03.2024. **Published online:** 19.03.2024.

Conflict of interests

The authors declare they have nothing to disclose regarding the conflict of interests with respect to this manuscript.

Authors' contribution

The authors contributed equally to this article.

For citation

Galenko-Yaroshevsky P.A., Torshin I.Yu., Gromov A.N., Gromova O.A., Murashko R.A., Zelenskaya A.V., Alukhanyan L.O., Shelemekh O.V. 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>.

ВВЕДЕНИЕ / INTRODUCTION

Нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП) применяются для терапии болевых и воспалительных состояний. Они снижают синтез провоспалительных простагландинов посредством ингибирования циклооксигеназы-2 (ЦОГ-2). Возможны центральные механизмы анальгетического действия НПВП, реализующиеся посредством нейромедиаторных систем, напрямую не связанных с модуляцией метаболизма простагландинов [1].

Однако длительная терапия и/или неадекватное применение НПВП могут привести к повреждениям желудочно-кишечного тракта. Поэтому улучшение терапевтического показателя существующих НПВП стало приоритетной задачей последних десятилетий. Значительное внимание в этой области сосредоточено на металлокомплексах НПВП (прежде всего, с цинком). В частности, комплексообразование диклофенака с цинком привело

к появлению комплекса, который имел те же противовоспалительные и антиноцицептивные эффекты, что и один диклофенак, но вызывал меньшую частоту поражений желудка по сравнению с диклофенаком [2]. Показана местная анальгетическая и противовоспалительная активность медно-цинковых комплексов индометацина. Использование комплексов цинк-НПВП не привело к значительному повреждению слизистых желудка и кишечника (за исключением микроповреждений слизистой) [3].

Для снижения ulcerогенных эффектов НПВП не обязательно готовить комплексы НПВП с цинком, а достаточно добавлять к НПВП соли цинка с органическими анионами. Например, смеси ибупрофена или напроксена с гидроаспаратом цинка вызывали достоверное уменьшение отека через то же время от инъекции каррагинана у крыс (нарастание отека уменьшалось на 81% по сравнению с контролем). Этот эффект был значительно выше результатов, достигнутых у животных, получавших комплекс

Основные моменты

Что уже известно об этой теме?

- ▶ Для эффективной фармакотерапии воспаления и боли используются нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП), однако длительная терапия и/или неадекватное применение НПВП могут привести к повреждениям желудочно-кишечного тракта
- ▶ Комплекс диклофенака с цинком имеет те же противовоспалительные и антиноцицептивные эффекты, но вызывает меньшую частоту поражений желудка по сравнению с диклофенаком
- ▶ Ранее была показана местная анальгетическая и противовоспалительная активность медно-цинковых комплексов индометацина. Известно, что усиление противовоспалительного эффекта кетопрофена наблюдается при сочетании с гидроаспаратом цинка

Что нового дает статья?

- ▶ Посредством конгломерата методов хемоинформационного анализа молекул смоделированы оценки фармакологических эффектов цинк-производных НПВП и ацизола с целью его репозиционирования
- ▶ Ацизол влияет на активность цитокинов и метаболизм лейкотриенов. Его центральные эффекты сопоставимы с действием других цинк-НПВП. Противобольное действие ацизола может быть связано с ингибированием рецепторов кининов
- ▶ Ацизол препятствует образованию карбоксигемоглобина, что снижает сродство гемоглобина к угарному газу, улучшает газотранспортные свойства эритроцитов

Как это может повлиять на клиническую практику в обозримом будущем?

- ▶ При суточной потребности в цинке порядка 15–20 мг ацизол и исследованные цинк-НПВП являются существенными источниками элементного цинка, дефицит которого оказывает негативное влияние на обмен углеводов, клеточное дыхание и противовирусный иммунитет, усиливает дегрануляцию тучных клеток

Highlights

What is already known about the subject?

- ▶ Nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) are used for effective pharmacotherapy of inflammation and pain. However, long-term therapy and/or inappropriate use of NSAIDs can lead to damage of gastrointestinal tract
- ▶ Diclofenac and zinc complex has the same anti-inflammatory and antinociceptive effects, but cause a lower incidence of gastric lesions compared to diclofenac
- ▶ The local analgesic and anti-inflammatory activity of indomethacin copper-zinc complexes was previously shown. It is known that an increase in ketoprofen anti-inflammatory effect is observed when combined with zinc hydroaspartate

What are the new findings?

- ▶ Using a conglomerate of methods for chemoinformatic analysis of molecules, assessments of pharmacological effects of NSAID zinc derivatives and acyazole were modeled for its repositioning
- ▶ Acyazole affects the activity of cytokines and the metabolism of leukotrienes. Its central effects are comparable to those of other zinc-NSAIDs. The analgesic effect of acyazole may be associated with kinin receptors inhibition
- ▶ Acyazole prevents the formation of carboxyhemoglobin, which reduces the affinity of hemoglobin for carbon monoxide, and improves gas transport properties of erythrocytes

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

- ▶ With a daily zinc requirement of about 15–20 mg, acyazole and the studied zinc-NSAIDs are significant sources of elemental zinc, deficiency of which has a negative effect on carbohydrate metabolism, cellular respiration and antiviral immunity. Besides, it enhances mast cell degranulation

цинка с напроксеном (50%) [4]. Показано усиление противовоспалительного эффекта кетопрофена при остром и субхроническом применении гидроаспартата цинка. Гидроаспартат цинка сам по себе (30 мг/кг/сут перорально, 14 дней) может индуцировать противовоспалительную и противоопухолевую активность у крыс, хотя и не проявляет анальгетического действия [5].

Важно подчеркнуть, что добавление цинка к НПВП (в виде комплексов или смесей с органическими солями цинка) делает эти композиции существенными источниками микроэлемента цинка, характеризующегося самостоятельными противовоспалительными и иммуномодулирующими свойствами. Приведенные выше примеры с солями цинка наглядно иллюстрируют тот тренд, что в качестве противовоспалительных препаратов активно изучаются комплексные соединения цинка с органическими анионами.

Цинк-содержащий препарат ацизол (бис-(1-винилимидазол) цинкдиацетат) – перспективный противовоспалительный препарат, потенциально лишенный недостатков НПВП. Ацизол – лекарственный препарат, зарегистрированный как антидот против угарного газа (CO). Предполагается, что ацизол препятствует образованию карбоксигемоглобина за счет влияния на взаимодействие субъединиц гемоглобина, что снижает сродство гемоглобина к CO, улучшает связывание кислорода и газотранспортные свойства эритроцитов. Ацизол является комплексным цинк-органическим соединением и характеризуется хорошим профилем безопасности (например, единственное противопоказание – индивидуальная непереносимость компонентов препарата). Важно рассматривать перспективы перепрофилирования (репозиционирования) уже известных лекарственных средств, что существенно ускоряет оценку доклинической и клинической безопасности их применения [6, 7].

В настоящем исследовании фармакологические эффекты цинк-производных НПВП и ацизола (с целью его репозиционирования) были промоделированы посредством конгломерата методов хемоинформационного анализа молекул, развиваемых в научной школе академика Ю.И. Журавлёва под общей рубрикой «хемореактомный анализ» [8–10].

Цель – провести хемореактомное моделирование фармакологических эффектов ацизола и цинк-производных известных НПВП (диклофенака, нимесулида, кеторолака).

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ / MATERIAL AND METHODS

Краткий обзор литературы / Brief literature review

Обзор литературы был проведен на основании публикаций в базе данных PubMed/MEDLINE по методике анализа функционального связывания [11]. Репрезентативные источники отбирались по терминологическим картам методами анализа метрических карт наиболее информативных терминов [6, 12], разработанных в контексте топологической теории распознавания [5].

Исследуемые молекулы / The studied molecules

В рамках постгеномной парадигмы молекула любого лекарственного средства имитирует под определенные метаболиты и, связываясь с теми или иными белками протеома, производит соответствующие данному лекарству эффекты [11]. Анализ фармакологических возможностей НПВП был проведен на основе хемоинформационного подхода, т.е. сравнения химической структуры исследуемых молекул со структурами миллионов других молекул, для которых молекулярно-фармакологические свойства известны. Процедура анализа основана на новейших технологиях машинного обучения, разрабатываемых в теории топологического и метрического анализа признаков описаний [13–15].

Хемоинформационный анализ позволяет найти молекулы, схожие с исследуемыми (рис. 1) и, соответственно, оценить их физиологические, фармакологические и другие свойства на основе имеющейся информации о свойствах молекул, наиболее близких по структуре.

Этапы хемореактомного анализа / Stages of chemoreactomic analysis

Хемореактомный анализ механизмов действия НПВП проводили в три этапа.

На первом этапе формировали выборку исходных данных для обучения алгоритмов.

На втором этапе устанавливали список молекул с известными свойствами, наиболее близкими к каждой из исследуемых молекул (см. рис. 1). Это осуществляли посредством вычисления так называемого метрического химического расстояния (d_x) между молекулами [7, 8].

На третьем этапе 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 веществ новыми методами анализа числовых признаков [16]: констант ингибирования (англ. inhibitory constant, Ki), концентрации полумаксимального ингибирования (англ. half maximal inhibitory concentration, IC50), полумаксимальной эффективной концентрации (англ. half effective concentration, EC50) соответствующих рецепторов, констант диссоциации (англ. dissociation constant, Kd) комплексов «НПВП – рецептор». Также оценивали степень активации/ингибирования рецепторов (в процентах от эффектов соответствующих эндогенных лигандов).

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ / RESULTS AND DISCUSSION

Анализ литературных данных / Literature data analysis

Хемореактомное моделирование следует осуществлять на сопоставимых молекулах. Например, если исследуется элементоорганическое соединение, то и все молекулы сравнения должны являться элементоорганическими соединениями. Поэтому результаты моделирования цинк-содержащего ацизола следует сравнивать с результатами других цинк-содержащих соединений (в настоящем исследовании Zn-НПВП), а не самих НПВП. А поскольку ионы цинка являются частью метаболома человека, то рассмотрение результатов хемореактомного анализа молекул представляется целесообразным предварить кратким обзором протеомных свойств иона цинка и фармакологических свойств органических солей цинка.

Протеомные эффекты цинка

При суточной потребности в цинке порядка 15–20 мг ацизол и исследованные Zn-НПВП являются существенными источниками элементарного цинка (табл. 1). Как известно, дефицит цинка в организме оказывает негативное влияние на обмен углеводов, клеточное дыхание и многие иммунные функции (противовирусный иммунитет, баланс про- и противовоспалительных цитокинов, дегрануляция тучных клеток и др.) [12].

Анализ протеома человека показал, что с ионами Zn²⁺ взаимодействуют более 1200 белков (в частности, противовоспалительные альфа/гамма-рецепторы пролифераторов пероксисом [17], Cu,Zn-супероксиддисмутаза [18] и др.). В целом цинк-зависимые белки протеома необходимы для транскрипции генов, поддержания активности гормонов, деградации и переработки белков, обеспечения стабилизации генома (метилирование гистонов, аце-

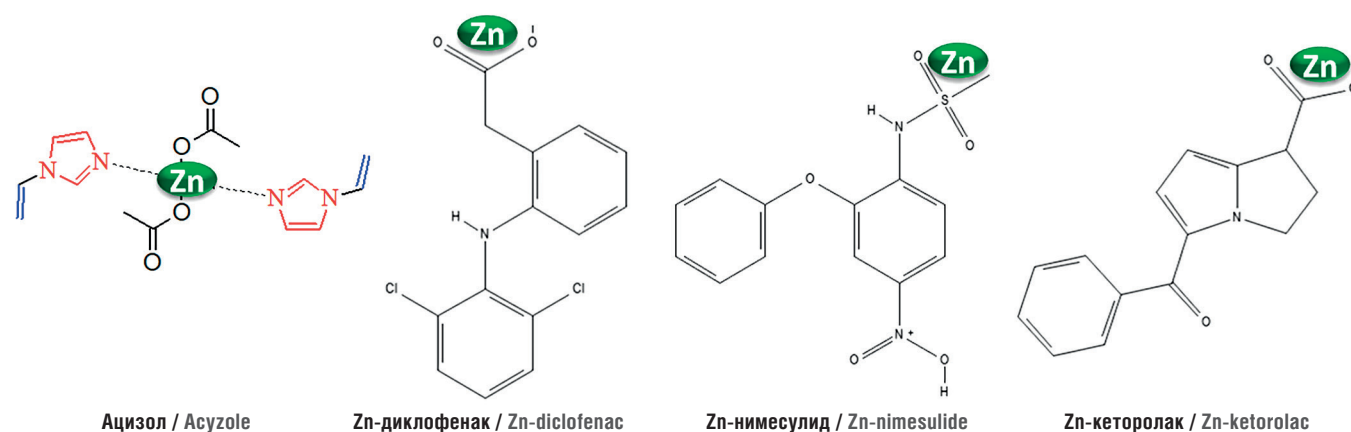


Рисунок 1. Химические формулы исследуемых молекул

Figure 1. Chemical formulas of the studied molecules

Таблица 1. Содержание элементарного цинка в цинк-производных некоторых нестероидных противовоспалительных препаратов и в ацизоле

Table 1. The content of elemental zinc in zinc derivatives of some nonsteroidal anti-inflammatory drugs and in acizole

Вещество / Substance	Доза*, мг/сут // Dose*, mg/day	Молекулярная масса, г/моль // Molecular weight, g/mol	Элементарный цинк, мг / Elemental zinc, mg
Цинка бис-(1-винилимидазол) диацетат / Zinc bis-(1-vinylimidazole) diacetate	120	371	21
Zn-диклофенак / Zn-diclofenac	150	361	27
Zn-нимесулид / Zn-nimesulide	200	373	35
Zn-кеторолак / Zn-ketorolac	40	320	8

Примечание. * Рекомендуемая доза вещества/препарата.

Note. * Recommended dose of the substance/drug.

тирование гистонов, метилирование ДНК, связывание иона кадмия), нормализации воспаления и поддержки систем иммунитета (рис. 2) [19]. Ионы Zn^{2+} необходимы для поддержания активности 118 белков врожденного противовирусного иммунитета (что важно в терапии COVID-19, гриппа и других респираторных инфекций) [20]. Участвуя в нейротрансмиссии (передача сигнала от рецепторов ацетилхолина, катехоламинов, серотонина, простагландин) и убиквитин-зависимой деградации белков, цинк необходим для поддержки когнитивных способностей [19].

Воздействие ионов цинка на воспаление и иммунитет заслуживает отдельного внимания. Ионы цинка интенсивно накапливаются в лимфоцитах, проявляют выраженное противовоспалительное действие и необходимы для поддержки систем врожденного и приобретенного иммунитета. Дефицит цинка увеличивает выработку интерлейкина- 1β в мононуклеарных клетках человека после стимуляции бактериальными липополисахаридами (ЛПС) [21]. Доказательные исследования подтверждают целесообразность использования органических солей цинка для профилактики и адъювантной терапии острых респираторных заболеваний [22].

Как уже упоминалось ранее, антиоксидативная, противовоспалительная, антиапоптотическая, иммуномодулирующая и антинекроптотическая роли цинка важны при COVID-19. В частности, снижение уровня цинка в крови связано с увеличением тяжести органной дисфункции, длительным пребыванием в больнице и увеличением смертности у пациентов с COVID-19 и/или сепсисом [23].

Смесь гидроаспартата цинка с кетопрофеном улучшала уменьшение отека задней лапы крыс, вызванного инъекцией каррагина [24]. Комбинированную терапию глюконатом цинка (90 мг/сут) и 2% триклозаном для местного применения можно рассматривать как противовоспалительное лечение у пациентов с гнойным гидраденитом [25].

Гастропротекция органическими солями цинка

Комплексы цинка с органическими анионами проявляют антибактериальные и противовоспалительные свойства, а также способствуют заживлению ран [26, 27]. Ранозаживляющее действие солей цинка проявляется и в случае язв желудка и кишечника.

Комплекс цинка с куркумином на моделях грызунов продемонстрировал гастропротекторное действие при язве желудка,

вызванной стрессом [28], а также на модели язвы желудка, вызванной лигатурой привратника [29]. Глюконат цинка (10 мг/кг/сут, 3 дня) оказывает профилактическое защитное действие против химической язвы желудка, вызванной алкоголем и/или НПВП [30].

Азот-координированный комплекс цинка с производным 2-ацетилпиридина проявил гастропротекторные свойства при острых геморрагических поражениях слизистой оболочки крыс. Гистологические исследования подтвердили защитные свойства комплекса цинка (значительное уменьшение повреждений слизистой оболочки и увеличение выработки слизистой оболочки желудка) [31]. Отметим, что данный комплекс цинка схож с ацизолом, т.к. в последнем ион цинка также координирован атомами азота в составе гетероцикла.

Таурин-цинковая соль (в дозе 200 мг/кг) также оказывает гастропротекторное действие в отношении этанол-индуцированных поражений желудка, поддерживая активность супероксиддисмутазы, влияя на выработку эндогенного простагландина E_2 и оксида азота. Отметим, что НПВП индометацин ослаблял гастропротекторное действие соли таурината цинка [32].

Противоязвенная активность моноглицерата цинка была показана на различных экспериментальных моделях язв желудка (пероральные или парентеральные НПВП, воспаление, вызванное олеиловым спиртом, воздействие холода, пероральный этанол с добавлением и без добавления HCl, внутрибрюшинное введение резерпина у артритных и нормальных крыс и у нормальных мышей, пероральные НПВП плюс выработка пепсина, стимулируемая внутрибрюшинным введением хлорида бетанехола и т.д.). В большинстве моделей эта органическая соль цинка превосходила по эффективности неорганический сульфат цинка [33].

В систематическом обзоре обобщены взаимосвязи между дефицитом цинка и терапевтической ценностью добавок цинка при воспалительных заболеваниях кишечника и целиакии у детей. Цинк играет решающую роль в поддержании целостности слизистой оболочки желудка и оказывает гастропротекторное действие при поражениях желудка. Дотации органических солей цинка педиатрическим пациентам полезны при язвенной болезни желудка или гастроэзофагеальной рефлюксной болезни [34].

Ацесамат цинка продемонстрировал гастропротекторное действие против повреждений, вызванных НПВП (индометацин,

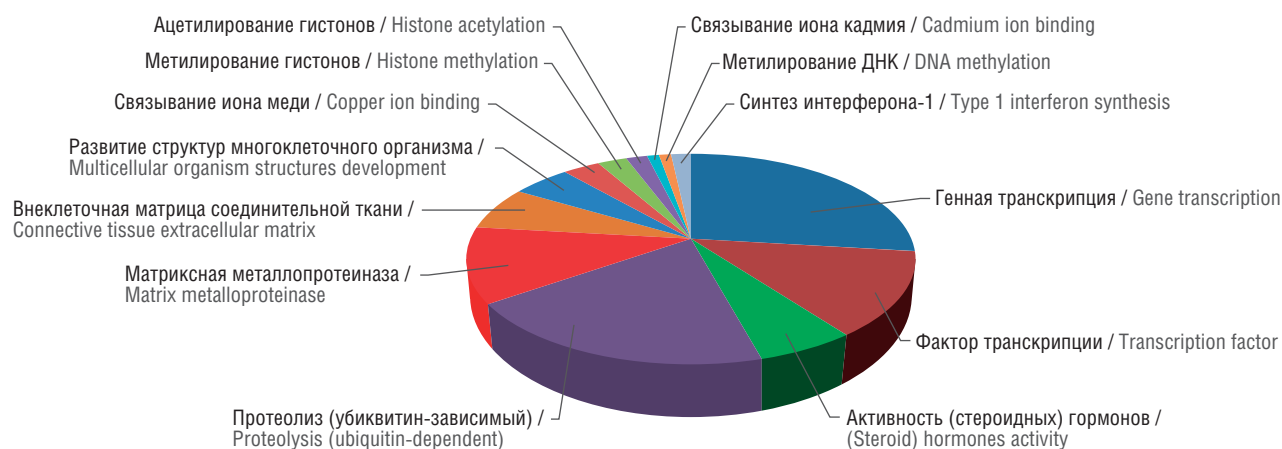


Рисунок 2. Молекулярно-физиологические роли цинк-связывающих белков протеома. Размер каждого сектора диаграммы отражает число белков, обеспечивающих соответствующую биологическую функцию.

ДНК – дезоксирибонуклеиновая кислота

Figure 2. Molecular and physiological roles of zinc-binding proteins of the proteome. The size of each diagram sector reflects the number of proteins providing the corresponding biological function.

DNA – deoxyribonucleic acid

диклофенак и пироксикам). При гистологическом исследовании наиболее частыми проявлениями ulcerogenности НПВП были исчезновение гликопротеина слизи и отшелушивание поверхности слизистой оболочки. Предварительное введение животным ацесамата цинка значительно увеличивало присутствие гликопротеина слизи, сохраняло непрерывность поверхностных эпителиальных клеток и уменьшало глубину эрозий слизистой оболочки [35].

Данный краткий обзор показывает, что практически все исследованные соли цинка с органическими анионами проявляют противовоспалительное действие (в частности, гастропротекторное). Теперь перейдем к рассмотрению результатов проведения хемореактомного анализа исследованных цинк-содержащих соединений.

Результаты хемореактомного анализа / Results of chemoreactomic analysis

Противовоспалительное действие исследованных веществ

При сравнении ацизола с Zn-НПВП важно оценить наличие эффектов данного соединения, которые не обусловлены тем, что оно

является источником «органического цинка». Сравнения с НПВП подразумевают, прежде всего, оценку противовоспалительных эффектов исследованных молекул.

В **таблице 2** суммированы хемореактомные оценки воздействия исследованных молекул на метаболизм простагландинов. Ацизол может ингибировать ЦОГ-1/2, но слабее, чем Zn-НПВП: при фиксированной концентрации ингибирование около 20%, Zn-НПВП – 34–54%. В отличие от НПВП, ингибирование ЦОГ ацизолом менее специфично: если значения констант ингибирования IC₅₀ ЦОГ-1 и ЦОГ-2 для молекул Zn-НПВП отличаются почти на порядок, то для ацизола – только в 2 раза.

В то же время ацизол проявляет воздействие на синтез и секрецию лейкотриена B₄, сопоставимое с эффектами Zn-НПВП: ингибирование на 64% при фиксированной концентрации (IC₅₀ = 358 нМ). Оно осуществляется, по всей видимости, через ингибирование гидролазы лейкотриена A₄ (лейкотриен A₄ преобразуется в провоспалительный лейкотриен B₄ именно посредством лейкотриен-A₄-гидролазы, IC₅₀ = 973 нМ) и рецептора лейкотриена B₄ (IC₅₀ = 94 нМ; Zn-НПВП: 13–83 нМ).

Таблица 2. Хемореактомные оценки воздействия ацизола и комплексов цинка с нестероидными противовоспалительными препаратами на простагландиновый метаболизм

Table 2. Chemoreactomic assessment of the effects of acyazole and zinc complexes with nonsteroidal anti-inflammatory drugs on prostaglandin metabolism

Активность / Activity	Константа / Constant	Ацизол / Acyazole	Zn-диклофенак / Zn-diclofenac	Zn-кеторолак / Zn-ketorolac	Zn-нимесулид / Zn-nimesulide
Ингибирование ЦОГ-1 в дозе 0,1 мкг/мл, % от контроля // COX-1 inhibition at a dose of 0.1 µg/ml, % of control	–	22,3	23,6	8,2	5,7
Ингибирование ЦОГ-1 в плазме крови, обогащенной тромбоцитами, нМ / COX-1 inhibition in platelet-rich plasma, nM	IC ₅₀	1062,5	3402,6	2671,7	2224,0
Ингибирование ЦОГ-2 в цельной крови в концентрации 1 мкМ, % / COX-2 inhibition in whole blood at a concentration of 1 µM, %	–	22,3	53,1	54,3	34,4
Ингибирование ЦОГ-2 в клетках CHO, нМ / COX-2 inhibition in CHO cells, nM	IC ₅₀	494,1	308,4	318,8	286,1
Ингибирование образования лейкотриена B ₄ в нейтрофилах человека при стимулировании клеток Са-ионофором A-23187, 390 нМ, % / Inhibition of leukotriene B ₄ formation in human neutrophils during stimulation with Ca-ionophore A-23187, 390 nM, %	–	63,9	82,3	61,4	71,4
Ингибирование высвобождения лейкотриена B ₄ в полиморфно-ядерных лейкоцитах при стимулировании Са-ионофором A23187, нМ / Inhibition of leukotriene B ₄ release in polymorphonuclear leukocytes during stimulation with Ca-ionophore A23187, nM	IC ₅₀	357,9	187,0	433,2	220,1
Ингибирование лейкотриен-A ₄ -гидролазы, нМ / Leukotriene-A ₄ -hydrolase inhibition, nM	Ki	972,7	516,1	616,9	613,6
Антагонизм лейкотриенового рецептора B ₄ , 100 мкМ вещества, % / Antagonism of leukotriene receptor B ₄ , 100 µM substance, %	–	20,5	36,5	39,8	20,5
Ингибирование рецептора простагландина D ₂ , нМ / Prostaglandin D ₂ receptor inhibition, nM	IC ₅₀	94,2	23,6	13,9	83,2

Примечание. ЦОГ – циклооксигеназа; клетки CHO (англ. Chinese hamster ovary) – клетки яичника китайского хомяка; IC₅₀ (англ. half maximal inhibitory concentration) – концентрация полумаксимального ингибирования; Ki (англ. inhibitory constant) – константа ингибирования.

Note. COX – cyclooxygenase; CHO cells – Chinese hamster ovary cells; IC₅₀ – half maximal inhibitory concentration; Ki – inhibitory constant.

Хемореактомный анализ показал, что ацизол может оказывать ингибирующее влияние на рецепторы кининов, сопоставимое или превосходящее действие Zn-НПВП (табл. 3). Ингибирующие эффекты ацизола на брадикининовые рецепторы типов 1/2 лежали в диапазоне действия Zn-НПВП (IC50 = 22–73 нМ; НПВП: 27–215 нМ), как и эффекты ацизола, связанные с ингибированием нейрокининов/тахикининов (IC50 = 39–77 нМ; Zn-НПВП: 12–76 нМ). Брадикинин считается одной из основных сигнальных молекул, обеспечивающих ноцицепцию. Нейрокинины (тахикинины, прежде всего – вещество Р) стимулируют экспрессию большинства цитокинов, участвуют в нейрогенном воспалении и являются важными элементами восприятия боли [36].

Вне зависимости от возможного молекулярного механизма действия хемореактомное моделирование эффектов исследованных веществ *in vitro* и *in vivo* показало противовоспалительные эффекты ацизола с точки зрения воздействия на уровни цитокинов – фактора некроза опухоли альфа (ФНО-α), интерлейкинов (ИЛ) 1β и 6 (табл. 4). Эти эффекты связаны с ингибированием активности ядерного фактора каппа В (англ. nuclear factor kappa B, NF-κB) –

транскрипционного фактора, вовлеченного в ответ на ФНО-α, другие провоспалительные цитокины и ЛПС. В среднем по исследованному набору активностей ацизол не уступал даже Zn-кеторолаку: процент ингибирования эффектов провоспалительных цитокинов составил 43,6±23,5% для ацизола и 44,0±27,8% для Zn-кеторолака (Zn-диклофенак: 41,2±25,1%; Zn-нимесулид: 29,7±15,9%).

Как было отмечено во введении, формирование солей НПВП с цинком (или просто добавление НПВП к солям цинка с органическими анионами) способствует снижению ulcerогенного эффекта НПВП. Однако образующиеся соли могут отличаться по своим ulcerогенным и гастропротекторным эффектам. Хемореактомный анализ показал, что ацизол характеризовался наименьшим ulcerогенным эффектом (3,6–45%) и наибольшим антиulcerогенным (71%) (табл. 5).

Центральное и противоболевое действие молекул

Хемореактомные оценки центральных эффектов исследованных молекул (рис. 3) показали, что ацизол проявил эффекты воздействия, сопоставимые с Zn-НПВП, на адренергические ре-

Таблица 3. Хемореактомные оценки влияния концентрации полумаксимального ингибирования (англ. half maximal inhibitory concentration, IC50) исследованных молекул на рецепторы кининов, нМ

Table 3. Chemoreactomic assessment of the effect of half maximal inhibitory concentration (IC50) of the studied molecules on kinin receptors, nM

Активность / Activity	Ацизол / Acyazole	Zn-диклофенак / Zn-diclofenac	Zn-кеторолак / Zn-ketorolac	Zn-нимесулид / Zn-nimesulide
Антагонизм рецептора брадикинина B1 в клетках IMR90 / Antagonism of bradykinin B1 receptor in IMR90 cells	63,4	45,6	100,0	71,0
Антагонизм рецептора брадикинина B1 в клетках CHO-D-/акверин // Antagonism of bradykinin B1 receptor in CHO-D-/aquarine cells	38,5	75,5	47,5	38,5
Антагонизм рецептора брадикинина B1 в клетках CHO / Antagonism of bradykinin B1 receptor in CHO cells	49,0	27,0	43,6	27,0
Антагонизм рецептора брадикинина B2 в клетках HF15 / Antagonism of bradykinin B2 receptor in HF15 cells	21,7	71,6	70,1	215,6
Сродство к рецептору брадикинина B2 / Bradykinin B2 receptor affinity	73,4	125,1	37,2	73,4
Сродство к рецептору нейрокина 1 / Neurokinin 1 receptor affinity	39,0	32,3	11,8	30,5
Сродство к рецептору нейрокина 2 / Neurokinin 2 receptor affinity	76,7	50,5	44,3	76,7
Сродство к рецептору нейрокина 3 / Neurokinin 3 receptor affinity	1031,2	921,8	1190,4	1856,8

Таблица 4 (начало). Противовоспалительные эффекты ацизола и цинк-содержащих нестероидных противовоспалительных препаратов: воздействие на цитокины (результаты хемореактомного анализа)

Table 4 (beginning). Anti-inflammatory effects of acyazole and zinc-containing nonsteroidal anti-inflammatory drugs: effects on cytokines (results of chemoreactomic analysis)

Активность / Activity	Ацизол / Acyazole	Zn-диклофенак / Zn-diclofenac	Zn-кеторолак / Zn-ketorolac	Zn-нимесулид / Zn-nimesulide
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 / IC50 in human whole blood as inhibition of LPS-induced TNF-α release during incubation (1 h) followed by addition of LPS (after 3.5 h), nM	461,0	728,1	706,4	752,2
Ингибирование TLR7 в клетках HEK293 при активации NF-κB при обработке 40 мкМ вещества, % / Inhibition of TLR7 in HEK293 cells at NF-κB activation by processing of 40 μM of the substance, %	22,9	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, % / Inhibition of ICAM1 protein expression in HUVEC cells induced by TNF-α, preprocessing of 1 mM of the substance 2 h before TNF-α, %	95,0	46,7	80,2	46,8

Таблица 4 (окончание). Противовоспалительные эффекты ацизола и цинк-содержащих нестероидных противовоспалительных препаратов: воздействие на цитокины (результаты хемореактивного анализа)**Table 4 (end).** Anti-inflammatory effects of acyazole and zinc-containing nonsteroidal anti-inflammatory drugs: effects on cytokines (results of chemoreactive analysis)

Активность / Activity	Ацизол / Acyazole	Zn-диклофенак / Zn-diclofenac	Zn-кеторолак / Zn-ketorolac	Zn-нимесулид / Zn-nimesulide
Ингибирование ЛПС-индуцированной трансактивации NF-κB в клетках SW480 при введении 10 мкМ вещества через 1 ч после стимуляции ЛПС, % / Inhibition of LPS-induced transactivation of NF-κB in SW480 cells at administration of 10 μM substance 1 h after LPS stimulation, %	36,8	41,1	16,8	14,1
Ингибирование MIF-индуцированной продукции ИЛ-1β в клетках PBMC при введении 100 мкМ вещества, % / Inhibition of MIF-induced IL-1β production in PBMC cells at administration of 100 μM of substance, %	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, % / Inhibition of LPS-induced IL-1β secretion in THP1 cells by preprocessing with 100 μM of substance for 40 min, %	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, % / Anti-inflammatory activity in HL-60 macrophage-like cells as inhibition of LPS-induced IL-6 production at a concentration of 50 μM by 30 min processing before LPS stimulation, %	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, % / Inhibition of IL-6 formation in THP1 cells by processing with 10 μM 30 min before LPS administration, %	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, % / Inhibition of LPS-induced IL-6 secretion in macrophage-like U937 cells with pre-incubation at a concentration of 125 μM for 2 h, %	27,7	19,6	28,4	40,4

Примечание. IC50 (англ. half maximal inhibitory concentration) – концентрация полумаксимального ингибирования; ЛПС – липополисахарид; 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; ICAM1 (англ. intercellular adhesion molecule 1) – молекула межклеточной адгезии 1; HUVEC (англ. human umbilical vein endothelial cell) – эндотелиальные клетки пупочной вены человека; NF-κB (англ. nuclear factor kappa B) – ядерный фактор каппа В; SW480 – клеточная линия, полученная из человеческой аденокарциномы толстой кишки; MIF (англ. macrophage migration inhibitory factor) – фактор, ингибирующий миграцию макрофагов; ИЛ – интерлейкин; PBMC (англ. peripheral blood mononuclear cells) – мононуклеарная клетка периферической крови; THP1 – клеточная линия, полученная от пациента с острым моноцитарным лейкозом; HL-60 (англ. human leukemia) – линия клеток лейкемии человека; U937 – клеточная линия, выделенная из гистиоцитарной лимфомы человека.

Note. IC50 – half maximal inhibitory concentration; LPS – lipopolysaccharide; TNF-α – tumor necrosis factor alpha; TLR7 – toll like receptor 7; HEK293 – human embryonic kidney 293; ICAM1 – intercellular adhesion molecule 1; HUVEC – human umbilical vein endothelial cell; NF-κB – nuclear factor kappa B; SW480 – cell line obtained from human colon adenocarcinoma; MIF – macrophage migration inhibitory factor; IL – interleukin; PBMC – peripheral blood mononuclear cells; THP1 – cell line obtained from a patient with acute monocytic leukemia; HL-60 – human leukemia cell line; U937 – cell line isolated from human histiocytic lymphoma.

Таблица 5. Ульцерогенные и гастропротекторные эффекты ацизола и комплексов цинка с нестероидными противовоспалительными препаратами (результаты хемореактивного анализа), %**Table 5.** Ulcerogenic and gastroprotective effects of acyazole and zinc complexes with nonsteroidal anti-inflammatory drugs (results of chemoreactive analysis), %

Активность / Activity	Ацизол / Acyazole	Zn-диклофенак / Zn-diclofenac	Zn-кеторолак / Zn-ketorolac	Zn-нимесулид / Zn-nimesulide
Противоязвенная активность у крыс при внутривентральном введении в дозе 20 мг/кг // Antiulcer activity in rats when administered intraperitoneally 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 сут // Ulcerogenic effect when administered at a dose of 30 μmol/kg orally for 3 days	3,6	100,0	100,0	100,0
Частота возникновения язв желудка при приеме в дозе 100 мг/кг перорально // Occurrence rate of gastric ulcers when administered at a dose of 100 mg/kg orally	34,9	75,0	75,0	75,0
Частота возникновения язв при приеме в дозе 200 мг/кг перорально // Occurrence rate of ulcers when administered at a dose of 200 mg/kg orally	45,2	90,0	90,0	90,0

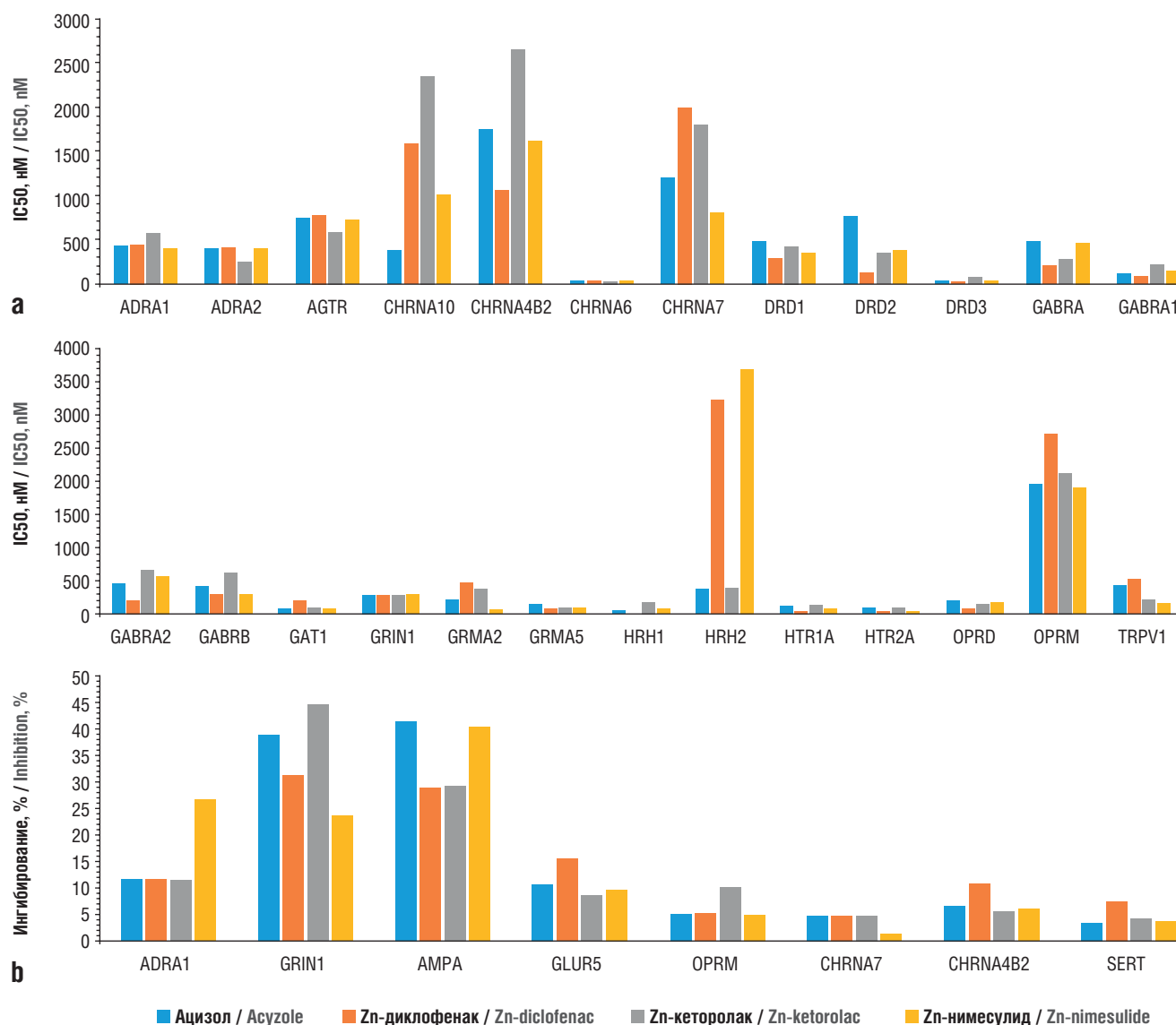


Рисунок 3. Хемореактивные оценки центральных эффектов ацизола и комплексов цинка с нестероидными противовоспалительными препаратами:

а – константы концентрации полумаксимального ингибирования (англ. half maximal inhibitory concentration, IC50); **б** – проценты ингибирования 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; OPRD (англ. opioid receptor delta) – дельта-опиоидный рецептор; DRD1 (англ. dopamine receptor D1) – рецептор дофамина D1; DRD2 (англ. dopamine receptor D2) – рецептор дофамина D2; DRD3 (англ. dopamine receptor D3) – рецептор дофамина D3; 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; GAT1 (англ. GABA transporter type 1) – транспортер ГАМК-1; GABRA (англ. GABA type A receptor) – рецептор ГАМК-A; GABRB (англ. GABA type B receptor) – рецептор ГАМК-B; GRIN1 (англ. glutamate receptor NMDA) – глутаматный NMDA-рецептор, Grin1/Grin2b; HRH1 (англ. histamine receptor H1) – гистаминовый рецептор H1; HRH2 (англ. histamine receptor H2) – гистаминовый H2-рецептор; GRMA2 (англ. glutamate metabotropic receptor 2) – метаботропный глутаматный рецептор 2; GRMA5 (англ. glutamate metabotropic receptor 5) – метаботропный глутаматный рецептор 5; OPRM (англ. mu-opioid receptor) – мю-опиоидный рецептор; CHRNA10 (англ. cholinergic receptor nicotinic alpha 10 subunit) – субъединица белка альфа-10 нейронального рецептора ацетилхолина; CHRNA7 (англ. cholinergic receptor nicotinic alpha 7 subunit) – субъединица белка альфа-7 нейронального рецептора ацетилхолина; CHRNA6 (англ. cholinergic receptor nicotinic alpha 6 subunit) – субъединица альфа-6 нейронального рецептора ацетилхолина; CHRNA4B2 (англ. cholinergic receptor nicotinic alpha4/beta2 subunit) – субъединица белка альфа4/бета2 нейронального рецептора ацетилхолина; HTR1A (англ. hydroxytryptamine receptor 1A) – рецептор серотонина 1a (5-HT1a); HTR2A (англ. hydroxytryptamine receptor 2A) – рецептор серотонина 2a (5-HT2a); 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. Chemoreactive assessment of central effects of acyazole and zinc complexes with nonsteroidal anti-inflammatory drugs:

a – half maximal inhibitory concentration (IC50); **b** – protein-receptor inhibition ratio at fixed substance concentration.

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

цепторы ($IC_{50} = 250\text{--}568\text{ нМ}$), рецептор ангиотензина II ($IC_{50} = 582\text{--}733\text{ нМ}$), рецепторы $1/2$ дофамина ($IC_{50} = 285\text{--}765\text{ нМ}$), ГАМК-А/В-рецепторы ($IC_{50} = 79\text{--}640\text{ нМ}$) и ГАМК-транспортёр GAT1 ($IC_{50} = 70\text{--}200\text{ нМ}$), глутаматные NMDA/метаботропные рецепторы ($IC_{50} = 62\text{--}465\text{ нМ}$), опиоидные рецепторы типов дельта ($IC_{50} = 75\text{--}189\text{ нМ}$) и мю ($IC_{50} = 1900\text{--}2723\text{ нМ}$). Ацизол в меньшей степени будет вмешиваться в активность рецепторов 1α и 2α серотонина ($IC_{50} = 78\text{--}106\text{ нМ}$), чем Zn-НПВП ($IC_{50} = 29\text{--}126\text{ нМ}$). В то же время ацизол и Zn-диклофенак могут более эффективно ингибировать гистаминовый рецептор 1 ($IC_{50} = 12\text{ нМ}$, $IC_{50} = 27\text{ нМ}$), чем два других Zn-НПВП ($IC_{50} = 68\text{ нМ}$, $IC_{50} = 172\text{ нМ}$), а также гистаминовый рецептор 2 ($IC_{50} = 359\text{ нМ}$; Zn-НПВП: $380\text{--}3697\text{ нМ}$).

Хемореактомное моделирование результатов экспериментальных исследований изученных молекул (табл. 6) показало, что рецептор ноцицептина ORL1 может ингибироваться ацизолом более эффективно ($IC_{50} = 198\text{--}214\text{ нМ}$), чем Zn-НПВП ($IC_{50} = 361\text{--}1093\text{ нМ}$). В тестах анальгетической активности у мышей

(ингибирование корчей, вызванных уксусной кислотой) ацизол и Zn-НПВП продемонстрировали сравнимые результаты (ингибирование ноцицепции на $23\text{--}56\%$ в зависимости от дозы). В тесте анальгезии на сужение брюшной полости, вызванное фенилхиноном у крыс, для ацизола получен наилучший результат (44% ; Zn-НПВП: $21\text{--}43\%$). Еще одним механизмом противоболевого действия ацизола может являться умеренная блокада натриевых каналов в нейронах дорсальных корешков ($IC_{50} = 688\text{ нМ}$).

Антивитаминное и антиминеральное действие как негативные эффекты молекул

НПВП, равно как и другие препараты, могут проявлять нежелательные эффекты вследствие негативного влияния на обмен витаминов и микроэлементов (в т.ч. стимулирование их интенсивных потерь). В то же время практически все микронутриенты характеризуются выраженными противовоспалительными и антиоксидантными эффектами, а витамин B12 – еще и противоболевым действием [12]. Анализ фармакоинформационных

Таблица 6. Результаты хемореактомного моделирования противоболевых эффектов *in vitro* и *in vivo*

Table 6. Results of chemoreactomic modeling of *in vitro* and *in vivo* analgesic effects

Активность / Activity	Константа / Constant	Ацизол / Acyazole	Zn-диклофенак / Zn-diclofenac	Zn-кеторолак / Zn-ketorolac	Zn-нимесулид / Zn-nimesulide
Сродство к рецептору ноцицептина ORL1 человека в клетках HEK293, нМ / Affinity for human nociceptin ORL1 receptor in HEK293 cells, nM	IC_{50}	197,95	1093,4	2948,9	360,79
Ингибирование рецептора ORL1 человека на мембранах рекомбинантных клеток при инкубации вещества в течение 1 ч при комнатной температуре и затем измерений на сцинтилляционном счетчике, нМ / Inhibition of human ORL1 receptor on recombinant cell membranes when the substance is incubated for 1 h at room temperature and then measured on a scintillation counter, nM	IC_{50}	213,75	560,2	991,3	711,98
Анальгетическая активность у мышей как ингибирование корчей, вызванных уксусной кислотой, при введении <i>per os</i> за 1 ч до введения уксусной кислоты, % / Analgesic activity in mice as inhibition of acetic acid writhing when administered <i>per os</i> 1 h before acetic acid administration, %					
в дозе 50 мг/кг // at a dose of 50 mg/kg	–	23,045	30,416	14,347	30,416
в дозе 100 мг/кг // at a dose of 100 mg/kg	–	45,866	58,177	49,63	56,646
Ингибирование корчей, вызванных фенилбензохиноном у мышей, мг/кг // Inhibition of writhing induced by phenylbenzoquinone in mice, mg/kg	IC_{50}	20,22	26,67	6,5667	27,237
Анальгетическая активность в тесте на сужение брюшной полости, вызванное фенилхиноном у крыс, % / Analgesic activity in the abdominal constriction test induced by phenylquinone in rats, %	–	44,01	29,556	43,2	21,149
Оценка эффективности и селективности блокаторов натриевых каналов в нейронах дорсальных корешков ганглия крыс <i>in vitro</i> *, % / Evaluation of the efficacy and selectivity of sodium channel blockers in rat dorsal root ganglion neurons <i>in vitro</i> *, %	IC_{50}	687,7	1057,8	1439,4	491

Примечание. ORL1 (англ. opioid like receptor 1) – опиоидный рецептор типа 1; HEK293 (англ. human embryonic kidney 293) – клеточная линия, полученная из эмбриональных почек человека; IC_{50} (англ. half maximal inhibitory concentration) – концентрация полумаксимального ингибирования. * Режим фиксации напряжения на $\sim 60\text{ мВ}$ использовался для оценки IC_{50} соединения.

Note. ORL1 – opioid like receptor type 1; HEK293 – human embryonic kidney 293; IC_{50} – half maximal inhibitory concentration. * Voltage fixation mode at $\sim 60\text{ мВ}$ was used to estimate the IC_{50} of the compound.

профилей антимикронутриентного воздействия исследуемых соединений указал на существенные различия между ними (рис. 4).

Наиболее выраженным антимикронутриентным действием характеризовались Zn-диклофенак и Zn-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 (см. рис. 4а, 4б). Ацизол отличался наилучшим антивитаминым (суммарный балл $0,86 \pm 0,11$) и антими­неральным (суммарный балл $0,75 \pm 0,10$) действием. Суммарный балл ацизола по

всем витаминам и минералам составил 1,5 (см. рис. 4с), что соответствует увеличению риска выведения того или иного микронутриента в среднем всего на 7%. Таким образом, ацизол не только является источником «органического» цинка, но и (в отличие от изученных НПВП) способствует сохранению других микронутриентов.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ / CONCLUSION

Репозиционирование лекарств, представленных в системе анато­мо-терапевтиче­ско-химической (АТХ) классификации, способ-

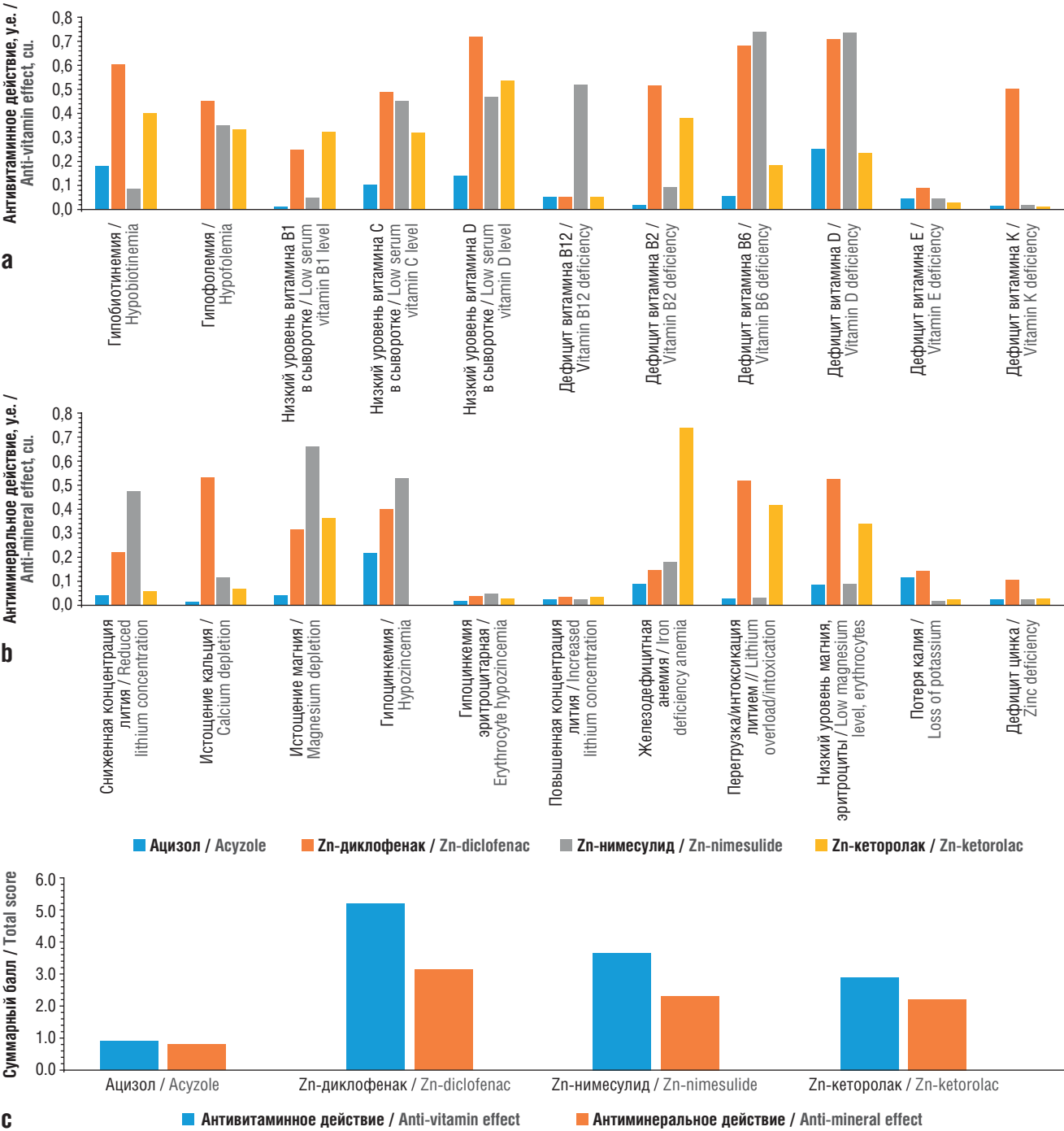


Рисунок 4. Фармакоинформационные оценки антивитаминовых и антими­неральных свойств исследованных молекул: а – антивитами́нное дейст­вие; б – антими­неральное дейст­вие; в – суммарные баллы антимикронутриентного дейст­вия

Figure 4. Pharmacoinformatic assessment of antivitamin and antimineral properties of the studied molecules: а – antivitamin effect; б – antimineral effect; в – total score of antimicronutrient effect

ствует существенному ускорению регистрации уже известных препаратов по новым показаниям. Исследованная в настоящей работе молекула ацизола зарегистрирована в АТХ-классификации под кодом V03AB Антидоты.

Хемореактомное моделирование ацизола и Zn-НПВП диклофенак, кеторолак, нимесулид показало, что ацизол не оказывает ulcerогенного действия и не способствует потерям микронутриентов (в отличие от молекул сравнения и от ряда других НПВП). Более того, у ацизола возможно наличие гастропротекторного, противовоспалительного и противоболевого эффектов, обусловленных не только присутствием иона цинка, но и свойствами 1-винилимидазольного лиганда. Высокое содержание цинка в ацизоле

позволяет зарегистрировать его в АТХ-классификации под кодом A12CB Препараты цинка.

Как органическое соединение цинка ацизол может оказывать гастропротекторное действие при совместном употреблении с НПВП. Потенциальные фармакологические свойства ацизола, оцененные в результате проведения хемореактомного моделирования, дают основания рекомендовать данное соединение для регистрации в АТХ-классификации под кодом M01 Противовоспалительные и противоревматические препараты.

Перспективно проведение фармакоинформационного профилирования ацизола и по другим классам АТХ, а также по классам и частоте встречаемости побочных эффектов.

ЛИТЕРАТУРА:

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>.
2. 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>.
3. 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): 221–3. <https://doi.org/10.2174/1871523016666170217103402>.
4. 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>.
5. 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>.
6. Торшин И.Ю., Громова О.А. Экспертный анализ данных в молекулярной фармакологии. М.: МЦНМО; 2012: 687 с.
7. Торшин И.Ю., Громова О.А., Чучалин А.Г., Журавлев Ю.И. Хемореактомный 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.
8. Торшин И.Ю., Громова О.А., Федотова Л.Э., Громов А.Н. Сравнительный хемореактомный 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. Хемореактомный 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>.
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. <https://doi.org/10.14357/19922264230201>.
11. Torshin I.Yu. Sensing the change: from molecular genetics to personalized medicine (bioinformatics in the post-genomic era). 1st ed. NY: Nova Biomedical Books; 2009: 366 pp.
12. Громова О.А., Торшин И.Ю. Микронутриенты и репродуктивное здоровье. Руководство. 2-е изд. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2022: 832 с.
13. Torshin I.Yu., Rudakov K.V. On the application of the combinatorial theory of solvability to the analysis of chemographs. Part 1: Fundamentals of modern chemical bonding theory and the concept of the chemograph. *Pattern Recognit Image Anal*. 2014; 24 (1): 11–23. <https://doi.org/10.1134/S1054661814010209>.
14. Torshin I.Yu., Rudakov K.V. On the application of the combinatorial theory of solvability to the analysis of chemographs. Part 2: Local completeness of invariants of chemographs in view of the combinatorial theory of solvability. *Pattern Recognit Image Anal*. 2014; 24 (2): 196–208. <https://doi.org/10.1134/S1054661814020151>.
15. Torshin I.Yu. The study of the solvability of the genome annotation problem on sets of elementary motifs. *Pattern Recognit Image Anal*. 2011; 21 (4): 652–62. <https://doi.org/10.1134/S1054661811040171>.
16. 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>.
17. 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>.
18. 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>.
19. Громова О.А., Торшин И.Ю., Пронин А.В., Кильчевский М.А. Синергичное 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/jnevro20171171112-119>.
20. 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>.
21. 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>.
22. 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.
23. Briassoulis G., Briassoulis P., Iliu 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>.
24. 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).
25. 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>.

26. 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>.
27. 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>.
28. 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>.
29. 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>.
30. Bandyopadhyay B., Bandyopadhyay S.K. Protective effect of zinc gluconate on chemically induced gastric ulcer. *Indian J Med Res.* 1997; 106: 27–32.
31. Golbabapour S., Gwaram N.S., Hassandarvish P., et al. Gastroprotection 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>.
32. 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>.
33. 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>.
34. Chao H.C. Zinc deficiency and therapeutic value of zinc supplementation in pediatric gastrointestinal diseases. *Nutrients.* 2023; 15 (19): 4093. <https://doi.org/10.3390/nu15194093>.
35. 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>.
36. Donkin J.J., Turner R.J., Hassan I., Vink R. Substance P in traumatic brain injury. *Prog Brain Res.* 2007; 161: 97–109. [https://doi.org/10.1016/S0079-6123\(06\)61007-8](https://doi.org/10.1016/S0079-6123(06)61007-8).
1. 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. 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>.
3. 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): 221–3. <https://doi.org/10.2174/1871523016666170217103402>.
4. 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>.
5. 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>.
6. Torshin I.Yu., Gromova O.A. Expert data analysis in molecular pharmacology. Moscow: MTsNMO; 2012: 687 pp. (in Russ.).
7. Torshin I.Yu., Gromova O.A., Chuchalin A.G., Zhuravlev Yu.I. Chemoreactomic screening of the effects of pharmacological drugs 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>.
8. Torshin I.Yu., Gromova O.A., Fedotova L.E., Gromov A.N. Comparative chemoreactomic analysis of dextetopropfen, ketoprofen, and diclofenac. *Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics.* 2018; 10 (1): 47–54 (in Russ.). <https://doi.org/10.14412/2074-2711-2018-1-47-54>.
9. Torshin I.Yu., Gromova O.A., Stakhovskaya L.V., Semenov V.A. Chemoreactome analysis of tolperisone, tizanidine, and baclofen molecules: anticholinergic, antispasmodic, and analgesic mechanisms of action. *Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics.* 2018; 10 (4): 72–80 (in Russ.). <https://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.). <https://doi.org/10.14357/19922264230201>.
11. Torshin I.Yu. Sensing the change: from molecular genetics to personalized medicine (bioinformatics in the post-genomic era). 1st ed. NY: Nova Biomedical Books; 2009: 366 pp.
12. Gromova O.A., Torshin I.Yu. Micronutrients and reproductive health. A guide. 2nd ed. Moscow: GEOTAR-Media; 2022: 832 pp. (in Russ.).
13. Torshin I.Yu., Rudakov K.V. On the application of the combinatorial theory of solvability to the analysis of chemographs. Part 1: Fundamentals of modern chemical bonding theory and the concept of the chemograph. *Pattern Recognit Image Anal.* 2014; 24 (1): 11–23. <https://doi.org/10.1134/S1054661814010209>.
14. Torshin I.Yu., Rudakov K.V. On the application of the combinatorial theory of solvability to the analysis of chemographs. Part 2: Local completeness of invariants of chemographs in view of the combinatorial theory of solvability. *Pattern Recognit Image Anal.* 2014; 24 (2): 196–208. <https://doi.org/10.1134/S1054661814020151>.
15. Torshin I.Yu. The study of the solvability of the genome annotation problem on sets of elementary motifs. *Pattern Recognit Image Anal.* 2011; 21 (4): 652–62. <https://doi.org/10.1134/S1054661811040171>.
16. 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>.
17. 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>.
18. 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>.
19. 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>.
20. 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/profmed20202303113>.
21. 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>.
22. 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.

23. 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>.
24. 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).
25. 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>.
26. 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>.
27. 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>.
28. 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>.
29. 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>.
30. Bandyopadhyay B., Bandyopadhyay S.K. Protective effect of zinc gluconate on chemically induced gastric ulcer. *Indian J Med Res*. 1997; 106: 27–32.
31. Golbabapour S., Gwaram N.S., Hassandarvish P., et al. Gastroprotection 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>.
32. 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>.
33. 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>.
34. Chao H.C. Zinc deficiency and therapeutic value of zinc supplementation in pediatric gastrointestinal diseases. *Nutrients*. 2023; 15 (19): 4093. <https://doi.org/10.3390/nu15194093>.
35. Bulbena O., Escobar 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>.
36. Donkin J.J., Turner R.J., Hassan I., Vink R. Substance P in traumatic brain injury. *Prog Brain Res*. 2007; 161: 97–109. [https://doi.org/10.1016/S0079-6123\(06\)61007-8](https://doi.org/10.1016/S0079-6123(06)61007-8).

Сведения об авторах

Галенко-Ярошевский Павел Александрович – д.м.н., профессор, чл.-кор. РАН, заведующий кафедрой фармакологии ФГБОУ ВО «Кубанский государственный медицинский университет» Минздрава России (Краснодар, Россия). ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-3190-1437>; РИНЦ SPIN-код: 1575-6129.

Торшин Иван Юрьевич – к.ф.-м.н., к.х.н., старший научный сотрудник ФИЦ «Информатика и управление» РАН (Москва, Россия). ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-2659-7998>; WoS ResearcherID: C-7683-2018; Scopus Author ID: 7003300274; РИНЦ SPIN-код: 1375-1114.

Громов Андрей Николаевич – инженер-исследователь ФИЦ «Информатика и управление» РАН (Москва, Россия). ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-7507-191X>; WoS ResearcherID: C-7476-2018; Scopus Author ID: 7102053964; РИНЦ SPIN-код: 8034-7910 910.

Громова Ольга Алексеевна – д.м.н., профессор, ведущий научный сотрудник ФИЦ «Информатика и управление» РАН (Москва, Россия). ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-7663-710X>; WoS ResearcherID: J-4946-2017; Scopus Author ID: 7003589812; РИНЦ SPIN-код: 6317-9833. E-mail: unesco.gromova@gmail.com.

Мурашко Роман Алексеевич – д.м.н., доцент кафедры онкологии с курсом торакальной хирургии факультета повышения квалификации и профессиональной переподготовки специалистов ФГБОУ ВО «Кубанский государственный медицинский университет» Минздрава России (Краснодар, Россия). ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-8873-8461>; РИНЦ SPIN-код: 8484-2695.

Зеленская Анаит Владимировна – к.м.н., доцент кафедры фармакологии ФГБОУ ВО «Кубанский государственный медицинский университет» Минздрава России (Краснодар, Россия). ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-9512-2526>; РИНЦ SPIN-код: 7646-3620.

Алукхьян Лусине Овиковна – к.м.н., доцент кафедры детской стоматологии, ортодонтии и челюстно-лицевой хирургии ФГБОУ ВО «Кубанский государственный медицинский университет» Минздрава России (Краснодар, Россия). ORCID ID: <https://orcid.org/0009-0005-1752-2491>; РИНЦ SPIN-код: 4575-1589.

Шелемех Ольга Владимировна – аспирант кафедры стоматологии № 4 ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» Минздрава России (Ростов-на-Дону, Россия). ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-3488-9971>.

About the authors

Pavel A. Galenko-Yaroshevsky – Dr. Med. Sc., Professor, Corresponding Member of RAS, Chief of Chair of Pharmacology, Kuban State Medical University (Krasnodar, Russia). ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-3190-1437>; RSCI SPIN-code: 1575-6129.

Ivan Yu. Torshin – PhD (Phys. Math.), PhD (Chem.), Senior Researcher, Federal Research Center “Computer Science and Control”, RAS (Moscow, Russia). ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-2659-7998>; WoS ResearcherID: C-7683-2018; Scopus Author ID: 7003300274; RSCI SPIN-code: 1375-1114.

Andrey N. Gromov – Research Engineer, Federal Research Center “Computer Science and Control”, RAS (Moscow, Russia). ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-7507-191X>; WoS ResearcherID: C-7476-2018; Scopus Author ID: 7102053964; RSCI SPIN-code: 8034-7910 910.

Olga A. Gromova – Dr. Med. Sc., Professor, Leading Researcher, Federal Research Center “Computer Science and Control”, RAS (Moscow, Russia). ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-7663-710X>; WoS ResearcherID: J-4946-2017; Scopus Author ID: 7003589812; RSCI SPIN-code: 6317-9833. E-mail: unesco.gromova@gmail.com.

Roman A. Murashko – Dr. Med. Sc., Associate Professor, Chair of Oncology with a Course of Thoracic Surgery, Faculty of Advanced Training and Professional Retraining, Kuban State Medical University (Krasnodar, Russia). ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-8873-8461>; RSCI SPIN-code: 8484-2695.

Anait V. Zelenskaya – MD, PhD, Associate Professor, Chair of Pharmacology, Kuban State Medical University (Krasnodar, Russia). ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-9512-2526>; RSCI SPIN-code: 7646-3620.

Lusine O. Alukhanyan – MD, PhD, Associate Professor, Chair of Pediatric Dentistry, Orthodontics and Maxillofacial Surgery, Kuban State Medical University (Krasnodar, Russia). ORCID ID: <https://orcid.org/0009-0005-1752-2491>; RSCI SPIN-code: 4575-1589.

Olga V. Shelemekh – Postgraduate, Chair of Dentistry No. 4, Rostov State Medical University (Rostov-on-Don, Russia). ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-3488-9971>.