

Хемореактомный анализ новых комплексов цинка с производными имидазола как перспективной линии нестероидных противовоспалительных препаратов

П.А. Галенко-Ярошевский¹, А.В. Сергеева¹, И.Ю. Торшин²,
 А.Н. Громов², О.А. Громова², Б.А. Трофимов³, Л.Н. Паршина³,
 А.В. Задорожний⁴, О.В. Шелемех⁴, Г.Р. Мурашко¹, А.В. Зеленская¹,
 О.Н. Гулевская⁵, И.Б. Нектаревская⁴, Н.Н. Маркарова¹

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)

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

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

РЕЗЮМЕ

Актуальность. Для повышения эффективности и безопасности фармакотерапии воспаления и боли активно изучаются цинкосодержащие соединения, которые могут быть основой для разработки новых нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП).

Цель: изучить противовоспалительные, ульцерогенные и другие эффекты молекул цинк-имидаэзольных комплексов аллил-2 (бис(Н-аллил-2-метилимидаэзол)цинкдиацетат), аллим-2 (бис(Н-аллил-2-метилимидаэзол)цинкдиацетат) и пропаргил-2 (бис(Н-пропаргил-2-метилимидаэзол)цинкдиацетат) в сравнении с цинковыми комплексами известных НПВП (диклофенак, нимесулид, кеторолак).

Материал и методы. Проведено моделирование *in silico* молекул-кандидатов аллил-2, аллим-2, пропаргил-2, цинк-диклофенак, цинк-нимесулид, цинк-кеторолак с использованием методов хемоинформационного анализа научной школы Ю.И. Журавлëва и К.В. Рудакова посредством топологического анализа хемографов и численного прогнозирования в сложных системах признаков. Данные методы включают теорию анализа хемографов, методы прогнозирования числовых таргетных переменных, комбинаторную теорию разрешимости/регулярности, топологический метод анализа данных. Оценка фармакологических возможностей молекул в рамках хемореактомной методологии проводилась при сравнении химической структуры молекулы-запроса со структурами молекул, для которых молекулярно-фармакологические свойства изучены и собраны в базах данных PubChem, HMDB, STRING, PharmGKB.

Результаты. Полученные хемореактомные оценки показали, что цинк-имидаэзольные комплексы могут в большей степени вызывать ингибицию связывания простагландин D2 с рецептором простагландин D2 на тромбоцитах (IC_{50} 448–627 нМ; цинк-НПВП: 588–997 нМ) при сопоставимых эффектах цинк-имидаэзольных комплексов и цинк-НПВП на ингибицию циклооксигеназы-2 (ЦОГ-2) в цельной крови (IC_{50} 295–428 нМ). Цинк-имидаэзольные комплексы отличались более выраженным ингибицией провоспалительного сигнального каскада транскрипционного фактора NF-кB (IC_{50} 173–419 нМ; цинк-НПВП: 498–508 нМ), адренергического рецептора альфа-1 (28 нМ; цинк-НПВП: 235–411 нМ) и ангиотензинового рецептора 1 (IC_{50} 16–22 нМ; цинк-НПВП: 20–74 нМ), указывая на антигипертензивный эффект. Антиноцицептивная активность при подкожном введении мышам с корчами, вызванными уксусной кислотой, была более выражена для цинк-имидаэзольных комплексов (IC_{50} 0,16 мг/кг), чем для цинк-НПВП (0,9–1,0 мг/кг), за исключением цинк-кеторолака (0,16 мг/кг). В отличие от изученных цинк-НПВП, все исследованные в настоящей работе цинк-имидаэзольные комплексы характеризовались близкими

и весьма малыми значениями баллов антимикронутриентного действия (антивитаминный балл 0,38–0,61, антимикроэлементный балл 0,37–0,88; баллы для цинк-НПВП в 2–3 раза выше), что свидетельствует об отсутствии неблагоприятного воздействия цинк-имидаольных комплексов на обмен микронутриентов.

Заключение. Изученные молекулы-кандидаты (цинк-имидаольные комплексы) помимо ингибиции ЦОГ могут проявлять дополнительные фармакологические свойства в большей степени, чем исследованные комплексы цинка с известными НПВП.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА

цинк-имидаольные комплексы, аллил-2, аллим-2, пропаргил-2, противовоспалительный препарат, побочные эффекты, фармакоинформатика, интеллектуальный анализ данных

Для цитирования

Галенко-Ярошевский П.А., Сергеева А.В., Торшин И.Ю., Громов А.Н., Громова О.А., Трофимов Б.А., Паршина Л.Н., Задорожний А.В., Шелемех О.В., Мурашко Г.Р., Зеленская А.В., Гулевская О.Н., Нектаревская И.Б., Маркарова Н.Н. Хемореактомный анализ новых комплексов цинка с производными имидазола как перспективной линии нестероидных противовоспалительных препаратов. *Фармакоэкономика. Современная фармакоэкономика и фармакоэпидемиология*. 2025; 18 (4): xxx–xxx. <https://doi.org/10.17749/2070-4909/farmakoekonomika.2025.315>.

Chemoreactomic analysis of new zinc complexes with imidazole derivatives as a promising line of nonsteroidal anti-inflammatory drugs

P.A. Galenko-Yaroshevsky¹, A.V. Sergeeva¹, I.Yu. Torshin², A.N. Gromov², O.A. Gromova², B.A. Trofimov³, L.N. Parshina³, A.V. Zadorozhnyi⁴, O.V. Shelemekh⁴, G.R. Murashko¹, A.V. Zelenskaya¹, O.N. Gulevskaya⁵, I.B. Nektarevskaya⁴, N.N. Markarova¹

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

² Federal Research Center “Computer Science and Control” of the Russian Academy of Sciences (42 Vavilov Str., Moscow 119333, Russian Federation)

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

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

⁵ Kuban State University of Physical Culture, Sports and Tourism (161 Budenny Str., Krasnodar 350015, Russian Federation)

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

ABSTRACT

Background. Zinc-containing compounds are a promising basis for the development of new non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs), which can raise the effectiveness and safety of pharmaceutical management of inflammation and pain.

Objective: To study the anti-inflammatory, ulcerogenic, etc., effects of zinc-imidazole complexes, such as allyl-2 (bis (N-allyl-2-methylimidazole) zinc diacetate), allim-2 (bis (N-allenyl-2-methylimidazole) zinc diacetate), and propargyl-2 (bis (N-propargyl-2-methylimidazole) zinc diacetate) in comparison with zinc complexes with known NSAIDs such as diclofenac, nimesulide, and ketorolac.

Material and methods. *In silico* modeling of candidate molecules allyl-2, allim-2, propargyl-2, zinc-diclofenac, zinc-nimesulide, and zinc-ketorolac was performed using a toolkit of chemoinformatic analysis methods developed by scientific school of Yu.I. Zhuravlev and K.V. Rudakov through topological analysis of chemographs and numerical forecasting of distinguishing features of complex systems. These methods include the theory of chemograph analysis, methods for predicting numerical target variables, the combinatorial theory of solvability/regularity, and topological methods for data analysis. The pharmacological capabilities of molecules within the framework of chemoreactome methodology were evaluated by comparing the chemical structure of the query molecule with the structures of molecules whose molecular-pharmacological properties have been established and available in the PubChem, HMDB, STRING, and PharmGKB databases.

Results. The obtained chemoreactomic evaluations revealed the capacity of zinc-imidazole complexes to inhibit prostaglandin D2 binding to prostaglandin D2 receptor on platelets (IC_{50} 448–627 nM; zinc-NSAIDs: 588–997 nM) with comparable effects of zinc-imidazole complexes and zinc-NSAIDs: on cyclooxygenase-2 (COX-2) inhibition in whole blood (IC_{50} 295–428 nM). Zinc-imidazole complexes were characterized by a more pronounced inhibition of the proinflammatory signaling cascade of the NF-κB transcription factor (IC_{50} 173–419 nM; zinc-NSAIDs: 498–508 nM), alpha-1 adrenergic receptor (28 nM; zinc-NSAIDs: 235–411 nM), and angiotensin receptor-1 (IC_{50} 16–22 nM; zinc-NSAIDs: 20–74 nM), indicating an antihypertensive effect. The antinociceptive activity of zinc-imidazole complexes (IC_{50} 0.16 mg/kg) upon subcutaneous administration to mice in acetic acid-induced writhing was more pronounced than that of zinc-NSAIDs (0.9–1.0 mg/kg) with the exception of zinc-ketorolac (0.16 mg/kg). Compared to zinc-NSAIDs, all zinc-imidazole complexes under study were characterized by similar and extremely low values of antimicronutrient action scores (антивитамин score 0.38–0.61, antimicroelement score 0.37–0.88; compared to two- or three-fold higher scores for zinc-NSAIDs), which indicates the absence of adverse effects of zinc-imidazole complexes on micronutrient metabolism.

Conclusion. The studied candidate molecules (цинк-имидаольные комплексы), in addition to COX inhibition, may exhibit additional фармакологические properties to a greater extent than the studied zinc complexes with known NSAIDs.

KEYWORDS

zinc-imidazole complexes, allyl-2, allim-2, propargyl-2, anti-inflammatory drug, side effects, pharmacoinformatics, data mining

For citation

Galenko-Yaroshevsky P.A., Sergeeva A.V., Torshin I.Yu., Gromov A.N., Gromova O.A., Trofimov B.A., Parshina L.N., Zadorozhniy A.V., Shelemekh O.V., Murashko G.R., Zelenskaya A.V., Gulevskaya O.N., Nektarevskaya I.B., Markarova N.N. Chemoreactomic analysis of new zinc complexes with imidazole derivatives as a promising line of nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *FARMAKOEKONOMIKA. Sovremennaya farmakoekonomika i farmakoepidemiologiya / FARMAKOEKONOMIKA. Modern Pharmacoeconomics and Pharmacoepidemiology.* 2025; 18 (4): xxx–xxx (in Russ.). <https://doi.org/10.17749/2070-4909/farmakoekonomika.2025.315>.

Основные моменты**Что уже известно об этой теме?**

- ▶ Нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП), используемые как анальгетики и противовоспалительные средства, оказывают основные эффекты посредством резкого снижения активности ферментов-циклооксигеназ ЦОГ-2 и ЦОГ-1
- ▶ Микроэлемент цинк также имеет противовоспалительные свойства, обусловленные взаимодействиями с тысячами белков протеома человека
- ▶ Комплексы «цинк-диклофенак», «цинк-индометацин» и смеси с органическими солями цинка характеризуются сниженной частотой встречаемости ульцерации желудка

Что нового дает статья?

- ▶ Хемореактомные оценки воздействия на простагландиновый обмен показали, что цинк-imidазольные комплексы могут в большей степени вызывать ингибирование связывания простагландин D2 с рецептором простагландина D2 на тромбоцитах, чем цинк-НПВП
- ▶ Хемореактомный анализ показал сопоставимые эффекты цинк-imidазольных комплексов и цинк-НПВП на ингибирование ЦОГ-2 в клетках и цельной крови
- ▶ Анализ действия молекул на воспаление через цитокиновые механизмы продемонстрировал сопоставимые эффекты цинк-imidазольных комплексов и цинк-НПВП на ингибирование рецепторов брадикинина B1 и нейрокинина-1

Как это может повлиять на клиническую практику в обозримом будущем?

- ▶ Цинк-imidазольные комплексы могут в большей степени ингибировать ЦОГ-1, что важно для снижения побочных эффектов НПВП, а также более эффективно осуществляют анальгетическое действие путем вытеснения ноцицептина из опиатоподобных рецепторов 1
- ▶ Цинк-содержащие соединения могут служить основой для разработки новых НПВП в целях повышения эффективности и безопасности фармакотерапии воспаления и боли

Highlights**What is already known about the subject?**

- ▶ Nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs), used as analgesics and anti-inflammatory agents, exert their primary effects by dramatically reducing the activity of the COX-2 and COX-1 cyclooxygenase enzymes
- ▶ Zinc, an important microelement, exhibits anti-inflammatory properties due to interactions with thousands of proteins in the human proteome
- ▶ Zinc-diclofenac and zinc-indomethacin complexes, as well as mixtures with organic zinc salts are characterized by a reduced incidence of gastric ulceration

What are the new findings?

- ▶ The chemoreactomic evaluation of the effect of zinc-imidazole complexes on prostaglandin metabolism showed them to be capable of inhibiting prostaglandin D2 binding to prostaglandin D2 receptor on platelets to a greater extent than zinc-NSAIDs
- ▶ The chemoreactomic analysis showed comparable effects of zinc-imidazole complexes and zinc-NSAIDs on COX-2 inhibition in cells and in whole blood
- ▶ The analysis of the effects of molecules on inflammation through cytokine mechanisms showed comparable effects of zinc-imidazole complexes and zinc-NSAIDs on the inhibition of bradykinin B1 and neurokinin-1 receptors

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

- ▶ Zinc-imidazole complexes can inhibit COX-1 to a greater extent, which is important for reducing the side effects of NSAIDs, as well as having a more effective analgesic effect by displacing nociceptin from opiate-like receptors 1
- ▶ Zinc-containing compounds can serve as a basis for the development of new NSAIDs to improve the effectiveness and safety of pharmacotherapy for inflammation and pain

ВВЕДЕНИЕ / INTRODUCTION

Нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП), повсеместно используемые в современной медицине как анальгетики и противовоспалительные средства, оказывают основные терапевтические эффекты посредством резкого снижения активности ферментов-циклооксигеназ (ЦОГ) – ЦОГ-2 и, отчасти, ЦОГ-1. Взаимодействия молекул НПВП с другими таргетными белками помимо ЦОГ приводят к нежелательным побочным эффектам, но также могут индуцировать центральные механизмы анальгетического действия НПВП, реализующиеся посредством нейромедиаторных систем [1].

Перспективным направлением снижения побочных эффектов НПВП является комплексное изучение свойств цинковых производных (комплексов) как известных НПВП, так и новых молекул, проявляющих противовоспалительные свойства. Важной особенностью эссенциального (жизненно необходимого) микроэлемента цинка являются его природ-

ные противовоспалительные и антиульцерогенные свойства, обусловленные взаимодействиями с несколькими тысячами белков протеома человека [2]. Комплексы «цинк-диклофенак» [3], «цинк-индометацин» [4], а также смеси с органическими солями цинка [5] характеризуются сниженной частотой встречаемости ульцерации желудка по сравнению с соответствующими НПВП.

В наших предыдущих работах были представлены результаты хемореактомного *in silico* моделирования фармакологических эффектов ацизола, N-аллилимидазол-цинка и цинковых производных ряда известных НПВП [2, 6].

Цель – изучить противовоспалительные, ульцерогенные и другие эффекты молекул цинк-imidазольных комплексов аллил-2 (бис(N-аллил-2-метилимидазол)цинкдиацетат), аллим-2 (бис(N-аллинил-2-метилимидазол)цинкдиацетат) и пропаргил-2 (бис(N-пропаргил-2-метилимидазол)цинкдиацетат) в сравнении с цинковыми комплексами известных НПВП (диклофенак, нимесулид, кеторолак).

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ / MATERIAL AND METHODS

Методы анализа / Analysis methods

Постгеномный подход к анализу действующих начал лекарств подразумевает взаимодействия молекул на уровне протеома (прежде всего) и (возможно) воздействия на транскриптом и метаболом [7], которые обусловливают терапевтические и побочные эффекты лекарств.

Процедура хемореактомного анализа, основанная на топологическом подходе к распознаванию хемографов методами, разрабатываемыми в научной школе академиков РАН Ю.И. Журавлёва и К.В. Рудакова [8–10], была неоднократно описана на страницах журнала, в т.ч. в работах [2, 6]. Анализ фармакологических возможностей НПВП проведен на основе хемоинформационного подхода, т.е. сравнения химических структур 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 признаковых описаний.

Хемореактомный анализ механизмов действия НПВП проводили в три этапа. На первом этапе формировали выборку исходных данных. С этой целью по ключевым словам, описывающим то или иное действие, из базы данных PubChem извлекали соответствующие биологические активности молекул. Всего найдено 3797 активностей для 33 223 молекул.

На втором этапе анализа устанавливали список молекул с известными свойствами, наиболее близкими к каждой из исследуемых молекул. Это осуществляли посредством вычисления метрического химического расстояния d_X между молекулами. Процедуры вычисления метрики d_X основаны на комбинаторной теории разрешимости в применении к хемографам (X -графам) – математическим объектам, используемым для описания структур молекул [7, 8].

На третьем этапе для каждой молекулы из баз данных извлекали всю имеющуюся информацию об экспериментальном измерении различных биологических свойств этой молекулы

и проводили оценку биологических активностей с вычислением соответствующих констант. Настройку весов метрик d_X и прогнозирование центральных свойств исследуемых НПВП выполняли с помощью современных методов прогнозирования целевых числовых переменных [10].

Фармакологические свойства молекул представлены с использованием констант концентрации полумаксимального ингибирования (англ. half-maximal inhibitory concentration, IC₅₀), полуэффективной дозы (англ. median effective dose, ED₅₀). 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).

Изучаемые молекулы / Studied molecules

В исследовании изучались цинк-имидаольные комплексы аллил-2, аллим-2 и пропаргил-2, а также цинковые комплексы известных НПВП – диклофенака, нимесулида и кеторолака. Структуры рассматриваемых молекул приведены на **рисунке 1**.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ/ RESULTS AND DISCUSSION

Получены хемореактомные оценки противовоспалительного, центрального, противоболевого действия изучаемых веществ наряду с оценками побочных эффектов в отношении антивитаминного и антиминерального действия [11].

Хемореактомные оценки / Chemoreactomic evaluation

Противовоспалительное действие

Хемореактомный анализ воздействия на простагландиновый обмен (**табл. 1**) показал, что цинк-имидаольные комплексы могут в большей степени вызывать ингибирование связывания простагланлина D₂ с рецептором простагланлина D₂ на тромбоцитах (IC₅₀ 448–627 нМ; цинк-НПВП: 588–997 нМ).

Хемореактомный анализ показал сопоставимые эффекты всех изученных молекул (и цинк-имидаольных комплексов, и цинк-НПВП) на ингибирование ЦОГ-2 в клетках (IC₅₀

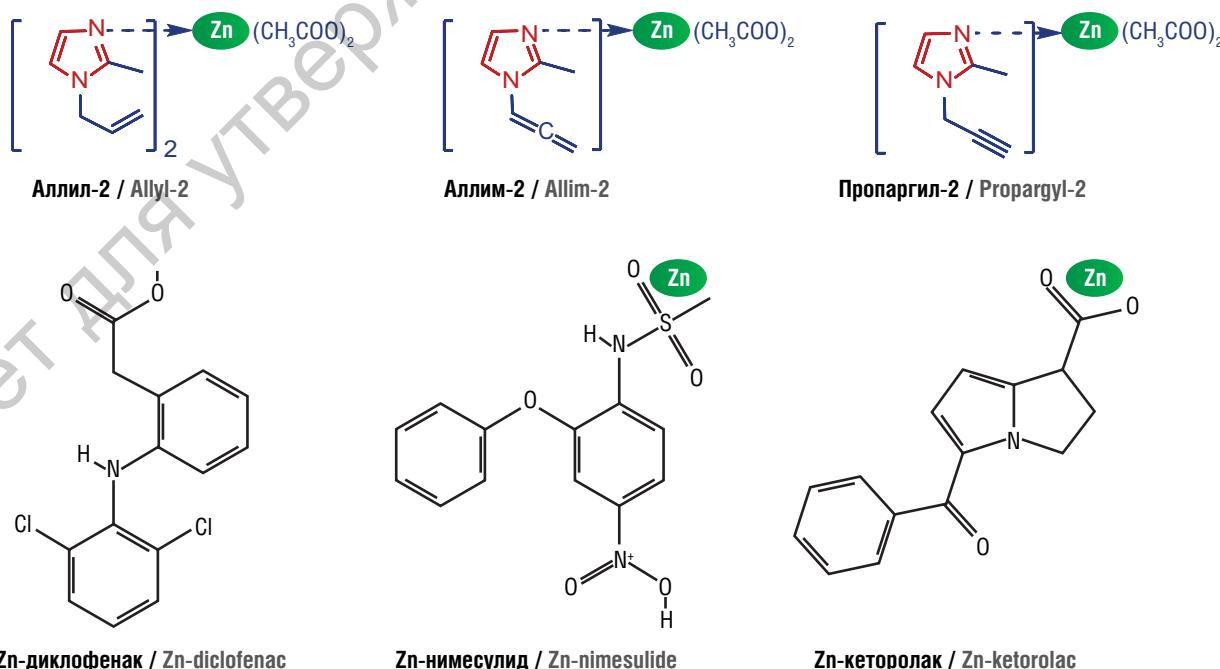


Рисунок 1. Химические формулы исследованных молекул

Figure 1. Chemical formulas of the studied molecules

Таблица 1. Хемореактомные оценки противовоспалительных эффектов цинк-имидаэзольных комплексов и цинковых комплексов нестериоидных противовоспалительных препаратов: воздействие на простагландиновый метаболизм

Table 1. Chemoreactomic evaluations of the anti-inflammatory effects of zinc-imidazole complexes and zinc complexes with nonsteroidal anti-inflammatory drugs: effects on prostaglandin metabolism

Активность / Activity	Константа / Constant	Аллил-2 / Allyl-2	Аллим-2 / Allim-2	Пропаргил-2 / Propargyl-2	Zn-диклофенак / Zn-diclofenac	Zn-нимесулид / Zn-nimesulide	Zn-кеторолак / Zn-ketorolac
Ингибирование связывания радиолиганда [³ H]-PGD2 с рецептором PGD2 на тромбоцитах, нМ / Inhibition of [³ H]-PGD2 radioligand binding to the PGD2 receptor on platelets, nM	IC50	627	448	627	997	909	588
Ингибирование PGE-синтазы с помощью анализа TR-FRET, нМ / Inhibition of PGE synthase by TR-FRET assay, nM	IC50	272	379	272	1599	4007	277
Ингибирование гидролазы LTA4, нМ / Inhibition of LTA4 hydrolase, nM	IC50	117	117	117	1848	117	456
Ингибирование высвобождения LTB4 в ПМЛ при стимулировании Са-ионофором A23187, нМ / Inhibition of LTB4 release in PMNL upon stimulation with Ca-ionophore A23187, nM	IC50	228	143	228	187	220	433
Ингибирование биосинтеза LTB4 в нейтрофилах (390 нМ), нМ / Inhibition of LTB4 biosynthesis in neutrophils (390 nM), nM	IC50	114	61	114	1076	83	30
Ингибирование PGD-синтазы (1 мкл PGD для начала реакции, через 1 мин – диэтиловый эфир / метанол для остановки реакции), нМ // Inhibition of PGD synthase (1 µl PGD to onset the reaction, after 1 min – diethyl ether/methanol to complete the reaction), nM	IC50	361	860	361	924	924	853
Ингибирование ЦОГ-2 в клетках, нМ / COX-2 inhibition in cells, nM	IC50	64	121	64	70	65	149
Ингибирование ЦОГ-2 (1 мкг/мл), % ингибирования продукции PGE2 COX-2 / Inhibition (1 µg/ml), % inhibition of PGE2 production	–	39	30	39	36	23	31
Ингибирование ЦОГ-2 в цельной крови, нМ / COX-2 inhibition in whole blood, nM	IC50	296	412	296	401	308	428
Ингибирование ЦОГ-2 в цельной крови (10 мКМ), % от исходной активности / COX-2 inhibition in whole blood (10 µM), % of initial activity	–	49	70	49	55	64	56
Ингибирование ЦОГ-2 <i>in vitro</i> , нМ / In vitro COX-2 inhibition, nM	IC50	461	334	461	231	559	345
Ингибирование ЦОГ-2 в цельной крови (1 мКМ), % от исходной активности / COX-2 inhibition in whole blood (1 µM), % of initial activity	–	25	30	20	53	34	54
Ингибирование ЦОГ-1 в цельной крови (10 мКМ), % от исходной активности / COX-1 inhibition in whole blood (10 µM), % of initial activity	–	35	37	35	14	14	35

Примечание. PGD2 (англ. prostaglandin D2) – простагландин D2; PGE (англ. prostaglandin E) – простагландин E; TR-FRET (англ. time-resolved fluorescence energy transfer) – флуориметрия с временным разрешением и резонансная передача энергии Фёрстера; LTA4 (англ. leukotriene A4) – лейкотриен A4; ПМЛ – полиморфоноядерные лейкоциты; LTB4 (англ. leukotriene B4) – лейкотриен B4; ЦОГ – циклооксигеназа; IC50 (англ. half-maximal inhibitory concentration) – константа концентрации полумаксимального ингибирования.

Note. PGD2 – prostaglandin D2; PGE – prostaglandin E; TR-FRET – time-resolved fluorescence energy transfer; LTA4 – leukotriene A4; PMNL – polymorphonuclear leukocytes; LTB4 – leukotriene B4; COX – cyclooxygenase; IC50 – half-maximal inhibitory concentration.

64–121 нМ; цинк-НПВП: 65–149 нМ) и цельной крови (IC_{50} 295–411 нМ; цинк-НПВП: 308–428 нМ), включая оценки активности ЦОГ-2 по проценту ингибиования продукции простагландинов Е2 (30–38%; цинк-НПВП: 22–36%). В то же время цинк-имидаэзольные комплексы могут в несколько большей

степени ингибировать ЦОГ-1 (35–27%; цинк-НПВП: 14–35%), что важно для снижения побочных эффектов НПВП.

Сравнительный хемореактомный анализ действия изученных молекул на воспаление через цитокиновые механизмы (табл. 2) показал сопоставимые эффекты цинк-имидаэзольных

Таблица 2. Хемореактомные оценки противовоспалительных эффектов цинк-имидаэзольных комплексов и цинковых комплексов нестероидных противовоспалительных препаратов: воздействие на цитокины

Table 2. Chemoreactomic evaluations of the anti-inflammatory effects of zinc-imidazole complexes and zinc complexes with nonsteroidal anti-inflammatory drugs: effects on cytokines

Активность / Activity	Константа / Constant	Аллил-2 / Allyl-2	Аллим-2 / Allim-2	Пропартил-2 / Propargyl-2	Zn-диклофенак / Zn-diclofenac	Zn-нимесулид / Zn-nimesulide	Zn-кеторолак / Zn-ketorolac
Ингибиование продукции ФНО- α , индуцированной ЛПС, в цельной крови, нМ / Inhibition of LPS-induced TNF- α production in whole blood, nM	–	133	239	133	1732	165	285
Антагонизм BDKRB1 в клетках IMR90, нМ / BDKRB1 antagonism in IMR90 cells, nM	IC_{50}	71	63	71	46	71	100
Антагонизм BDKRB1 в клетках CHO, нМ / BDKRB1 antagonism in CHO cells, nM	IC_{50}	41	60	41	27	27	44
Антагонизм BDKRB2 в клетках HF15, нМ / BDKRB2 antagonism in HF15 cells, nM	IC_{50}	105	22	21	72	216	70
Ингибиование IKK- β , индуцированной ФНО- α , нМ / Inhibition of IKK- β induced by TNF- α , nM	IC_{50}	164	164	164	1451	1576	2051
Ингибиование NK1R, нМ / NK1R inhibition, nM	IC_{50}	294	294	294	82	237	529
Ингибиование NF-кБ, нМ / NF-кB inhibition, nM	IC_{50}	232	214	234	582	798	213
Снижение активации NF-кБ с предварительной инкубацией 15 мин, нМ / Reduction of NF-кB activation with 15 min pre-incubation, nM	IC_{50}	173	419	419	500	509	498
Ингибиование продукции ФНО- α , индуцированной ЛПС, в эндотелиоцитах, нМ / Inhibition of LPS-induced TNF- α production in endothelial cells, nM	IC_{50}	152	236	152	217	731	292
Ингибиование высвобождения ФНО- α , вызванного ЛПС, в эндотелиоцитах, ИФА, нМ / Inhibition of LPS-induced TNF- α release in endothelial cells, ELISA, nM	IC_{50}	389	389	389	545	584	484
Ингибиование секреции ИЛ-6, индуцированной ЛПС (62,5 мкМ), в макрофагах линии U937, % / Inhibition of IL-6 secretion induced by LPS (62.5 μ M) in U937 macrophages, %	–	43	43	43	12	0	0
Ингибиование секреции ИЛ-6, индуцированной ЛПС (10 мкМ), в клетках линии U937, % / Inhibition of IL-6 secretion induced by LPS (10 μ M) in U937 cells, %	–	63	87	87	53	53	53

Примечание. ФНО- α – фактор некроза опухоли альфа; ЛПС – липополисахариды; BDKRB1 (англ. bradykinin receptor B1) – рецептор брадикинина B1; 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; IKK- β (англ. I kappa B kinase) – I кальпа B киназа; NK1R (англ. neurokinin 1 receptor) – рецептор нейропинина-1; NF-кБ (англ. nuclear factor kappa B) – ядерный фактор кальпа B; ИФА – иммуноферментный анализ; ИЛ-6 – интерлейкин-6; U937 – промоноцитарная модельная клеточная линия; IC_{50} (англ. half-maximal inhibitory concentration) – константа концентрации полумаксимального ингибирования.

Note. TNF- α – alpha tumor necrosis factor; LPS – lipopolysaccharide; BDKRB1 – bradykinin B1 receptor; CHO – Chinese hamster ovary cells (a line of epithelial cells obtained from the ovary of Chinese hamster widely used in biomedical research); BDKRB2 – bradykinin B2 receptor; HF15 – primary human fibroblasts; IKK- β – I kappa B kinase; NK1R – neurokinin-1 receptor; NF-кB – nuclear factor kappa B; ELISA – enzyme-linked immunosorbent assay; IL-6 – interleukin-6; U937 – a promonocyte model cell line; IC_{50} – half-maximal inhibitory concentration.

комплексов и цинк-НПВП на ингибицию рецепторов брадикинина B1 (IC_{50} 63–71 нМ; цинк-НПВП: 45–100 нМ), нейролинина-1 (IC_{50} 294 нМ; цинк-НПВП: 82–528 нМ), брадикинина B2 (IC_{50} 21–105 нМ; цинк-НПВП: 70–216 нМ).

Цинк-имидаольные комплексы отличались, по всей видимости, более выраженным ингибицием провоспалительного сигнального каскада транскрипционного ядерного фактора каппа В (NF- κ B), что включало как снижение его активации (IC_{50} 173–419 нМ; цинк-НПВП: 498–508 нМ), так и ингибиция киназы I каппа В, индуцированной фактором некроза опухоли альфа (IC_{50} 164 нМ; цинк-НПВП: 1450–2051 нМ).

Следует подчеркнуть, что исследовательский интерес к металлокомплексам НПВП (прежде всего, с цинком) связан, в первую очередь, с необходимостью снижения повреждений желудочно-кишечного тракта, ассоциированных с применением НПВП. Например, комплексообразование диклофенака с цинком приводит к образованию комплекса, который имеет те же противовоспалительные и антиноцицептивные эффекты, что и один диклофенак, но вызывает меньшую частоту поражений желудка по сравнению с диклофенаком [3]. Ис-

пользование комплексов цинк-НПВП существенно снижает повреждение слизистых желудка и кишечника [4]. При этом для уменьшения ультцерогенных эффектов НПВП не обязательно приготавливать комплексы НПВП с цинком, а достаточно добавить к НПВП соли цинка с органическими анионами (гидроаспартат цинка [12] и др.).

Результаты настоящего исследования показали, что цинк-имидаольные комплексы могут характеризоваться степенью ингибиции ЦОГ-2, сопоставимой с комплексами цинк-НПВП. В то же время цинк-имидаольные комплексы отличались более выраженным ингибицием NF- κ B, чем цинк-НПВП, что важно для антиульцерогенного действия.

Центральное действие

Цинк-имидаольные комплексы проявили центральные эффекты, сопоставимые с эффектами цинк-НПВП (рис. 2).

Цинк-имидаольные комплексы ингибировали в большей степени адренергические рецепторы альфа-1 (28 нМ; цинк-НПВП: 235–411 нМ), рецепторы ангиотензина II 1-го типа (IC_{50} 16–22 нМ; цинк-НПВП: 20–74 нМ), гистаминовые



Рисунок 2. Хемореактомные оценки центральных эффектов цинк-имидаольных комплексов и цинковых комплексов нестероидных противовоспалительных препаратов (а, б).

IC_{50} (англ. half-maximal inhibitory concentration) – константа концентрации полумаксимального ингибиции; ADRA1 (англ. alpha-1 adrenergic receptor) – адренергический receptor альфа-1; ADRA2 (англ. alpha-2 adrenergic receptor) – адренергический receptor альфа-2; AGTR1 (англ. angiotensin II type 1 receptor) – receptor ангиотензина II 1-го типа; AGTR2 (англ. angiotensin II type 2 receptor) – receptor ангиотензина II 2-го типа; CHRNA4B2 (англ. cholinergic receptor nicotinic alpha4/beta2 subunit) – субъединица белка альфа4/бета2 нейронального receptor ацетилхолина; DRD1 (англ. dopamine receptor D1) – receptor дофамина D1; DRD2 (англ. dopamine receptor D2) – receptor дофамина D2; GABRA (англ. gamma-aminobutyric acid (GABA) type A receptor subunit) – субъединица альфа receptor GABA; GABRB – GABA type B receptor; GRIN1 (англ. glutamate receptor NMDA) – глутаматный NMDA-receptor; GRMA2 (англ. glutamate metabotropic receptor 2); GRMA5 (англ. glutamate metabotropic receptor 5); HRH1 (англ. histamine receptor H1) – гистаминовый receptor H1; HRH2 (англ. histamine receptor H2) – гистаминовый H2-receptor; HTR1A (англ. hydroxytryptamine receptor 1A) – receptor серотонина 1a (5-HT1a); HTR2A (англ. hydroxytryptamine receptor 2A) – receptor серотонина 2a (5-HT2a); NAT (англ. norepinephrine transporter) – переносчик норадреналина; NOS1 (англ. nitric oxide synthase 1) – синтаза оксида азота 1-го типа; OPRD (англ. opioid receptor delta) – дельта-опиоидный receptor; SCN10A (англ. sodium voltage-gated channel alpha subunit 10) – альфа-субъединица 10 натриевого потенциалзависимого канала

Figure 2. Chemoreactomic evaluations of the central effects of zinc-imidazole complexes and zinc complexes of nonsteroidal anti-inflammatory drugs (a, b).

IC_{50} – half-maximal inhibitory concentration; ADRA1 – alpha-1 adrenergic receptor; ADRA2 – alpha-2 adrenergic receptor; AGTR1 – angiotensin II type 1 receptor; AGTR2 – angiotensin II type 2 receptor; CHRNA4B2 – cholinergic receptor nicotinic alpha4/beta2 subunit; DRD1 – dopamine receptor D1; DRD2 – dopamine receptor D2; GABRA – gamma-aminobutyric acid (GABA) type A receptor subunit; GABRB – GABA type B receptor; GRIN1 – glutamate receptor NMDA; 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; NAT – norepinephrine transporter; NOS1 – nitric oxide synthase 1; OPRD – opioid receptor delta; SCN10A – sodium voltage-gated channel alpha subunit 10

H₂-рецепторы (IC₅₀ 359–396 нМ; цинк-НПВП: 380–3696 нМ) и демонстрировали одинаковое сродство к адренергическим рецепторам альфа-2 (250–398 нМ), рецепторам ангиотензина II 2-го типа (IC₅₀ 215–433 нМ), рецепторам ацетилхолина альфа4/бета2 (IC₅₀ 195–332 нМ), дофамина D1 (IC₅₀ 285–481 нМ), дофамина D2 (IC₅₀ 352–450 нМ), рецепторам гамма-аминомасляной кислоты альфа (IC₅₀ 198–475 нМ) и бета (IC₅₀ 276–612 нМ), глутаматным NMDA-рецепторам (IC₅₀ 274–287 нМ, за исключением цинк-кеторолака – 2762 нМ), метаботропным глутаматным рецепторам 2 (IC₅₀ 138–464 нМ) и 5 (IC₅₀ 76–128 нМ), гистаминовым рецепторам H1 (IC₅₀ 97–198 нМ), рецепторам серотонина 1а (IC₅₀ 67–403 нМ), дельта-опиоидным рецепторам (IC₅₀ 75–189 нМ), переносчику норадреналина (IC₅₀ 130–230 нМ), синтазе оксида азота 1-го типа (IC₅₀ 723–2209 нМ), альфа-субъединице 10 натриевого потенциалзависимого канала (IC₅₀ 86–103 нМ, за исключением цинк-нимесулида – 302 нМ).

Рецептор серотонина 2а цинк-имидазольные комплексы ингибировали в меньшей степени (IC₅₀ 77–84 нМ), чем цинк-НПВП (IC₅₀ 20–48 нМ). Это указывает на схожий профиль побочных эффектов, обусловленных нежелательными взаимодействиями с этими рецепторами, в случае и цинк-имидазольных комплексов, и цинк-НПВП.

Противоболевое действие

Хемореактомные оценки экспериментальных эффектов (табл. 3) показали, что вытеснение радиолиганда [125I]-Tyr14-ноцицептина из опиатоподобных рецепторов-1 в клетках HEK293 цинк-имидазольные комплексы осуществляли более эффективно (IC₅₀ 197 нМ), чем цинк-НПВП (IC₅₀ 360–2949 нМ). Антиноцицептивная активность при подкожном введении мышам с корчами, вызванными уксусной кислотой, было более выражено для цинк-имидазольных комплексов (IC₅₀ 0,16 мг/кг), чем для цинк-НПВП (IC₅₀ 0,9–1,0 мг/кг), так же как и в тесте на корчи с фенилхиноном (IC₅₀ 7 мг/кг; цинк-НПВП: 7–15 мг/кг).

В то же время для цинк-имидазольных комплексов и цинк-НПВП были получены сопоставимые эффекты в части ингибирования связывания радиолиганда 3H-ноцицептина с рецептором ORL1 (цинк-имидазольные комплексы: IC₅₀ 600–736 нМ; цинк-НПВП: 560–991 нМ), анальгетической активности у мышей в тестах *per os* с судорогами, вызванными фенилхиноном, по отношению к ацетилсалциловой кислоте (IC₅₀ 7 мг/кг), в тестах абдоминального сокращения, вызванного фенилхиноном (цинк-имидазольные комплексы: 43%; цинк-НПВП: 30–53%), корчей, вызванных фенилхиноном (2,6–3,4 мг/кг), корчей, вызванных уксусной кис-

Таблица 3 (начало). Хемореактомные оценки противоболевых эффектов цинк-имидазольных комплексов и цинковых комплексов нестероидных противовоспалительных препаратов: результаты моделирования *in vitro* и *in vivo* у мышей при различных способах введения

Table 3 (beginning). Chemoreactomic evaluations of the analgesic effects of zinc-imidazole complexes and zinc complexes with nonsteroidal anti-inflammatory drugs: results of *in vitro* and *in vivo* modeling in mice upon different administration routes

Активность / Activity	Константа / Constant	Аллил-2 / Allyl-2	Аллим-2 / Allim-2	Пропаргил-2 / Propargyl-2	Zn-диклофенак / Zn-diclofenac	Zn-нимесулид / Zn-nimesulide	Zn-кеторолак / Zn-ketorolac
Вытеснение [125I]-Tyr14-ноцицептина из опиатоподобных рецепторов 1 в клетках HEK293, нМ / Displacement of [125I]-Tyr14-nociceptin from opiate-like receptors 1 in HEK293 cells, nM	IC50	198,0	198,0	198,0	1093,4	360,8	2948,9
Ингибирование связывания радиолиганда 3H-ноцицептина (10 нМ) с 10–20 мкг мембранных белка в конечном объеме 500 мкл буфера связывания (10 mM MgCl ₂ , 1 mM ЭДТА, 5% DMSO, 50 mM HEPES, pH 7,4), нМ / Inhibition of 3H-nociceptin radioligand binding (10 nM) to 10–20 µg membrane protein in a final volume of 500 µl binding buffer (10 mM MgCl ₂ , 1 mM EDTA, 5% DMSO, 50 mM HEPES, pH 7,4), nM	IC50	109,9	289,8	109,9	218,7	146,2	86,2
Ингибирование связывания радиолиганда 3H-ноцицептина с рецептором ORL1 (0,5 нМ 3H-ноцицептина, 50 mM HEPES, pH 7,4, 10 mM MgCl ₂ и 1 mM ЭДТА, 25 °C), нМ / Inhibition of 3H-nociceptin radioligand binding to the ORL1 receptor (0.5 nM 3H-nociceptin, 50 mM HEPES, pH 7,4, 10 mM MgCl ₂ and 1 mM EDTA, 25 °C), nM	IC50	600,1	736,0	600,1	560,2	712,0	991,3

Таблица 3 (продолжение). Хемореактомные оценки противоболевых эффектов цинк-имидазольных комплексов и цинковых комплексов нестероидных противовоспалительных препаратов: результаты моделирования *in vitro* и *in vivo* у мышей при различных способах введения

Table 3 (continuation). Chemoreactomic evaluations of the analgesic effects of zinc-imidazole complexes and zinc complexes with nonsteroidal anti-inflammatory drugs: results of *in vitro* and *in vivo* modeling in mice upon different administration routes

Активность / Activity	Константа / Constant	Аллил-2 / Allyl-2	Аллим-2 / Allim-2	Пропаргил-2 / Propargyl-2	Zn-диклофенак / Zn-diclofenac	Zn-нимесулид / Zn-nimesulide	Zn-кеторолак / Zn-ketorolac
Антиноцицептивная активность при подкожном введении мышам с корчами, вызванными уксусной кислотой, мг/кг // Antinociceptive activity upon subcutaneous administration to mice with writhing induced by acetic acid, mg/kg	ED50	0,2	0,2	0,2	1,0	0,9	0,2
Аналгетическая активность у мышей CF1S в teste на корчи с фенилхиноном, подкожно, мг/кг // Analgesic activity in CF1S mice in the writhing test with phenylquinone, subcutaneously, mg/kg	ED50	7,0	7,0	7,0	15,7	7,0	15,0
Аналгетическая активность у мышей в teste с судорогами, вызванными фенилхиноном, по отношению к АСК, мг/кг // Analgesic activity in mice in a test with convulsions induced by phenylquinone, in relation to ASA, mg/kg	ED50	7,0	7,2	7,0	7,1	7,0	14,2
Антиноцицептивная активность, тест на конвульсии живота, вызванные ацетилхолином у мышей, подкожно, мг/кг // Antinociceptive activity, acetylcholine-induced abdominal convulsion test in mice, subcutaneously, mg/kg	ED50	0,3	0,3	0,3	0,3	0,3	0,6
Аналгетическая активность у мышей ICR как изменение болевого порога при 25 мкмоль/кг <i>per os</i> однократно в teste отдергивания хвоста, % // Analgesic activity in ICR mice as a change in pain threshold at a single dose of 25 µmol/kg <i>per os</i> in the tail flick test, %	–	8,2	8,1	8,2	2,6	4,4	5,4
Ингибирование корчей, вызванных уксусной кислотой, при дозе 10 мг/кг, % // Inhibition of writhing induced by acetic acid at a dose of 10 mg/kg, %	–	26,0	29,0	26,0	30,8	7,4	7,0
Антиноцицептивная активность у мышей CD1 как увеличение латентности отдергивания лапы в teste с горячей пластиной, 60 мг/кг подкожно, % // Antinociceptive activity in CD1 mice as an increase in paw withdrawal latency in the hot plate test, 60 mg/kg subcutaneously, %	–	34,4	33,0	34,4	24,8	24,9	22,9

Таблица 3 (продолжение). Хемореактомные оценки противоболевых эффектов цинк-имидацольных комплексов и цинковых комплексов нестероидных противовоспалительных препаратов: результаты моделирования *in vitro* и *in vivo* у мышей при различных способах введения

Table 3 (continuation). Chemoreactomic evaluations of the analgesic effects of zinc-imidazole complexes and zinc complexes with nonsteroidal anti-inflammatory drugs: results of *in vitro* and *in vivo* modeling in mice upon different administration routes

Активность / Activity	Константа / Constant	Аллил-2 / Allyl-2	Аллим-2 / Allim-2	Пропаргил-2 / Propargyl-2	Zn-диклофенак / Zn-diclofenac	Zn-нimesулид / Zn-nimesulide	Zn-кеторолак / Zn-ketorolac
Антиноцицептивная активность у швейцарских мышей-альбиносов как ингибирование корчей, вызванных уксусной кислотой, 40 мг/кг, вводимой <i>per os</i> за 30 мин до тестирования, % // Antinociceptive activity in Swiss albino mice as inhibition of writhing induced by acetic acid, 40 mg/kg, administered <i>per os</i> 30 min prior to testing, %	–	40,8	40,4	40,8	32,1	38,9	23,1
Анальгетическая активность в анализе абдоминального сокращения, вызванного фенилхиноном (PAC), % / Analgesic activity in the phenylquinone-induced abdominal contraction (PAC) assay, %	–	43,2	44,4	43,2	29,6	21,1	53,2
Анальгетическая активность в teste корчей, вызванных уксусной кислотой (1/10 LD ₅₀ подкожно, за 30 мин до тестирования), % // Analgesic activity in the writhing test induced by acetic acid (1/10 LD ₅₀ subcutaneously, 30 min prior to testing), %	–	9,6	8,6	9,6	5,8	9,5	9,0
Анальгетическая активность у швейцарских мышей-альбиносов как защита от корчей, вызванных фенилхиноном, внутрибрюшенно, мг/кг // Analgesic activity in Swiss albino mice against writhing induced by phenylquinone, intraperitoneally, mg/kg	ED ₅₀	2,6	2,9	2,6	2,9	2,8	3,4
Антиноцицептивная активность у мышей CD1 как ингибирование корчей, вызванных уксусной кислотой, 10 мг/кг подкожно, % // Antinociceptive activity in CD1 mice as inhibition of writhing induced by acetic acid, 10 mg/kg subcutaneously, %	–	27,4	27,4	27,4	27,4	31,9	12,5
Анальгетическая активность у швейцарских мышей-альбиносов как время облизывания лап в teste отдергивания хвоста, 100 мг/кг <i>per os</i> , % // Analgesic activity in Swiss albino mice as paw licking time in the tail flick test, 100 mg/kg <i>per os</i> , %	–	35,5	35,5	35,5	35,2	35,7	22,5

Таблица 3 (окончание). Хемореактомные оценки противоболевых эффектов цинк-имидаэзольных комплексов и цинковых комплексов нестероидных противовоспалительных препаратов: результаты моделирования *in vitro* и *in vivo* у мышей при различных способах введения

Table 3 (end). Chemoreactomic evaluations of the analgesic effects of zinc-imidazole complexes and zinc complexes with nonsteroidal anti-inflammatory drugs: results of *in vitro* and *in vivo* modeling in mice upon different administration routes

Активность / Activity	Константа / Constant	Аллил-2 / Allyl-2	Аллим-2 / Allim-2	Пропаргил-2 / Propargyl-2	Zn-диклофенак / Zn-diclofenac	Zn-нимесулид / Zn-nimesulide	Zn-кеторолак / Zn-ketorolac
Аналгетическая активность в teste ущипывания хвоста у мышей, мг/кг // Analgesic activity in the tail pinch test in mice, mg/kg	ED50	6,0	6,0	6,0	7,9	5,1	7,7
Аналгетическая активность в teste отдергивания хвоста у мышей, мг/кг // Analgesic activity in the tail flick test in mice, mg/kg	ED50	7,9	7,9	7,9	7,8	7,7	10,7
Аналгетическая активность в teste судорог у мышей, подкожно, мг/кг // Analgesic activity in the convulsions test in mice, subcutaneously, mg/kg	ED50	1,9	1,9	1,9	1,7	1,9	2,4

Примечание. ЭДТА – этилендиаминтетраусусная кислота; HEPES (англ. 4-(2-hydroxyethyl)-1-piperazineethanesulfonic acid) – 4-(2-гидроксиэтил)-1-пиперазинэтансульфоновая кислота; ORL1 (англ. opioid receptor like receptor 1) – рецептор, подобный опиоидному рецептору 1; CF1S – линия неинбридинговых мышей с фермы Carworth Farms (высокая частота возникновения расщелины нёба после применения кортизона и высокая частота развития диабета); ACK – ацетилсалicyловая кислота; ICR – лабораторная линия белых беспородных мышей, выведенная в Швейцарии и получившая название от Института исследования рака (англ. Institute of Cancer Research) в США (их используют в качестве универсальной модели для различных исследований, включая токсикологию, фармакологию, иммунологию и изучение эффективности лекарств); CD1 – универсальный, недорогой и широко используемый аутбредный вид мышей для биомедицинских исследований (они популярны благодаря высокой репродуктивности, быстрому росту и генетической однородности, что делает их подходящими для исследований в области токсикологии, онкологии и трансгенных экспериментов); PAC (англ. phenylacetlycarbinol) – фенилацетилкарбинол; LD50 (англ. median lethal dose) – средняя летальная доза; IC50 (англ. half-maximal inhibitory concentration) – константа концентрации полу-максимального ингибиования; ED50 (англ. median effective dose) – константа полуэффективной дозы.

Note. EDTA – ethylenediaminetetraacetic acid; HEPES – 4-(2-hydroxyethyl)-1-piperazineethanesulfonic acid; ORL1 – opioid receptor like receptor; CF1S – a line of non-inbred mice from the Carworth Farms (high incidence of cleft palate after cortisone administration and high incidence of diabetes); ASA – acetylsalicylic acid; ICR – a laboratory line of white outbred mice bred in Switzerland and named after the Institute of Cancer Research in the USA (used as a versatile model for various studies, including toxicology, pharmacology, immunology, and drug efficacy); CD1 – a versatile, affordable, and widely used outbred mouse strain for biomedical research (popular due to their high reproductive rate, rapid growth, and genetic homogeneity, which makes them suitable for studies in toxicology, oncology, and transgenic experiments); PAC – phenylacetlycarbinol; LD50 – median lethal dose; IC50 – half-maximal inhibitory concentration; ED50 – median effective dose.

лотой, при дозе 10 мг/кг (цинк-имидаэзольные комплексы: 26%; цинк-НПВП: 6–30%) и 40 мг/кг (23–40%), в teste отдергивания хвоста (22–35%), в teste ущипывания хвоста (IC50 5,1–7,7 мг/кг). Также показаны сопоставимые результаты при подкожном введении в teste на конвульсии живота, вызванные ацетилхолином у мышей (IC50 0,25–0,57 мг/кг) и в teste корней, вызванных уксусной кислотой в средней летальной дозе 1/10 (5–10%) и в дозе 10 мг/кг (12–32%).

Заметим, что соли цинка могут усиливать противовоспалительный эффект НПВП, но, как правило, не характеризуются выраженным противоболевым действием. Например, гидроаспартат цинка сам по себе (30 мг/кг/сут *per os*, 14 дней) может индуцировать противовоспалительную и противоульцерогенную активность у крыс, но не проявляет анальгетического действия [5]. Поэтому цинк-имидаэзольные комплексы весьма интересны для дальнейших исследований еще и вследствие возможного анальгетического эффекта, на который указывают результаты настоящего исследования.

Кроме того, нельзя не отметить, что микроэлемент цинк в составе цинк-имидаэзольных комплексов и цинк-НПВП при поступлении этих комплексов в организм и постепенном выделении ионов цинка в кровь характеризуется самостоятельными противовоспалительными и иммуномодулирующими свойствами. Ионы цинка интенсивно накапливаются в лимфоцитах, проявляют выраженное противовоспалительное действие и необходимы для поддержки систем врожденного и приобретенного иммунитета. Дефицит цинка увеличивает выработку интерлейкина-1 β

в мононуклеарных клетках человека после стимуляции бактериальными липополисахаридами [13]. Клинические исследования подтверждают целесообразность использования органических солей цинка для профилактики и адьювантовой терапии острых респираторных заболеваний [14] и снижения смертности у пациентов с COVID-19 и/или сепсисом [15].

Комплексы цинка с органическими анионами проявляют антибактериальные и противовоспалительные свойства, а также способствуют заживлению ран [16]. Ранозаживляющее действие солей цинка проявляется и в случае язв желудка и кишечника [17]. В частности, противоязвенная активность моно-глицерата цинка показана на различных экспериментальных моделях язв желудка (пероральные или парентеральные НПВП, воспаление, вызванное олеиловым спиртом, воздействие холода, пероральный этанол с добавлением и без добавления хлорида натрия, 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.) [18]. Поэтому описанные выше эффекты цинк-имидаэзольных комплексов могут усиливаться и независимым действием ионов цинка, которые поступают в кровь по мере метаболизации комплексов.

Антвитаминное и антиминеральное действие / Antivitamin and antiminerale action

НПВП могут стимулировать развитие побочных эффектов из-за отрицательного влияния на микронутриентный гомеостаз

(что проявляется, в частности, через усиление потерь витаминов и микроэлементов). Хорошо известно, что эссенциальные (жизненно необходимые) витамины и микроэлементы проявляют антиоксидантные, противовоспалительные, противоболевые, нейропротекторные и другие свойства [11], так что их потеря – крайне нежелательный побочный эффект лекарств.

Профиля антимикронутриентного воздействия исследуемых молекул приведены на **рисунке 3**.

Наиболее выраженным антимикронутриентным действием обладает цинк-НПВП. Все рассматриваемые цинк-имидаольные комплексы характеризовались близкими и весьма малыми значениями баллов антимикронутриентного действия (антиви-

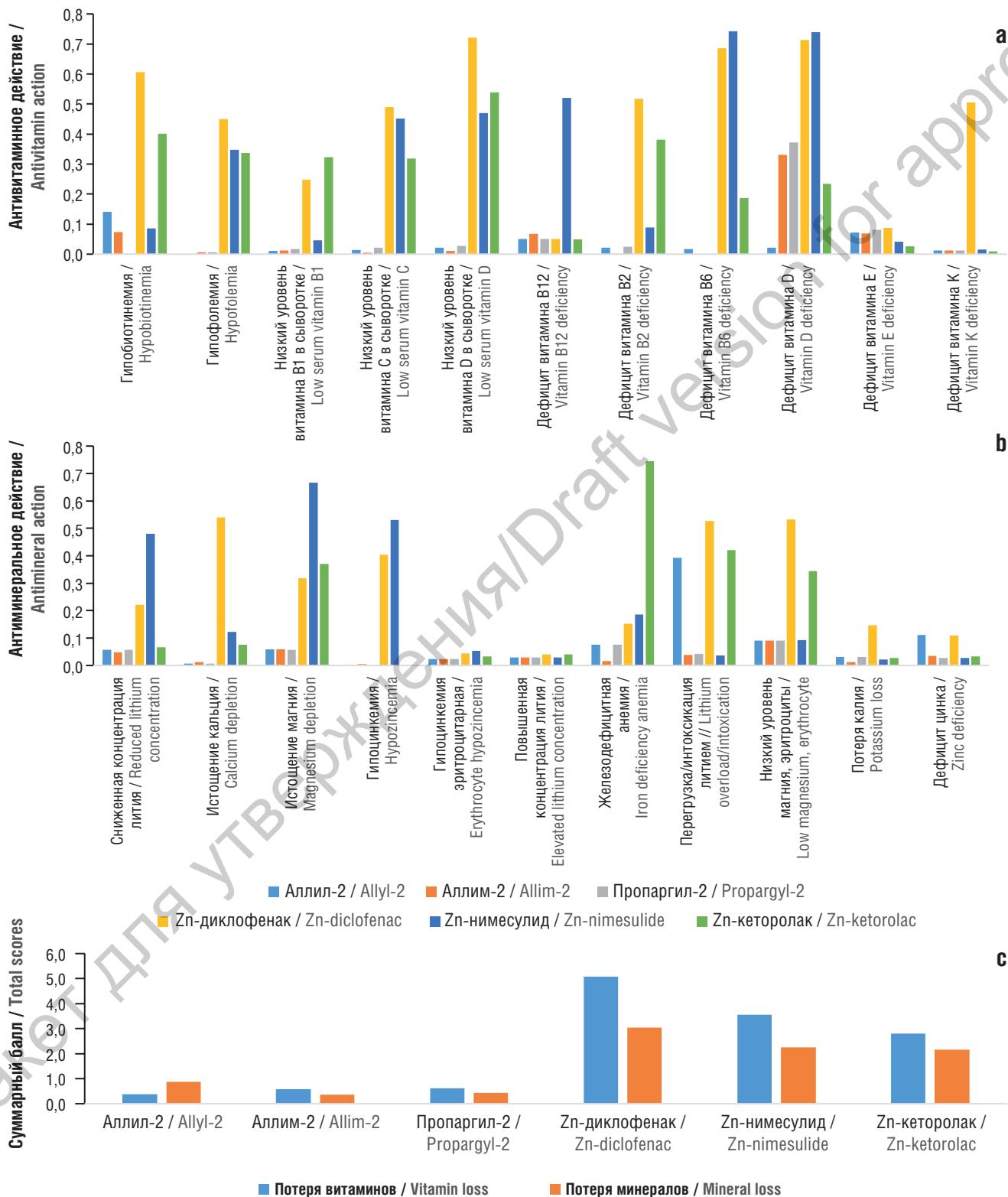


Рисунок 3. Фармакоинформационные оценки антивитаминных и антиминеральных свойств исследуемых молекул:
а – антивитаминное действие; б – антиминеральное действие; в – суммарные баллы

Figure 3. Pharmacoinformative evaluations of the antivitamin and antimineral properties of the studied molecules:
a – antivitamin action; b – antimineral action; c – total scores

таминный балл 0,38–0,61, антимикроэлементный балл 0,37–0,88). Суммарные антимикронутриентные баллы для всех трех цинк-имидаольных комплексов лежали в диапазоне 0,96–1,26, что соответствует, в среднем, увеличению риска выведения того или иного микронутриента всего на 5%, т.е. не нарушает обмен витаминов и микроэлементов.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ / CONCLUSION

Для повышения эффективности и безопасности фармакотерапии воспаления и боли активно изучаются цинкосодержащие соединения, которые могут быть основой для разработки новых НПВП. Проведенное *in silico* моделирование цинк-имидаольных комплексов аллил-2, аллим-2, пропаргил-2 показало, что они могут в большей степени вызывать ингибицию связывания простагландин D2 с рецептором простагландина D2

на тромбоцитах и более выраженно ингибировать простагландин-D-синтазу. Цинк-имидаольные комплексы в несколько большей степени ингибируют ЦОГ-1, что важно для снижения побочных эффектов НПВП.

Цинк-имидаольные комплексы отличались более выраженным ингибицированием провоспалительного сигнального каскада транскрипционного фактора NF- κ B, в т.ч. снижением его активации. Антиоцицептивная активность при подкожном введении мышам с корчами, вызванными уксусной кислотой, было более выражено для цинк-имидаольных комплексов, чем для цинк-НПВП, за исключением цинк-кеторолака.

В отличие от изученных цинк-НПВП, все исследованные в настоящей работе цинк-имидаольные комплексы характеризовались очень малыми значениями баллов антимикронутриентного действия, что соответствует минимальному нарушению обмена витаминов и микроэлементов.

ИНФОРМАЦИЯ О СТАТЬЕ	ARTICLE INFORMATION
Поступила: 28.04.2025 В доработанном виде: 06.11.2025 Принята к печати: 24.11.2025 Опубликована онлайн: 08.12.2025	Received: 28.04.2025 Revision received: 06.11.2025 Accepted: 24.11.2025 Published online: 08.12.2025
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

- 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., Stakhovskaya L.V., Rudakov K.V. 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>.
- 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 acizole 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.).
- 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>.
- 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/10.2174/187152301666170217103402>.
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. Галенко-Ярошевский П.А., Сергеева А.В., Торшин И.Ю. и др. Хемореактомное прогнозирование противовоспалительных, противоболевых, ультцерогенных эффектов молекулы-кандидата N-аллилимидазол-цинка в сравнении с цинковыми производными нестероидных противовоспалительных препаратов. *ФАРМАКО-ЭКОНОМИКА. Современная фармакоэкономика и фармакоэпидемиология.* 2024; 17 (4): 523–34. <https://doi.org/10.17749/2070-4909/farmakoekonomika.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 non-steroidal anti-inflammatory drugs. *FARMAKOEKONOMIKA. Sovremennaya farmakoekonomika i farmakoepidemiologiya / FARMAKOEKONOMIKA. Modern Pharmacoeconomics and Pharmacoepidemiology.* 2024; 17 (4): 523–34 (in Russ.). <https://doi.org/10.17749/2070-4909/farmakoekonomika.2024.279>.
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/10.14357/1992264230201>.
- 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/10.14357/1992264230201>.
10. 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>.
11. 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.).
12. 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>.
13. 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>.
14. Громова О.А., Торшин И.Ю., Моисеев В.С. и др. Об использовании цинка и витамина С для профилактики и адьювантной 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.).
15. 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>.
16. 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>.
17. 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>.
18. 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>.

Сведения об авторах / About the authors

Галенко-Ярошевский Павел Александрович, д.м.н., проф., чл.-кор. РАН / Pavel A. Galenko-Yaroshevsky, Dr. Sci. Med., Prof., Corr. Member of RAS – ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3190-1437>. eLibrary SPIN-code: 1575-6129.

Сергеева Алина Викторовна / Alina V. Sergeeva – ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4335-2156>. WoS ResearcherID: AAB-6952-2022. Scopus Author ID: 58892289700. eLibrary SPIN-code: 1917-7035.

Торшин Иван Юрьевич, к.ф-м.н., к.х.н. / Ivan Yu. Torshin, PhD – ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2659-7998>. WoS ResearcherID: C-7683-2018. Scopus Author ID: 7003300274. eLibrary SPIN-code: 1375-1114.

Громов Андрей Николаевич / Andrey N. Gromov – ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7507-191X>. WoS ResearcherID: C-7476-2018. Scopus Author ID: 7102053964. eLibrary SPIN-code: 8034-7910 910.

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.

Задорожний 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.

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

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.

Зеленская Анна Владимировна, к.м.н., доцент / Anait V. Zelenskaya, PhD, Assoc. Prof. – ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9512-2526>. eLibrary SPIN-code: 7646-3620.

Гулевская Ольга Николаевна, к.м.н., доцент / Olga N. Gulevskaya, PhD, Assoc. Prof. – ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7205-2473>. Scopus Author ID: 57217226076. eLibrary SPIN-code: 4908-9812.

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.

Маркарова Наира Николаевна / Naira N. Markarova – ORCID: <https://orcid.org/0009-0004-6014-8004>.