

Положительные и отрицательные эффекты применения трансдермальных форм нестероидных противовоспалительных препаратов. Хемореактомный анализ

Торшин И.Ю.^{1,2}, Громова О.А.^{1,2}, Гришина Т.Р.³, Семенов В.А.⁴

¹Институт фармакоинформатики Федерального исследовательского центра «Информатика и управление» Российской академии наук, Москва; ²Центр хранения и анализа больших данных Национального центра цифровой экономики ФГБОУ ВО «Московский государственный университет им. М.В. Ломоносова», Москва;

³ФГБОУ ВО «Ивановская государственная медицинская академия» Минздрава России, Иваново;

⁴ФГБОУ ВО «Кемеровский государственный медицинский университет» Минздрава России, Кемерово

¹Россия, 119333, Москва, ул. Вавилова, 44, корп. 2; ²Россия, 119234, Москва, Ленинские горы, 1;

³Россия, 153012, Иваново, Шереметевский проспект, 8; ⁴Россия, 650056, Кемерово, ул. Ворошилова, 22а

Трансдермальные формы нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП) активно используются при болевом синдроме легкой и средней интенсивности, при ушибах, растяжениях мышц, спортивных травмах, а также при широчайшем круге заболеваний опорно-двигательного аппарата. Трансдермальное применение НПВП преследует своей целью создание достаточно высоких концентраций препарата в очаге поражения при условии максимального снижения побочных эффектов, связанных с его системным действием.

Цель исследования — сравнительное моделирование эффектов НПВП при трансдермальном применении.

Материал и методы. Выполнено хемореактомное профилирование шести НПВП (мелоксикам, диклофенак, ибупрофен, кетопрофен, нимесулид, декскетопрофен). Анализ фармакологических «возможностей» молекул в рамках хемореактомной методологии проводился посредством сравнения химической структуры исследуемой молекулы со структурами миллионов других молекул, для которых молекулярно-фармакологические свойства уже были изучены в экспериментальных и клинических исследованиях. «Обучение» алгоритмов искусственного интеллекта на основе «больших данных», представленных в базах данных PubChem/PHARMGKB, HMDB, STRING и др., осуществлялось с многоуровневым контролем качества обучения с использованием «скользящего контроля» в рамках комбинаторной теории разрешимости и теории классификации значений признаков.

Результаты и обсуждение. По сравнению с другими НПВП, мелоксикам накапливается преимущественно в мышцах, в коже и, в гораздо меньшей степени, в тканях сердца, лимфоцитах, гонадах и хряще. В модели отека, вызванного кротоновым маслом, мелоксикам показал наибольший дозозависимый противоотечный эффект. Анализ системных эффектов НПВП показал, что мелоксикам в наименьшей степени может затрагивать метаболизм витаминов А, D, РР, В₆, чем другие НПВП.

Заключение. Результаты хемореактомного анализа указывают на возможность эффективного и длительного применения мелоксикама в виде геля при минимуме побочных эффектов.

Ключевые слова: нестероидные противовоспалительные препараты; топическое применение; фармакоинформатика; системы искусственного интеллекта; гель; мелоксикам; диклофенак; ибупрофен; нимесулид; декскетопрофен; кетопрофен.

Контакты: Ольга Алексеевна Громова; unesco.gromova@gmail.com

Для ссылки: Торшин ИЮ, Громова ОА, Гришина ТР, Семенов ВА. Положительные и отрицательные эффекты применения трансдермальных форм нестероидных противовоспалительных препаратов. Хемореактомный анализ. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2020;12(5):123–129. DOI: 10.14412/2074-2711-2020-5-123-129

The positive and negative effects of using transdermal nonsteroidal anti-inflammatory drugs: chemoreactome analysis

Torshin I.Yu.^{1,2}, Gromova O.A.^{1,2}, Grishina T.R.³, Semenov V.A.⁴

¹Institute of Pharmacoinformatics, Federal Research Center «Informatics and Management», Russian Academy of Sciences, Moscow;

²Center for Big Data Storage and Analysis, National Center for Digital Economy, M.V. Lomonosov Moscow State University, Moscow;

³Ivanovo State Medical Academy, Ministry of Health of Russia, Ivanovo;

⁴Kemerovo State Medical University, Ministry of Health of Russia, Kemerovo

¹44, Vavilov St., Build. 2, Moscow 119333, Russia; ²1, Leninskie Gory, Moscow 119234, Russia;

³8, Sheremetevsky Prospect, Ivanovo 153012, Russia; ⁴22a, Voroshilov St., Kemerovo 650056, Russia

Transdermal nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) are actively used for mild and moderate pain syndrome, muscle contusions and sprains, sports injuries, and the widest range of musculoskeletal diseases. The transdermal administration of NSAIDs aims to create sufficiently high drug concentrations in the lesion focus, provided that the side effects associated with its systemic action are maximally reduced.

Objective: to comparatively simulate the effects of transdermal NSAIDs.

Material and methods. Chemoreactome profiling of six NSAIDs (meloxicam, diclofenac, ibuprofen, ketoprofen, nimesulide, and dexketoprofen) was performed. The pharmacological capabilities of molecules were analyzed within the framework of a chemoreactome methodology, by comparing the chemical structure of the studied molecule with those of millions of other molecules, the pharmacological properties of which had already been studied in experimental and clinical studies. Training the artificial intelligence algorithms based on the big data available in the databases PubChem/PHARMGKB, HMDB, STRING, and others was done with multi-level training quality control in the cross validation framework according to the combinatorial theory of solvability and the theory of feature value classification.

Results and discussion. Meloxicam versus other NSAIDs accumulates primarily in the muscles and skin and, to a much lesser extent, in heart tissues, lymphocytes, gonads, and cartilage. This drug showed the greatest dose-dependent decongestant effect in the model of edema induced by croton oil. Analysis of the systemic effects of NSAIDs indicated that meloxicam might affect the metabolism of vitamins A, D, PP, and B₆ to a lesser extent than other NSAIDs.

Conclusion. The chemoreactome analysis has demonstrated that meloxicam as a gel causing minimal side effects can be used effectively and long.

Keywords: nonsteroidal anti-inflammatory drugs; topical application; pharmacoinformatics, artificial intelligence systems; gel; meloxicam; diclofenac; ibuprofen; nimesulide; dexketoprofen; ketoprofen.

Contact: Olga Alekseevna Gromova; unesco.gromova@gmail.com

For reference: Torshin IYu, Gromova OA, Grishina TR, Semenov VA. Positive and negative effects of using transdermal nonsteroidal anti-inflammatory drugs: chemoreactome analysis. *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics.* 2020;12(5):123–129. DOI: 10.14412/2074-2711-2020-5-123-129

При болевом синдроме легкой и средней интенсивности, при ушибах, растяжениях мышц, спортивных травмах, а также при широчайшем круге заболеваний опорно-двигательного аппарата (ревматоидный артрит, псориазический артрит, суставной синдром при обострении подагры, ревматизм, остеоартрит, радикулит, воспалительное поражение связок, сухожилий), а также при терапии люмбаго, ишиаса, бурсита, при спортивных травмах, связанных с мышечными болями вследствие растяжения мышц и сухожилий, активно используются трансдермальные формы нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП). Трансдермальное применение НПВП преследует своей целью создание достаточно высоких концентраций препарата в очаге поражения при условии максимального снижения побочных эффектов, связанных с его системным действием [1].

Преимущество трансдермального применения НПВП состоит, прежде всего, в устранении значительного числа побочных эффектов, возникающих при приеме внутрь (язвенности, гепатотоксичности, кардиотоксичности, аллергических реакций и др.) [2]. Для установления особенностей действия тех или иных НПВП необходимо проведение сравнительных комплексных исследований трансдермального применения нескольких НПВП. Однако результаты таких исследований в современной научной литературе не представлены.

Имеющиеся исследования, как правило, ограничены анализом не более чем двух НПВП. В случае экспериментальных исследований изучаются эффекты НПВП только на одной модели воспаления/отека [3]. В случае клинических исследований зачастую собираются данные о весьма ограниченном числе показателей состояния пациентов. Кроме того, трансдермальные формы НПВП не только характеризуются разными действующими веществами, но и существенно различаются по содержанию вспомогательных компонентов.

Вспомогательные компоненты трансдермальных форм НПВП могут существенно влиять на показатели всасывания действующего вещества через кожу (вплоть до развития системных побочных эффектов), степень раздраже-

ния кожи и формирование местных аллергических реакций, зуд и т. д. [4]. Поэтому адекватное сравнительное исследование должно включать трансдермальные формы, стандартизированные не только по действующему веществу, но и по вспомогательным компонентам, что крайне затруднено.

На наш взгляд, одним из возможных решений для проведения сравнительного анализа трансдермальных форм НПВП является использование хемоинформационного подхода [5–7]. В настоящей работе представлены результаты применения этого комплексного подхода к молекулам различных НПВП (мелоксикам в составе Амелотекс® геля 1%, диклофенак гель 5%, ибупрофен гель 5%, кетопрофен гель 5%, нимесулид гель 1%, декскетопрофен гель 1,8%), применяемых путем нанесения на кожу.

Материал и методы. Хемоинформационный подход к анализу проблемы «структура молекулы – свойство молекулы» – новейшее направление приложения систем искусственного интеллекта в области постгеномной фармакологии. Анализ фармакологических «возможностей» молекул в рамках хемоинформационной методологии проводится посредством сравнения химической структуры исследуемой молекулы со структурами миллионов других молекул, молекулярно-фармакологические свойства которых уже были изучены в экспериментальных и клинических исследованиях. «Обучение» алгоритмов искусственного интеллекта проводится на основе «больших данных», представленных в базах данных PubChem/PHARMGKB [8], HMDB [9], STRING [10] и др., осуществляется с многоуровневым контролем качества обучения с использованием «скользящего контроля» в рамках комбинаторной теории разрешимости и теории классификации значений признаков [11–13].

Комбинаторная теория разрешимости, представляющая собой развитие алгебраического подхода к задачам распознавания, является современным инструментом для исследования признаковых описаний объектов. В случае задач искусственного интеллекта, связанных с анализом химической структуры и свойств молекул, объектами исследования являются *хемографы*. Хемограф (χ -граф) – особая разновидность графа (т. е. математического объекта,

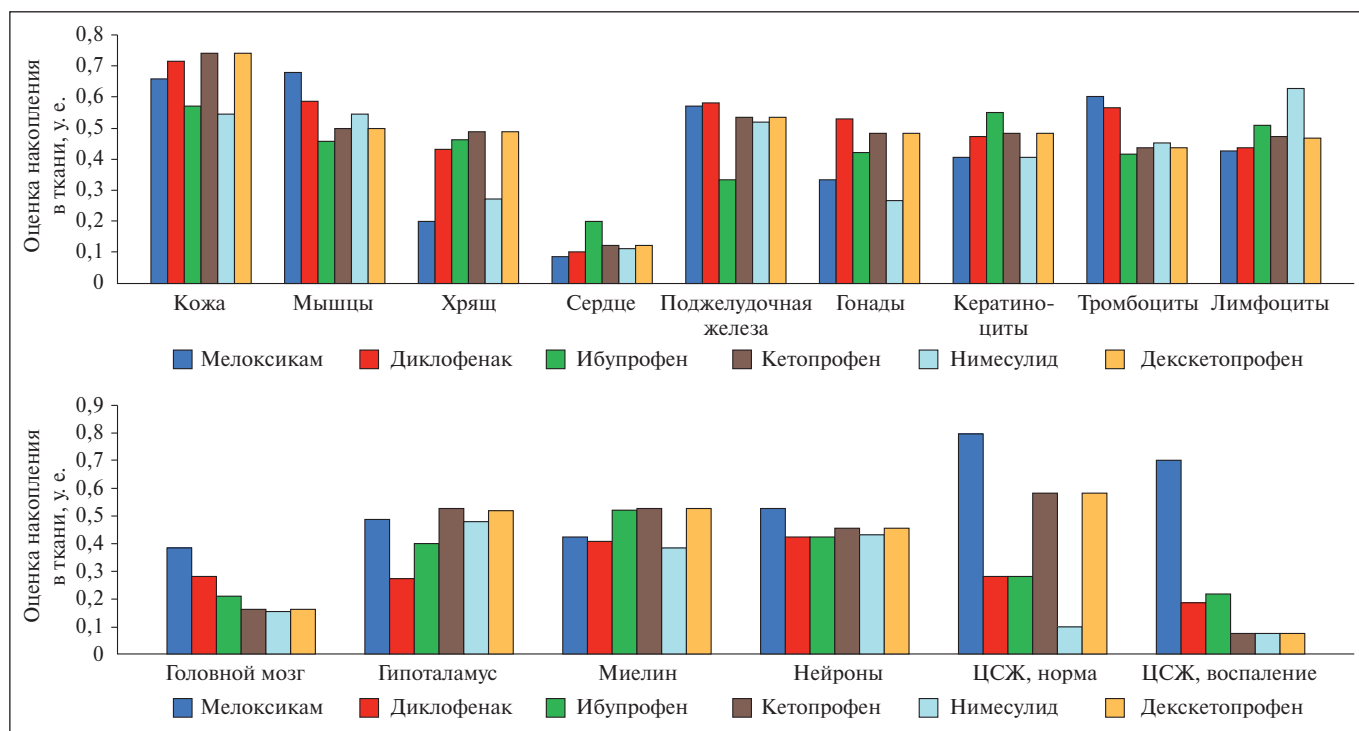


Рис. 1. Оценка накопления НПВП в разных клетках и тканях человека (по результатам хемореактомного анализа)¹

являющегося совокупностью множества вершин и множества ребер – связей между вершинами). Хемографом называется конечный связный неориентированный размеченный граф без петель, с кликовым числом, не превышающим 3. В рамках комбинаторной теории разрешимости для χ -графов вводится функция расстояния d_χ , которая отражает «химическое расстояние» между двумя произвольными молекулами [11].

На первом этапе, используя способ вычисления d_χ , устанавливают список молекул, наиболее близких к исследуемому веществу (например, мелоксикаму). На втором этапе для каждой молекулы из баз данных извлекают все имеющиеся данные экспериментального измерения различных фармакологических свойств этой молекулы, для которых это свойство было измерено. Затем строится эмпирическая функция распределения (э.ф.р.) значений оцениваемого свойства. Оценки значений различных свойств вычисляют как математическое ожидание и дисперсию соответствующих э.ф.р. [12].

Результаты. Хемореактомный анализ позволил получить профили свойств исследуемых НПВП, важных для оценки различий в фармакологическом действии гелей на основе мелоксикама, диклофенака, ибупрофена, кетопрофена, нимесулида и декскетопрофена. Были получены: 1) оценки накопления НПВП в различных клетках и тканях человека; 2) фармакоинформационные профили принадлежности НПВП к различным классам анатомо-терапевтико-химической классификации (АТХ); 3) дозозависимые характеристики противоотечного эффекта НПВП у крыс; 4) оценки системных эффектов НПВП.

Хемореактомные оценки вероятностей накопления НПВП в различных клетках и тканях человека (рис. 1) показывают, что в коже наиболее вероятно накапливаются декскетопрофен, кетопрофен, мелоксикам и диклофенак. Максимальной вероятностью накопления в мышцах отличался мелоксикам, что важно для более быстрого достижения противоболевого эффекта (например, при лечении фибромиалгии, туннельных синдромов и др.).

Из исследованных НПВП мелоксикам отличался наибольшими значениями вероятности накопления в нейронах, в головном мозге и в цереброспинальной жидкости (ЦСЖ; см. рис. 1). В то же время мелоксикам минимально накапливается в хряще и в тканях сердца, что соответствует минимальному влиянию на морфологию ткани соединительной ткани хряща и сердца.

Анализ полученных фармакоинформационных профилей принадлежности НПВП к различным классам АТХ (рис. 2) показал, что мелоксикам и диклофенак лидировали по оценке принадлежности к классам препаратов для местного применения при суставной и мышечной боли (группы АТХ M02A, M02AA).

Хемореактомный анализ позволил получить оценки селективности топического применения различных НПВП у крыс. Как видно из рис. 3, а, мелоксикам (и, в меньшей степени, нимесулид) отличался наибольшей селективностью трансдермального действия по сравнению с системным. Этому результату соответствуют более высокие значения оценок накопления мелоксикама в коже и в мышцах (см. рис. 1).

Хемореактомное моделирование позволило оценить различия в противоотечном действии исследованных НПВП. В модели отека у крыс, вызванного кротоновым маслом, все исследованные НПВП проявляли дозозависим-

¹Цветные рисунки к этой статье представлены на сайте журнала: npr.ima-press.net

мое противоотечное действие (рис. 3, б). При этом мелоксикам характеризовался наибольшим противоотечным эффектом при трансдермальном применении (30,5% при дозе 1 мкмоль).

Хемореактомная оценка фунгицидной активности и системной кортикостероидной активности НПВП (рис. 4) показала, что все исследованные препараты проявляли весьма слабые кортикостероидные эффекты при трансдермальном применении (порядка 3% от кортикостероидного контроля; см. рис. 4, б). В то же время дозозависимый анализ показал проявление у препаратов слабого фунгицидного действия (см. рис. 4, а).

Оценки взаимодействий НПВП с системой цитохромов P450 указали на широкий круг возможных взаимодействий мелоксикама и других НПВП с цитохромами (рис. 5, а).

Хемореактомный анализ показал: мелоксикам отличается от других исследованных НПВП тем, что минимально взаимодействует с ферментами метаболизма липидов, антиоксидантов и витаминов. Например, средняя вероятность взаимодействия мелоксикама и нимесулида с ферментами метаболизма антиоксидантов (глутатионпероксидазы, глутатион S-трансферазы и др.) составила всего $0,27 \pm 0,10$ у. е. и была гораздо выше для других НПВП ($0,50 \pm 0,16$ у. е.; рис. 5, б).

Хемореактомный анализ взаимодействий НПВП с метаболизмом нейротрансмиттеров показал, что мелоксикам и нимесулид в большей степени взаимодействуют с NMDA-рецепторами к глутамату, чем другие НПВП (рис. 5, в).

кским и нимесулид в большей степени взаимодействуют с NMDA-рецепторами к глутамату, чем другие НПВП (рис. 5, в).

Обсуждение. Хемореактомный анализ показал, что среди исследованных НПВП мелоксикам отличался наибольшими значениями вероятности накопления в нейронах, в головном мозге и в ЦСЖ (см. рис. 1). Тропность мелоксикама к нервной ткани может способствовать повышению противоболевого эффекта при нейровоспалении (англ. neuroinflammation). Особенно интересно отметить, что мелоксикам отличается гораздо более высоким накоплением в ЦСЖ при воспалении ($0,7$ у. е.), чем все остальные исследованные НПВП ($0,2-0,3$ у. е.). В то же время мелоксикам минимально накапливается в хряще и в тканях сердца, что соответствует минимальному влиянию на морфологию соединительной ткани хряща и сердца.

В целом, исследованные НПВП различались по накоплению в поджелудочной железе, гонадах, кератиноцитах, тромбоцитах и лимфоцитах (см. рис. 1), что может влиять на фармакологические эффекты, развивающиеся в этих тканях и клетках (влияние на гемостаз, иммунитет, секрецию инсулина и т. д.).

Фармакоинформационные профили позволяют предполагать, что при местном применении мелоксикама можно ожидать слабое фунгицидное действие (см. рис. 2). При заболеваниях, ассоциированных с хроническим воспа-

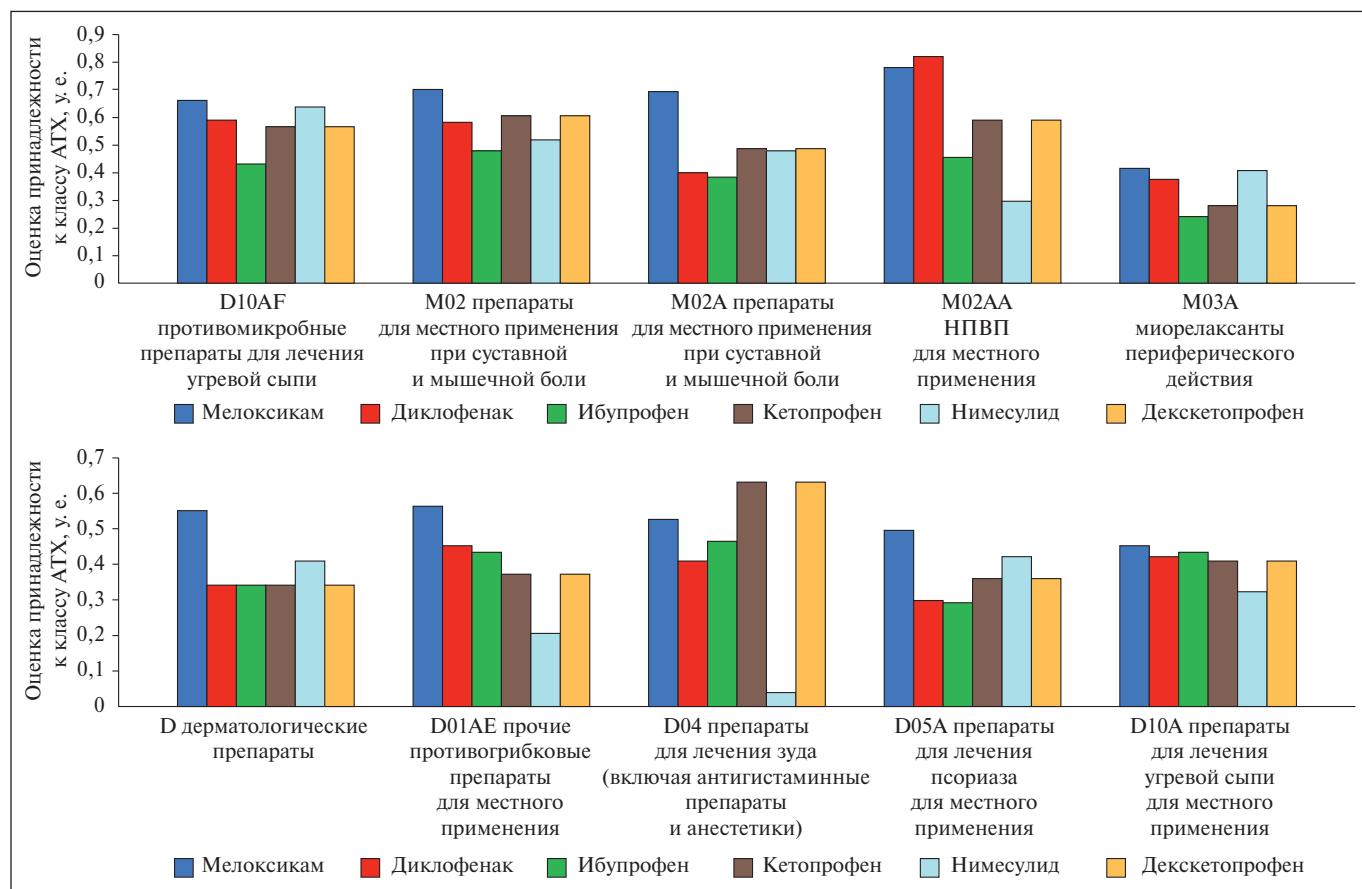


Рис. 2. Фармакоинформационные профили принадлежности НПВП к различным классам АТХ (группы препаратов для местного применения)

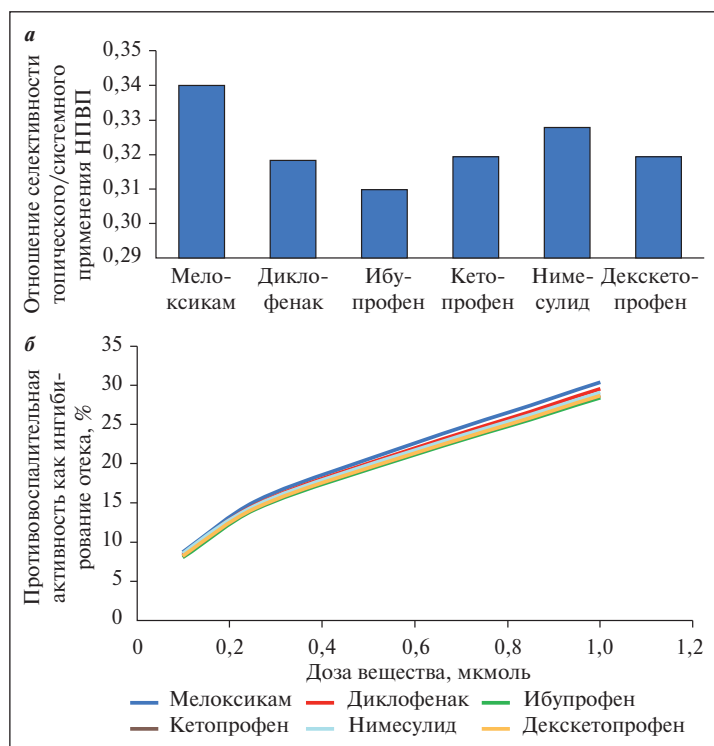


Рис. 3. Результаты хемореактивного анализа, оценивающие трансдермальные эффекты применения различных НПВП у крыс. а – оценка селективности топического применения по сравнению с системным; б – оценка противоотечного действия НПВП при трансдермальном применении в модели отека, вызванного кротонным маслом, у крыс

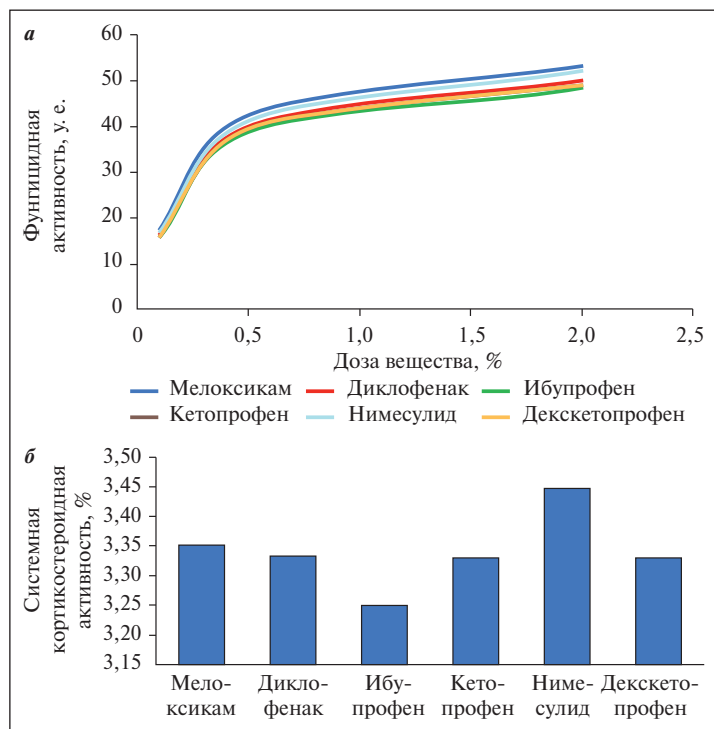


Рис. 4. Хемореактивные оценки функциональной (а) и системной кортикостероидной (б) активности НПВП

лением, состояние микробиома кожи сдвигается в сторону патогенной флоры (в частности, грибов *Candida albicans*). Заселение кожи патогенной грибковой флорой способствует ухудшению состояния кожи и затрудняет заживление ран [14]. Определенные фармацевтические препараты (в частности, глюкокортикоиды) способствуют усилению грибковой инвазии кожи и слизистых оболочек [14, 15].

Трансдермальное применение НПВП зачастую нацелено на снятие локального отека, вызванного воспалением. Хемореактивный анализ позволил получить оценку селективности топического применения различных НПВП у крыс. Мелоксикам отличался наибольшей селективностью трансдермального действия по сравнению с системным и наибольшим противоотечным эффектом при трансдермальном применении (30,5% при дозе 1 мкмоль).

При трансдермальном применении НПВП системные эффекты могут возникать из-за повышения всасывания НПВП через кожу вследствие повышения температуры, повреждений кожи, высоких доз, увеличения рекомендуемой частоты нанесения мази на кожу и т. д. Гели отличаются от мазей тем, что содержат этанол, увеличивающий всасывание НПВП через кожу. Поэтому в ходе хемореактивного анализа была проведена оценка системных эффектов изученных НПВП, в том числе степени взаимодействия каждого из НПВП с ферментной системой цитохромов P450, а также с ферментами метаболизма липидов, витаминов и нейротрансмиттеров.

Цитохромы системы P450 осуществляют окисление/гидроксилирование стероидов, жирных кислот, ксенобиотиков и необходимы для трансформаций многочисленных лекарственных средств в организме. Например, известно, что мелоксикам метаболизируется цитохромами CYP2C9 и CYP3A4 [16], причем генотипы *1/*13 цитохрома CYP2C9 влияют на фармакодинамику мелоксикама [17].

Оценки взаимодействий НПВП с системой цитохромов P450 указали на широкий круг возможных взаимодействий мелоксикама и других НПВП с цитохромами (см. рис. 5, а). Для минимизации этих взаимодействий следует придерживаться адекватного режима трансдермального применения НПВП. При этом мелоксикам отличается от других исследованных НПВП тем, что минимально взаимодействует с ферментами обмена витаминов.

Хемореактивный анализ взаимодействий НПВП с метаболизмом нейротрансмиттеров показал, что мелоксикам и нимесулид в большей степени взаимодействуют с NMDA-рецепторами к глутамату, чем другие НПВП (см. рис. 5, в). Действительно, мелоксикам ингибирует транскрипцию NMDA-рецепторов глутамата в условиях ишемии нейронов [18], что соответствует снижению эксайтотоксичности глутамата и нейропротекции. Мелоксикам может взаимодействовать с ГАМК-рецепторами (прежде всего, GABRB2, см. рис. 5, в). В эксперименте было показано, что мелоксикам усиливал анальгетический эффект агониста ГАМК-рецепторов габапентина у крыс с моделью невропатической боли [19].

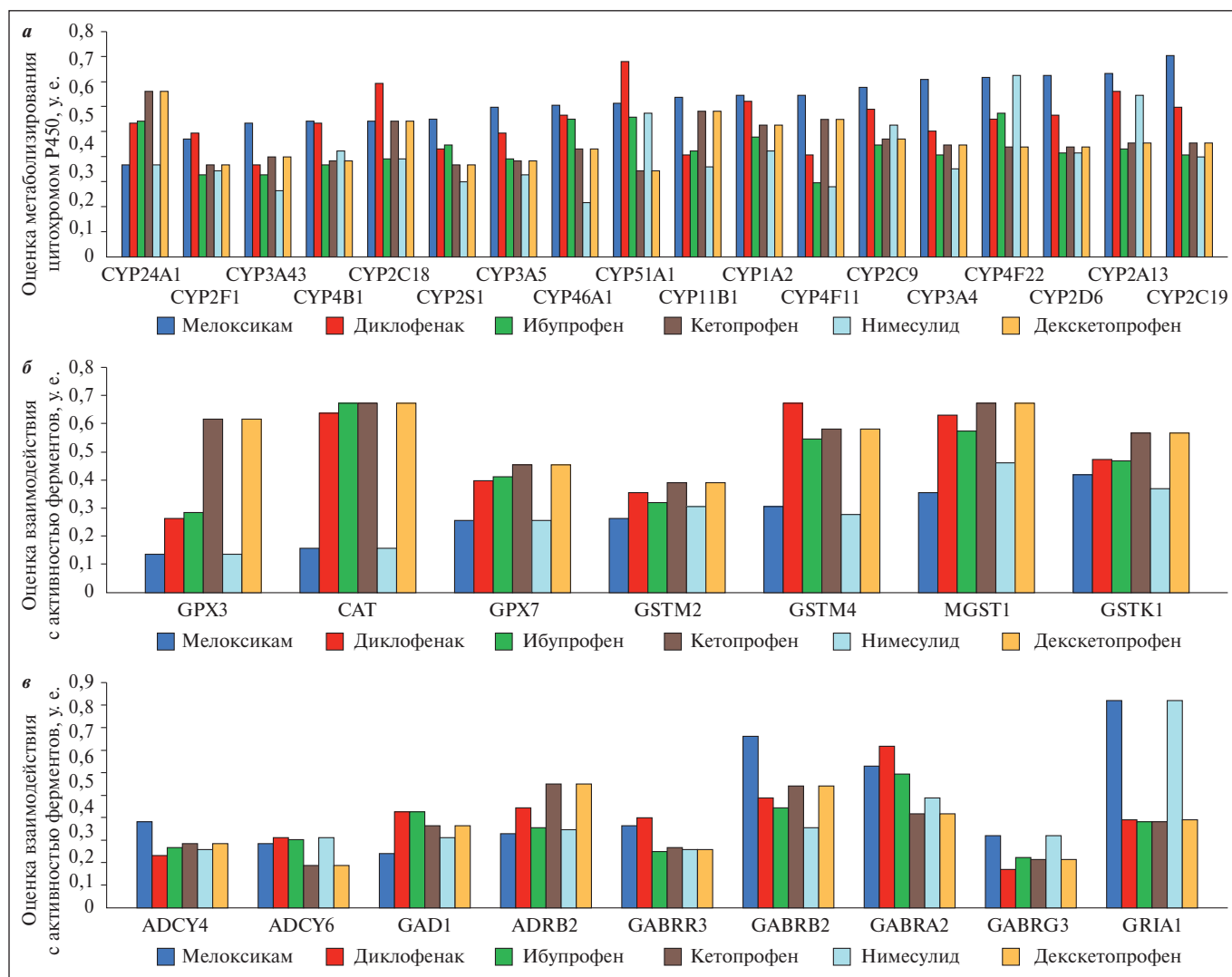


Рис. 5. Хемореактивные оценки системных эффектов НПВП. а – оценка взаимодействий НПВП с системой цитохромов P450; б – оценка взаимодействий НПВП с ферментами метаболизма антиоксидантов (GPX3 – глутатионпероксидаза 3; CAT – каталаза; GPX7 – глутатионпероксидаза 7; GSTM2 – глутатион S-трансфераза Ми 2; GSTM4 – глутатион-S-трансфераза Ми 4; MGST1 – микросомальная глутатион-S-трансфераза 1; GSTK1 – глутатион S-трансфераза каппа 1); в – оценка взаимодействий НПВП с белками гомеостаза нейротрансмиттеров (ADCY4 – аденилатциклаза 4; ADCY6 – аденилатциклаза 6; GAD1 – глутамат декарбоксилаза 1; ADRB2 – бета-2-адренергический рецептор; GABRR3 – ГАМК-рецептор rho-3; GABRB2 – ГАМК-рецептор бета-2; GABRA2 – ГАМК-рецептор альфа-2; GABRG3 – ГАМК-рецептор гамма-3; GRIA1 – глутаматный рецептор 1)

Заключение. Трансдермальное использование НПВП решает важную задачу снятия локального воспаления, что имеет большое значение для терапии болевого синдрома легкой и средней интенсивности. Исследованные нами трансдермальные формы гелей с НПВП (мелоксикам, диклофенак, ибупрофен, кетопрофен, нимесулид, декскетопрофен) характеризуются разными возможностями по накоплению в коже, в мышцах и в нервной ткани. Например, мелоксикам, в отличие от других НПВП, с большей вероятностью накапливается в коже, в мышцах, в нервной ткани и оказывает наибольший противоотечный эффект. В то же время мелоксикам, проникая в последующем в кровь, даже при длительном применении наружно в гораздо меньшей степени накапливается в тканях сердца, лимфоцитах, гона-

дах и хряще. Действительно, мелоксикам – один из немногих НПВП, который не стимулирует дегенеративных изменений ткани хряща, так как не подавляет синтез протеогликана хондроцитами [20]. Таким образом, среди исследованных НПВП в виде гелей мелоксикам (Амелотекс® гель) отличается хорошим профилем эффективности и безопасности, что обуславливает возможность длительно использовать этот препарат в условиях локального применения на кожу, в том числе в пожилом и старческом возрасте. Безопасность долговременного применения препарата на основе мелоксикама особенно актуальна для терапии хронических опорно-двигательных заболеваний, сопровождающихся воспалением и симптоматикой боли, в течение многих месяцев и лет.

1. Kumar L, Verma S, Singh M, et al. Advanced Drug Delivery Systems for Transdermal Delivery of Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drugs: A Review. *Curr Drug Deliv*. 2018;15(8):1087-99. doi: 10.2174/1567201815666180605114131
2. Zeng C, Wei J, Persson MSM, et al. Relative efficacy and safety of topical non-steroidal anti-inflammatory drugs for osteoarthritis: a systematic review and network meta-analysis of randomised controlled trials and observational studies. *Br J Sports Med*. 2018 May;52(10):642-50. doi: 10.1136/bjsports-2017-098043. Epub 2018 Feb 7.
3. Honvo G, Leclercq V, Geerinckx A, et al. Safety of Topical Non-steroidal Anti-Inflammatory Drugs in Osteoarthritis: Outcomes of a Systematic Review and Meta-Analysis. *Drugs Aging*. 2019 Apr;36(Suppl 1):45-64. doi: 10.1007/s40266-019-00661-0
4. Grahame R. Transdermal non-steroidal anti-inflammatory agents. *Br J Clin Pract*. 1995 Jan-Feb;49(1):33-5.
5. Торшин ИЮ, Громова ОА, Сардарян ИС, Федотова ЛЭ. Сравнительный хемореактивный анализ мексидола. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2017;117(1-2):75-83. [Torshin IYu, Gromova OA, Sardaryan IS, Fedotova LE. Comparative chemoreactive analysis of Mexidol. *Zhurnal nevrologii i psikiatrii im. S.S. Korsakova*. 2017;117(1-2):75-83 (In Russ.)].
6. Торшин ИЮ, Громова ОА, Стаховская ЛВ и др. Дифференциальный хемореактивный анализ синергидных комбинаций толперизона и нестероидных противовоспалительных препаратов. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2019;11(2):78-85. doi: 10.14412/2074-2711-2019-2-78-85 [Torshin IYu, Gromova OA, Stakhovskaya LV, et al. Differential chemoreactive analysis of synergistic combinations of tolperisone and nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psichosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2019;11(2):78-85. doi: 10.14412/2074-2711-2019-2-78-85 (In Russ.)].
7. Громова ОА, Торшин ИЮ, Лила АМ и др. Хемореактивный анализ антитромботических эффектов глюкозамина сульфата и нестероидных противовоспалительных препаратов. Современная ревматология. 2019;13(1):129-34. doi: 10.14412/1996-7012-2019-1-129-134 [Gromova OA, Torshin IYu, Lila AM, et al. Chemoreactive analysis of antithrombotic effects of glucosamine sulfate and nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Sovremennaya Revmatologiya = Modern Rheumatology Journal*. 2019;13(1):129-34. doi: 10.14412/1996-7012-2019-1-129-134 (In Russ.)].
8. Bolton E, Wang Y, Thiessen PA, Bryant SH. PubChem: Integrated Platform of Small Molecules and Biological Activities. Chapter 12 IN Annual Reports in Computational Chemistry, Volume 4, American Chemical Society, Washington, DC, 2008 Apr. (pubchem.ncbi.nlm.nih.gov).
9. Wishart DS, Tzur D, Knox C, et al. HMDB: the Human Metabolome Database. *Nucleic Acids Res*. 2007 Jan;35(Database issue):D521-6. doi: 10.1093/nar/gkl923
10. Mering C, Jensen L, Snel B, et al. STRING: known and predicted protein-protein associations, integrated and transferred across organisms. *Nucl Acids Res*. 2005;33(Database issue):D433-7. doi: 10.1093/nar/gki005
11. Torshin IYu. The study of the solvability of the genome annotation problem on sets of elementary motifs. *Pattern Recognition and Image Analysis: Advances in Mathematical Theory and Applications*. 2010;20(3):386-95.
12. Torshin IYu, Rudakov KV. 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 Recognition and Image Analysis: Advances in Mathematical Theory and Applications*. 2014;24(1):11-23.
13. Torshin IYu, Rudakov KV. 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 Recognition and Image Analysis: Advances in Mathematical Theory and Applications*. 2014;24(2):196-208.
14. Arikan AA, Omay O, Kanko M, et al. Treatment of Candida sternal infection following cardiac surgery – a review of literature. *Infect Dis (Lond)*. 2019 Jan;51(1):1-11. doi: 10.1080/23744235.2018.1518583. Epub 2018 Sep 28.
15. Ashuja RB, Nandini DB, Vidyasagar B, et al. Oral carriage of cariogenic bacteria and Candida albicans in asthmatic adults before and after anti-asthma medication: A longitudinal study. *J Oral Maxillofac Pathol*. 2018;22(1):144. doi: 10.4103/jomfp.JOMFP_235_15
16. Chesne C, Guyomard C, Guillouzo A, et al. Metabolism of Meloxicam in human liver involves cytochromes P450C9 and 3A4. *Xenobiotica*. 1998 Jan;28(1):1-13. doi: 10.1080/004982598239704
17. Aoyama T, Ishida Y, Kaneko M, et al. Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Meloxicam in East Asian Populations: The Role of Ethnicity on Drug Response. *CPT Pharmacometrics Syst Pharmacol*. 2017 Dec;6(12):823-32. doi: 10.1002/psp4.12259. Epub 2017 Nov 23.
18. Montori S, Dos-Anjos S, Martinez-Villayandre B, et al. Age and meloxicam attenuate the ischemia/reperfusion-induced down-regulation in the NMDA receptor genes. *Neurochem Int*. 2010 Jul;56(8):878-85. doi: 10.1016/j.neuint.2010.03.013. Epub 2010 Mar 27.
19. Espinosa-Juarez JV, Jaramillo-Morales OA, Corona-Ramos JN, et al. Antinociceptive Interactions Between Meloxicam and Gabapentin in Neuropathic Pain Depend on the Ratio used in Combination in Rats. *Drug Dev Res*. 2016 May;77(3):134-42. doi: 10.1002/ddr.21300. Epub 2016 Apr 4.
20. Справочник Видаль. Амелотекс, «инструкция по применению. Доступно по ссылке: www.vidal.ru/drugs/amelotex__44048; Амелотекс гель, инструкция по применению. Доступно по ссылке: https://www.vidal.ru/drugs/amelotex__42722 [Vidal Handbook, 2020. Amelotex, instructions for use. Available from: www.vidal.ru/drugs/amelotex__44048; Amelotex gel, instructions for use. Available from: https://www.vidal.ru/drugs/amelotex__42722].

Поступила/отрецензирована/принята к печати
Received/Reviewed/Accepted
30.06.2020/8.08.2020/19.09.2020

Заявление о конфликте интересов

Статья спонсируется компанией «Фарм Фирма «Сотекс».

Спонсор участвовал в разработке проекта исследования и поддержке исследовательской программы, а также принятии решения о представлении статьи для публикации. Конфликт интересов не повлиял на результаты исследования. Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать. Все авторы принимали участие в разработке концепции статьи и написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами.

Conflict of Interest Statement

This article has been supported by Sotex PharmFirma. The sponsor has participated in the development of the investigation project and supported the investigation program, as well as in the decision to submit the article for publication. The conflict of interest has not affected the results of the investigation. The authors are solely responsible for submitting the final version of the manuscript for publication. All the authors have participated in developing the concept of the article and in writing the manuscript. The final version of the manuscript has been approved by all the authors.

Торшин И.Ю. <https://orcid.org/0000-0002-2659-7998>
Громова О.А. <https://orcid.org/0000-0002-7663-710X>

Гришина Т.Р. <https://orcid.org/0000-0002-1665-1188>
Семенов В.А. <https://orcid.org/0000-0001-8968-7459>