

УДК 612.273+615

С.А. Шахмарданова,

канд. биол. наук, доцент кафедры фармакологии
ФГБОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова
Минздрава России

П.А. Галенко-Ярошевский,

д-р мед. наук, профессор, член-корреспондент РАН,
заведующий кафедрой фармакологии
ГБОУ ВПО «Кубанский государственный
медицинский университет» Минздрава России

S.A. Shakhmardanova,

Candidate of Biological Sciences, Associate Professor
at the Department of Pharmacology, I.M. Sechenov
First Moscow State Medical University

P.A. Galenko-Yaroshevsky,

Doctor of Medical Sciences, Head of Department
of Pharmacology, Kuban State Medical University

МЕТАЛЛОКОМПЛЕКСНЫЕ СОЕДИНЕНИЯ ЦИНКА С N-АЛКЕНИЛИМИДАЗОЛАМИ: БИОЛОГИЧЕСКАЯ АКТИВНОСТЬ И ПРИМЕНЕНИЕ В МЕДИЦИНЕ (ОБЗОР)

ZINC COMPLEX COMPOUND WITH N-ALKENYLMIDAZOLES: BIOLOGICAL ACTIVITY AND APPLICATION IN MEDICINE (REVIEW)

КОНТАКТНАЯ ИНФОРМАЦИЯ:

Шахмарданова Светлана Анатольевна, канд. биол. наук,
доцент кафедры фармакологии ФГБОУ ВО Первый
МГМУ имени И.М. Сеченова Минздрава России
Адрес: 121019, г. Москва, Никитский бульвар, д. 13,
стр. 1
Тел.: +7 (929) 532-02-50
e-mail: lebedeva502@yandex.ru
Статья поступила в редакцию: 20.08.2016
Статья принята к печати: 01.09.2016

CONTACT INFORMATION:

Swetlana Shakhmardanova, Candidate of Biological Sciences,
Associate Professor at the Department of Pharmacology,
I.M. Sechenov First Moscow State Medical University
Address: 13/1, Nikitsky Boulevard, Moscow, Russia, 121019
Tel.: +7 (929) 532-02-50
e-mail: lebedeva502@yandex.ru
The article received: August 20, 2016
The article approved for publication: September 1, 2016

Аннотация. Создание лекарственных средств на основе металлокомплексов цинка, содержащих в качестве лигандных систем имидазолы, представляет перспективное направление в фармацевтической области. Высокая активность и широкий спектр фармакологических эффектов таких соединений определяются биологической ролью и значением цинка как эссенциального микроэлемента, а биодоступность металла — имидазольными циклами в структуре комплекса. В обзоре рассматриваются молекулярные механизмы гомеостаза цинка, а также процессы, протекающие с его участием. Приводится анализ литературных данных, собственных исследований и наблюдений о возможных путях применения в медицине металлокомплексов цинка с N-алкенилимидазолами на примере препарата ацизол.

Abstract. Development of pharmaceuticals on the basis of zinc complexes containing imidazoles as ligand systems appears promising. High activity and a wide range of pharmacological effects of such compounds result from zinc biological role as an essential trace element, and zinc bioavailability with imidazole cycles in the complex structure. The article reviews the molecular mechanisms of zinc homeostasis. The article analyzes the literary data and the data of our studies and discusses the application of zinc complexes with N-alkenylimidazole in medicine on the example of Acyzol.

Ключевые слова. Цинк, металлокомплексные соединения, N-алкенилимидазолы, ацизол.

Keywords. Zinc, metal complex compounds, N-alkenylimidazoles, acyzol.

В настоящее время металлокомплексные соединения вызывают определенный интерес у исследователей-фармакологов вследствие их высокой биологической активности. При создании органи-

ческих комплексов с биометаллом (цинк, железо, кобальт, медь, селен и др.) органический лиганд позволяет элементу наиболее эффективно включаться в механизмы метаболизма, что приводит

к усилению биологической активности вещества. Такие комплексные соединения переходных био-металлов могут воспроизводить химическое поведение металлоферментов в клетке путем участия в процессах транспорта электронов и редокс-реакций, характерных для данного фермента. Учитывая биологическую активность эссенциальных элементов, надежная и быстрая их доставка транспортными белками с облегченным высвобождением является гарантией высокого эффекта.

Уникальная роль цинка как эссенциального микроэлемента и важное значение имидазолов в живой системе определяют перспективность создания лекарственных средств на основе металло-комплексов цинка, содержащих в качестве лигандов имидазольные циклы [1]. Имидазолы широко распространены в животном и растительном мире и имеют важное биологическое значение в составе некоторых аминокислот, алкалоидов, витаминов, ферментов и других физиологически активных веществ (гистамин, гистидин, карнозин, пуриновые основания, витамин B₁₂ и др.). Многие производные имидазола используются в качестве лекарственных средств (дибазол, метапрот, пилокарпин, нафтизин, галазолин, клофелин и др.). Учитывая, что имидазольная группа гистидина — это ближайшая к гему функциональная группа глобина, можно полагать, что имеющиеся в структуре металлокомплексов имидазольные лиганды обеспечивают высокую биодоступность металла, а фармакологические эффекты определяются биологической ролью и значением цинка как эссенциального микроэлемента. Следствием такого тандемного взаимодействия является высокая активность и широкий спектр фармакологического действия.

Известно около 3000 белков, взаимодействующих с цинком [2, 3], большая часть которых — транскрипционные факторы типа «цинковый палец», необходимые для активации многих тысяч генов [4]. Цинк — единственный металл, представленный во всех классах ферментов. В составе более 300 ферментных систем. Он является незаменимым участником многих биохимических процессов [5, 6]. Цинк играет существенную роль в регуляции активности ДНК- и РНК-полимераз, фермента ключевой реакции биосинтеза гема, цитохромов дыхательной цепи и P₄₅₀, каталазы, миело- и тиреопероксидазы, цитохромоксидазы, карбоангидразы, карбоксипептидазы и др. Цинк — необходимый компонент антиоксидантной системы (АОС). В структуре супероксиддисмутазы он выполняет функции мощного антиоксиданта, предотвращая процесс перекисного окисления липидов (ПОЛ) и защищая мембраны клеток от повреждения. Кроме того, цинк является первичным индуктором синтеза защитных белков клетки металлотioneинов [7, 8, 9]. Способность цинка выполнять функции анти-

оксиданта и стабилизатора мембран предотвращает свободное радикально-индуцированное повреждение при воспалительных процессах [10].

Цинк необходим для стабилизации структуры ДНК, РНК и рибосом. Входя в состав аминоацил-тРНК-синтетазы и фактора элонгации белковой цепи, он играет важную роль в процессе трансляции и незаменим, таким образом, на многих ключевых этапах экспрессии гена. Поэтому алиментарная или наследственная недостаточность цинка нарушает нормальное протекание всех этапов клеточного цикла и функционирования генетического аппарата, что на организменном уровне приводит к задержке роста, физического и психического развития.

Цинк влияет на продукцию и активность гормонов тимуса, щитовидной и поджелудочной желез. Так, показано, что цинк оказывает регулирующее действие при сахарном диабете 2-го типа, играет важную роль в процессах связывания инсулина с гепатоцитами, синтезе липопротеинов [11, 12]. Дефицит цинка способствует нарушению толерантности к глюкозе и отмечается у больных сахарным диабетом 1-го и 2-го типа вследствие сниженного всасывания в кишечнике и чрезмерной экскреции почками. Связь между дефицитом цинка и окислительным стрессом у больных сахарным диабетом позволяет предположить эффективность комбинированной терапии антиоксидантами с цинком при данной патологии [13, 14]. При недостатке цинка активируется гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковая система и увеличивается синтез глюкокортикоидов.

Цинк важен для функционирования тимуса, формирования Т-клеточного иммунитета, выработки тимулина, продукции цитокинов, влияет на активацию фактора NF-κB, генную экспрессию IL-2 и его рецепторов, способствуя развитию резистентности организма к инфекциям [7, 15, 16]. Стимулируя синтез антител, цинк проявляет умеренные антибактериальные и противовоспалительные свойства, что позволяет применять его как для профилактики, так и для лечения воспалительных дерматозов [17]. Цинк входит в состав ретинолсвязывающего белка и необходим для метаболизма витамина А.

Цинк проявляет противовирусное действие, повышает устойчивость к бактериям, грибам и простейшим, что понижает риск заболеваемости пневмонией, малярией, туберкулезом, корью и другими инфекционными заболеваниями [18].

Антиульцерогенное действие цинка необходимо при рубцевании ран, заживлении ожогов, язв кожи и слизистых оболочек [19].

В составе цинксодержащего белка густина цинк отвечает за вкусовое ощущение и обоняние [20].

Цинк участвует в синтезе коллагена и образовании костной ткани, в процессах кальцификации, деления и дифференцировки клеток, играет важнейшую роль в регенерации кожи, роста волос и

ногтей, секреции сальных желез, способствует всасыванию витамина Е и поддержанию нормальной концентрации его в крови, участвует в функционировании клеток Лейдига и сперматогенезе, поддерживает нормальный уровень тестостерона, что является необходимым условием полового созревания мальчиков [17, 21, 22, 23, 24, 25, 26]. Снижение уровня цинка отмечается при воспалительных процессах в предстательной железе, а также при гиперплазии и злокачественном перерождении ее тканей [27, 28].

Цинк выполняет протективную роль при действии тяжелых металлов в токсичных концентрациях [10, 29, 30]. В структуре алкогольдегидрогеназы он выполняет каталитическую и структурную функции, поэтому дефицит цинка может повышать предрасположенность к алкоголизму, особенно у детей и подростков.

Вследствие важной роли цинка в организме недостаток этого элемента сопровождается развитием метаболических нарушений с многочисленными тяжелыми патологиями (ишемическая болезнь сердца, атеросклероз, гепатиты, заболевания легких, кожи, желудочно-кишечные расстройства, деструктивные изменения тканей пародонта и др.).

В настоящее время в Иркутском институте химии имени А.Е. Фаворского в лаборатории академика Б.А. Трофимова разработано получение комплексов N-винил-, N-алленил-, N-аллил-, N-изопропенилимидазолов с солями цинка общей формулы, представленной на рисунке 1.

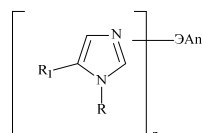


Рис. 1. Общая структурная формула металлокомплексов цинка производных N-алкенилимидазолов (R – винил, алленил, аллил, изопропенил; R₁ – водород, метил; Э – Zn(II); An – ацетат, аскорбат, хлорид; n – 1, 2)

На основе бис(N-винилимидазол)цинкдиацетата разработан препарат ацизол, обладающий высокой биодоступностью, низкой токсичностью и хорошей переносимостью. Структурная формула ацизола изображена на рисунке 2.

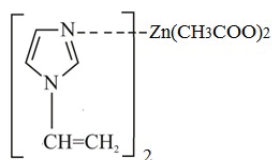


Рис. 2. Структурная формула ацизола

На российском фармацевтическом рынке ацизол позиционируется как мощный антидот при острых отравлениях смертельными дозами монооксида

углерода (угарный газ, СО) и другими продуктами горения, ускоряющий их элиминацию из организма и снижающий выраженность интоксикации, что способствует успеху последующих медицинских мероприятий (оксигенобаротерапия, симптоматическая медикаментозная терапия и др.) [31]. Препарат рекомендован при проведении подводных, авиационно-космических, шахтных работ, для использования в зонах пожаров и при недомоганиях, вызванных автомобильными выхлопами и смогом. Для ликвидаторов последствий аварий, сопровождающихся пожарами, ацизол является эффективным защитным средством, обеспечивающим необходимый уровень резистентности организма к токсическому действию угарного газа в широком диапазоне концентраций и времени действия яда [32, 33].

Результаты клинических исследований показали высокую эффективность антидотных свойств ацизола. Это подтверждается снижением в крови больных исходной концентрации угарного газа в 2 раза и повышением его полураспада в 5,3 раза через час после введения препарата по сравнению с традиционной терапией [34]. При угрозе отравления угарным газом и другими продуктами термоокислительной деструкции ацизол применяют в качестве профилактического, а при отравлениях различной степени тяжести этими веществами – как лечебное средство.

В эксперименте и в ходе клинических исследований была изучена эффективность ацизола для профилактики и лечения токсикогипоксических энцефалопатий (ТГЭ), отягощающих течение острых отравлений угарным газом и другими продуктами горения. Включение в комплекс лечебных мероприятий больных с отравлениями угарным газом ацизола способствует снижению неврологических осложнений и более благоприятному течению ТГЭ за счет ускорения элиминации СО, коррекции неспецифических изменений клеточного состава крови, стабилизации системы ПОЛ/АОС и устранения компенсаторных реакций со стороны системы кровообращения [35, 36, 37].

Механизм антидотного действия ацизола объясняется его влиянием на кооперативное взаимодействие субъединиц гемоглобина, в результате чего уменьшается относительное сродство гемоглобина к оксиду углерода, улучшаются кислородсвязывающие (снижение константы Хилла) и газотранспортные функции крови [33, 35]. Ацизол модифицирует неэлектролитным путем взаимодействие протомембранных комплексов в молекуле гемоглобина, что облегчает присоединение кислорода и ускоряет распад карбоксигемоглобина [35]. Сдвиг кривой диссоциации оксигемоглобина влево ухудшает снабжение кислородом тканей с высоким порогом его усвоения, одновременно повышая оксигенацию жизнен-

но важных и наиболее чувствительных к гипоксии органов: головного мозга, миокарда, печени [34, 35].

Кроме оптимизации режима кислородного обеспечения, ацизол выступает в качестве универсального регулятора энергообмена, балансируя окислительно-восстановительные процессы в клетках. Он обладает мембранопротекторным свойством, препятствует образованию высокореакционных форм кислорода элементами тяжелых металлов, поступающими в организм в составе выхлопных газов или загрязненного воздуха [34, 38].

Экспериментальные и клинические исследования свидетельствуют о широком спектре терапевтического действия ацизола. Он является высокоэффективным цинксодержащим препаратом, обеспечивающим противовоспалительный, репаративный, детоксицирующий, иммуномодулирующий, бактериостатический эффекты. Кроме этого, в настоящее время установлены гепатопротекторная, адаптогенная, антиоксидантная, кардиопротекторная и другие активности ацизола [39]. Препарат позволяет сохранить физиологические показатели и деятельность сердечно-сосудистой, дыхательной и мочевыделительной систем человека [29].

В условиях острой гипоксии разного генеза (гипобарическая, гемическая, гипоксия с гиперкапнией) на лабораторных животных показано защитное действие ацизола в широком диапазоне доз [40, 41].

Наличие цинка в структуре ацизола свидетельствует о перспективности препарата в лечении и профилактике цинкдефицитных состояний: болезнь Прасада, иммунодефициты, алоpecia, аллергия, дерматозы, дисфункция предстательной железы, псориаз, стоматиты, пародонтиты, задержка умственного и физического развития у детей и др.

В экспериментальных доклинических исследованиях выявлено преимущество ацизола перед такими гепатопротекторами, как карсил, легалон и эссенциале форте при лечении токсических гепатитов. Показано профилактическое и лечебное действие препарата при отравлениях дихлорэтаном, фенацетином, четыреххлористым углеродом [34, 42].

Применение лекарственных форм ацизола в качестве патогенетического средства при пневмониях существенно снижало показатели летальности [34, 43].

При изучении кардиопротекторной эффективности ацизола показан выраженный лечебный эффект при экспериментальном катехоламиновом миокардите. Отмечалось повышение сократительной активности миокарда и снижение перегрузки правых отделов сердца, что приводит к регрессии воспалительных изменений в кардиомиоцитах, уменьшает выраженность цитолиза и усиливает интенсивность тканевого дыхания [39]. В условиях развития экспериментального миокарда, вызван-

ного перевязкой левой коронарной артерии у белых крыс, ацизол проявлял противоишемическое действие, повышая сократительную активность и ускоряя атриовентрикулярную и внутрижелудочковую проводимость сердца [44]. Положительный профилактический эффект препарата отмечен у крыс на модели кардиопатического амилоидоза [45].

В исследованиях Т.В. Абрамовой, Э.А. Баткаева (2006) больных псориазом показана эффективность ацизола на фоне традиционной терапии заболевания, включавшей гипосенсибилизирующие препараты, витамины, гепатопротекторы, седативные средства, ультрафиолетовое облучение, наружное мазевое лечение [46].

Курсовое применение ацизола в течение двух месяцев военнослужащими с низким уровнем физического развития, дефицитом массы тела, высокой заболеваемостью улучшало функциональное состояние и повышало адаптационные возможности организма. В частности, увеличивались жизненная емкость легких, окружность грудной клетки на вдохе и выдохе, индекс Эрисмана и другие функциональные и физические показатели организма [47]. Кроме этого, восстанавливался нормальный уровень эссенциальных химических элементов на фоне снижения условно эссенциальных и токсичных элементов, что подтверждает уникальную способность цинка оказывать универсальное саногенетическое действие, проявляющееся в восстановлении элементного гомеостаза при дефиците цинка и дисбалансе элементного статуса [19, 39, 48].

Экспериментальные и клинические исследования при лечении заболеваний пародонта (гингивиты, пародонтиты, пародонтоз) различной степени тяжести показали, что применение ацизола сопровождалось быстрым выздоровлением и стойкой ремиссией как в эксперименте, так и в клинике [49]. Показана высокая эффективность зубной пасты и ополаскивателя для полости рта на основе ацизола в комплексной терапии воспалительных заболеваний пародонта [19, 50].

У больных сахарным диабетом 2-го типа на фоне приема ацизола отмечалось снижение уровня глюкозы в крови через месяц после начала лечения [50].

В эксперименте на крысах показана коррекция токсического действия свинца при профилактическом введении ацизола, что проявлялось уменьшением процессов ПОЛ, повышением активности ферментов антиокислительной защиты (СОД, каталаза) и снижением малонового диальдегида в мембранах эритроцитов [29].

Благодаря антигипоксическому и антиоксидантному действию ацизол может применяться при заболеваниях, сопровождающихся ишемией и гипоксией внутренних органов, а также в реаниматологии, неотложной терапии, акушерстве, хирургии с целью коррекции метаболического ацидоза

и защиты клеточных мембран от воздействия продуктов ПОЛ.

Ацизол может быть использован в восстановительной и спортивной медицине для повышения уровня функциональных резервов, работоспособности и выносливости спортсменов за счет восполнения цинка в ферментативных системах, оптимизации тканевого дыхания, улучшения кислород-связывающих свойств крови [47].

Помимо ацизола, антидотными свойствами при остром отравлении угарным газом обладают комплексы N-винилимидазола с хлоридом цинка — (бис(N-винилимидазол)цинкдихлорид, аскорбатом цинка — (бис(N-винилимидазол)цинкаскорбат и, в меньшей степени, комплекс N-винилимидазола с сульфатом цинка [1]. Антигипоксическая активность на моделях острой гипоксии разного генеза показана для комплексов ацетата цинка с N-изопропенил-, N-алленил- и N-аллилимидазолами [38, 39, 40, 41].

Таким образом, применение ацизола наглядно демонстрирует эффективность патогенетической терапии при широком круге нозологий. Дальнейшее изучение фармакологических свойств новых металлокомплексов цинка с N-алкенилимидазолами перспективно для фармакологической коррекции гипоксии, а также патологических состояний, вызванных дефицитом цинка.

Список литературы

1. Parshina L.N., Trofimov B.A. Metal complexes with N-alkenylimidazoles: synthesis, structures, and biological activity. *Russian Chemical Bulletin*. 2011; 60(4): 601–614.
2. Maret W. Molecular aspects of human cellular zinc homeostasis: redox control of zinc potentials and zinc signals. *Biomaterials*. 2009; 22(1): 149–157.
3. Prasad A.S. Discovery of human zinc deficiency: 50 years later. *Trace elements in medicine*. 2012; 26(2–3): 66–69.
4. Klug A. The discovery of zinc fingers and their development for practical applications in gene regulation and genome manipulation. *Q. Rev. Biophys.* 2010; 43(1): 1–21.
5. Brocard A., Dreno B. Innate immunity: a crucial target for zinc in the treatment of inflammatory dermatosis. *J. Eur. Acad. Dermatol. Venerol.* 2011; 25: 1146–1152.
6. Kelleher S.L., McCormick N.H., Velasquez V., Lopez V. Zinc in specialized secretory tissues: roles in the pancreas, prostate and mammary gland. *Adv. Nutr.* 2011; 2(2): 101–111.
7. Thirumoorthy N., Manisenthil Kumar K.T., Shyam Sundar A., Panayappan L., Chatterjee M. Metallothionein: an overview. *World J. Gastroenterol.* 2007; 13(7): 993–996.
8. Прасад А.С. Цинк для человека: терапевтическое действие и токсичность. *Вопр. биол., мед. и фармацевт. химии*. 2011; 6: 9–13.
[Prasad A.S. Zinc: therapeutic effect and toxicity. *Problems of biol., med. and pharmaceutical chemistry*. 2011; 6: 9–13 (in Russian).]
9. Кутяков В.А., Салмина А.Б. Металлотионеины как сенсоры и регуляторы обмена металлов в клетках. *Бюллетень сибирской медицины*. 2014; 13(3): 91–99.
[Kutyakov V.A., Salmina A.B. Metallothionein as the sensors and controls the exchange of metals in cells. *Bulletin of Siberian medicine*. 2014; 13(3): 91–99 (in Russian).]
10. Prasad A.S. Zinc in humans: health disorders and therapeutic effects. *Trace elements in medicine*. 2014; 15(1): 3–12.
11. Martin G.J., Rand J.S. Control of diabetes mellitus in cats with porcine insulin zinc suspension. *Vet. Rec.* 2007; 161: 88–93.
12. Russell S.T., Tisdale M.J. Antidiabetic Properties of Zinc-c2-Glycoprotein in ob/ob Mice. *Endocrinology*. 2010; 151(3): 948–957.
13. Maret W. Cellular zinc and redox states converge in the metallothionein/thionein pair. *J. Nutr.* 2003; 133: 1460S–2S.
14. Maret W., Harold H. Sandstead Zinc requirements and the risks and benefits of zinc supplementation. *J. of trace elem. in med. and biol.* 2006; 20(1): 3–18.
15. Prasad A.S. History of the discovery of zinc essentiality for humans. *Trace elements in medicine*. 2010; 11(1): 1–6.
16. Bao B., Prasad A.S., Beck F.W.J., Bao G.W., Singh T., Ali S. et al. Intracellular free zinc up-regulates IFN-γ and T-bet essential for Th1 differentiation in Con-A stimulated HUT-78 cells. *Biosci. Biotechnol. Res. Commun.* 2011; 407: 703–7.
17. Хлебникова А.Н., Петрунин Д.Д. Цинк, его биологическая роль и применение в дерматологии. *Вестник дерматологии и венерологии*. 2013; 6: 100–116.
[Khlebnikova A.N., Petrunin D.D. Zinc biological role and use in dermatology. *Vestnik of dermatology and venereology*. 2013; 6: 100–116 (in Russian).]
18. Воловцев А.П., Кривопустов С.П., Черный Е.Ф., Логина И.А., Емец О.В. К вопросу о роли цинка в клинической педиатрии. *Детский доктор*. 2012; 5(18): 37–39.
[Volosovets O.P., Kryvopustov S.P., Cherniy E.F., Logina I.A., Emets O.V. About the role of zinc in clinical pediatrics. *Children's doctor*. 2012; 5(18): 37–39 (in Russian).]
19. Бобр И.С., Бабаниязов Х.Х., Дмитриева Л.А. Клиническая эффективность ацизола в комплексном лечении хронического генерализованного пародонтита. *Микроэлементы в медицине*. 2010; 11(1): 47–52.
[Bobr I.S., Babaniyazov Kh.Kh., Dmitrieva L.A. Clinical efficacy of acizol in complex treatment of chronic generalized periodontitis. *Trace elements in medicine*. 2010; 11(1): 47–52 (in Russian).]
20. Гмошинский И.В., Мунхуу Б., Мазо В.К. Микроэлементы в питании человека: биологические индикаторы недостаточности цинка. *Вопросы питания*. 2006; 75(6): 4–11.
[Gmoshinsky I.V., Munkhuu B., Mazo V.K. Trace elements in human nutrition: biological indicators of zinc deficiency. *Questions of nutrition*. 2006; 75(6): 4–11 (in Russian).]
21. Kumar N., Verma R.P., Prasad L.S., Varshney V.P., Dass R.S. Effect of different levels and sources of zinc supplementation on qualitative semen attributes and serum

- testosterone level in crossbred cattle (*Bos indicus* x *Bos Taurus*) bulls. *Reprod. Nutr. Dev.* 2006; 46(6): 663–675.
22. Ebisch I.M., Thomas C.M., Peters W.H. et al. The importance of folate, zinc and antioxidants in the pathogenesis and prevention of subfertility. *Hum. Reprod. Update.* 2007; 13(2): 163–174.
23. Jarrousse V., Castex-Rizzi N., Khammari A. et al. Zinc salts inhibit in vitro Toll-like receptor 2 surface expression by keratinocytes. *Eur. J. Dermatol.* 2007; 17(6): 492–496.
24. Lansdown A.B., Mirastschijski U., Stubbs N. et al. Zinc in wound healing: theoretical, experimental, and clinical aspects. *Wound Repair Regen.* 2007; 15(1): 2–16.
25. Аполихин О.И., Сивков А.В., Малышев А.В. Значение препаратов селена и цинка для органов мочеполовой системы. *Consilium Medicum.* 2008; 10(4): 118–119. [Apolikhin O.I., Sivkov A.V., Malyshev A.V. The value of selenium and zinc for of the genitourinary system. *Consilium Medicum.* 2008; 10(4): 118–119 (in Russian).]
26. Попович Ю.Г. Физиологическая роль цинка. *Педиатрия и детская хирургия.* 2011; 63(1): 37–40. [Popovich J.G. The physiological role of zinc. *Pediatrics and children's surgery.* 2011; 63(1): 37–40 (in Russian).]
27. Винаров А.В. Микроэлементы при опухолях предстательной железы. *Сеченовский вестник.* 2011; 1(3) – 2(4): 35–41. [Vinarov A.V. Trace elements in prostate tumors. *Sechenovsky Vestnik.* 2011; 1(3) – 2(4): 35–41 (in Russian).]
28. Саяпина И.Ю., Целуйко С.С., Чередниченко О.А. Биологическая роль цинка в предстательной железе (молекулярные аспекты). *Дальневосточный медицинский журнал.* 2015; 2: 137–143. [Sayapina I.Yu., Tseluyko S.S., Cherednichenko O.A. Biological role of zinc in prostate (molecular aspects). *Far Eastern Med. J.* 2015; 2: 137–143 (in Russian).]
29. Брин В.Б., Митцев А.К., Пронина Н.В., Бабаниязов Х.Х. Влияние ацизола на почечные проявления хронической свинцовой интоксикации. *Вестник новых медицинских технологий.* 2008; 15(3): 25–27. [Brin V.B., Mitziev A.K., Pronina N.V., Babaniyazov Kh. Kh. The influence of acyzol on the renal manifestations of chronic lead intoxication. *Bulletin of new medical technologies.* 2008; 15(3): 25–27 (in Russian).]
30. Нестеров Д.В., Сипайлова О.Ю. Влияние цинка на эффективность использования кормовых ферментных препаратов. *Вестник Оренбургского государственного университета.* 2010; 112(6): 156–159. [Nesterov D.V., Sipaylova O.Y. Zinc effect on the efficiency of feed enzyme preparations. *Vestnik of Orenburg state University.* 2010; 112(6): 156–159 (in Russian).]
31. Баринов А.В., Нечипоренко С.П. Разработан антидот угарного газа. *UNIFOR RASHA.* 2006; 116–117. [Barinov A.V., Nechiporenko S.P. Carbon monoxide antidote is developed. *UNIFOR RASHA.* 2006; 116–117 (in Russian).]
32. Алексанин С.С., Шантырь И.И., Радионов И.А., Харламычев Е.М. Опыт применения препарата «Ацизол» сотрудниками Государственной противопожарной службы МЧС России в качестве средства сохранения профессионального здоровья. *Медико-биологические и социально-психологические проблемы безопасности в чрезвычайных ситуациях.* 2011; 4: 20–24. [Aleksanin S.S., Shantyr I.I., Radionov I.A., Harlami-chev E.M. Azycol as occupational health protection drug in the State Fire Service, EMERCOM, Russia. *Biomedical and sociopsychological problems of safety in emergency situations.* 2011; 4: 20–24 (in Russian).]
33. Радионов И.А., Шантырь И.И., Баринов В.А. Влияние ацизола на кинетику карбоксигемоглобина у пожарных. *Медико-биологические и социально-психологические проблемы безопасности в чрезвычайных ситуациях.* 2012; 2: 11–13. [Radionov I.A., Shantyr I.I., Barinov V.A. Azycol effect on carboxyhemoglobin kinetics in fire fighters. *Biomedical and sociopsychological problems of safety in emergency situations.* 2012; 2: 11–13 (in Russian).]
34. Бабаниязова З.Х., Бабаниязов Х.Х., Радионов И.А., Скальный А.В., Бобр И.С. Ацизол в решении проблем цинкдефицитных состояний. *Микроэлементы в медицине.* 2010; 11(1): 25–30. [Babaniyazova Z.Kh., Babaniyazov Kh.Kh., Radionov I.A., Skalniy A.V., Bobr I.S. Acyzol treatment of zinc deficiency. *Trace elements in medicine.* 2010; 11(1): 25–30 (in Russian).]
35. Бабаниязов Х.Х., Трофимов Б.А., Нечипоренко С.П. и др. Опыт изучения фармакологических свойств ацизола в эксперименте и клинике. *Вестник восстановительной медицины.* 2008; 5: 7–11. [Babaniyazov Kh.Kh., Trofimov B.A., Nechiporenko S.P. et al. The pharmacological properties of acyzol in vitro and in vivo. *J. of rehabilitation medicine.* 2008; 5: 7–11 (in Russian).]
36. Леженина Н.Ф., Лужников Е.А. Клиническая эффективность ацизола при токсикогипоксической энцефалопатии. *Микроэлементы в медицине.* 2010; 11(1): 57–60. [Lezhenina N.F., Luzhnikov E.A. Clinical efficacy of acyzola when toxicohypoxyc encephalopathy. *Trace elements in medicine.* 2010; 11(1): 57–60 (in Russian).]
37. Полозова Е.В., Шилов В.В., Радионов И.А. Оценка эффективности препарата ацизол при лечении острых отравлений угарным газом, осложненных термохимическим поражением дыхательных путей. *Медицина критических состояний.* 2010; 4: 14–18. [Polozova E.V., Shilov V.V., Radionov I.A. Evaluation of the effectiveness of drug acyzol in the treatment of acute carbon monoxide poisoning complicated by thermochemical respiratory tract. *Critical care Medicine.* 2010; 4: 14–18 (in Russian).]
38. Лебедева С.А., Бабаниязова З.Х., Скальный А.А., Радионов И.А. Применение металлокомплексов цинка, кобальта и железа для коррекции гипоксических состояний. *Микроэлементы в медицине.* 2011; 12(1–2): 63–66. [Lebedeva S.A., Babaniyazov Kh.Kh., Skalniy A.V., Radionov I.A. Application of metal complexes of zinc, cobalt and iron for the correction of hypoxic States. *Trace elements in medicine.* 2011; 12(1–2): 63–66 (in Russian).]

39. Лебедева С.А., Бабаниязова З.Х., Радионов И.А., Скальный А.А. Металлокомплексы цинка и кобальта в восстановительном лечении гипоксических состояний. *Вестник восстановительной медицины*. 2013; 2: 67–69. [Lebedeva S.A., Babaniyazov Kh.Kh., Radionov I.A., Skalniy A.V. Metal complexes of zinc and cobalt in the rehabilitative treatment of hypoxic States. *J. of rehabilitation medicine*. 2013; 2: 67–69 (in Russian).]
40. Лебедева С.А., Бабаниязова З.Х., Бабаниязов Х.Х., Радионов И.А. Новые подходы фармакологической коррекции гипоксических состояний. *Вестник Оренбургского государственного университета*. 2011; 134(15): 78–81. [Lebedeva S.A., Babaniyazova Z.Kh., Babaniyazov Kh.Kh., Radionov I.A. New approaches for pharmacological correction of hypoxic States. *Bulletin of the Orenburg state University*. 2011; 134(15): 78–81 (in Russian).]
41. Шахмарданова С.А., Галенко-Ярошевский П.А. Металлокомплексные производные 1-алкенилимидазола. Антигипоксические свойства, механизмы действия, перспективы клинического применения. Краснодар: Просвещение-Юг; 2015: 267. [Shakhmardanova S.A., Galenko-Jaroshewsky P.A. Metal complexes derivatives of 1-alkenylimidazol. Antihypoxic properties, mechanism of action, prospects of clinical application. Krasnodar: Education-South; 2015: 267 (in Russian).]
42. Бабаниязов Х.Х., Нечипоренко С.П., Трофимов Б.А., Станкевич В.К. и др. Применение ацизола в качестве гепатопротектора. Патент РФ № 2260427 C1; 2005. [Babaniyazov Kh.Kh., Nechiporenko S.P., Trofimov B.A., Stankevich V.K. et al. The use of acyzol as hepatoprotector. Patent RF № 2260427 C1; 2005 (in Russian).]
43. Бабаниязов Х.Х., Ильяшенко К.К., Леженина Н.Ф., Баринов В.А. и др. Средство для лечения отравлений и их осложнений. Патент RF № 2331417. C1; 2008. [Babaniyazov Kh.Kh., Ilyashenko K.K., Lezhenina N.F., Barinov V.A. et al. The treatment for poisonings and their complications. Patent RF № 2331417. C1; 2008 (in Russian).]
44. Зайцева М.А. Фармакологическая активность препарата «ацизол» при экспериментальном инфаркте миокарда. *Вестник Оренбургского государственного университета*. 2011; 15(134): 59–62. [Zaitseva M.A. The Pharmacological activity of the drug “Acyzol” in experimental myocardial infarction. *Herald of Orenburg state University*. 2011; 15(134): 59–62 (in Russian).]
45. Соколовский Н.В. Функционально-морфологическая характеристика экспериментальной профилактики кардиопатического типа амилоидоза у крыс ацизолом и янтарной кислотой. *Современные проблемы науки и образования*. 2014; 1. [Sokolovskiy N.V. Functional-morphological characteristics of experimental prevention cardiopatic type of amyloidosis in rats with etizolam and succinic acid. *Modern problems of science and education*. 2014; 1 (in Russian).]
46. Абрамова Т.В., Баткаев Э.А. К вопросу о патогенетических механизмах пролиферативных процессов при псориазе. *Вестник последипломного медицинского образования*. 2006; 2: 56–58. [Abramova T.V., Batkaev E.A. To the question of the pathogenetic mechanisms of proliferative processes of psoriasis. *J. of postgraduate medical education*. 2006; 2: 56–58 (in Russian).]
47. Скальный А.В., Фесюн А.Д., Ивашкив И.И., Грабеклис С.А., Скальный А.А. Влияние препарата цинка «Ацизол» на элементный статус и уровень функциональных резервов в условиях повышенных психоэмоциональных и физических нагрузок. *Вопросы биологической, медицинской и фармацевтической химии*. 2011; 6: 47–55. [Skalniy A.V., Fesyun A.D., Ivashkevich I.I., Grabeklis S.A., Skalniy A.A. Influence of drug zinc “Acyzol” on element status and level of functional reserves in conditions of high psycho-emotional and physical stress. *Questions of biological, medical and pharmaceutical chemistry*. 2011; 6: 47–55 (in Russian).]
48. Пятибрат Е.Д., Апчел В.Я., Цыган Н.В., Гордиенко А.В., Фесюн А.Д., Осмоловский С.К. Характеристика показателей гомеостаза у военнослужащих, участвовавших в локальных конфликтах, при психосоматических нарушениях. *Вестник Российской военно-медицинской академии*. 2011; 1(33): 107–111. [Pyatibrat E.D., Apchel V.J., Cigan N.V., Gordienko A.V., Fesyun A.D., Osmolovsky S.K. Indicators of homeostasis in servicemen involved in local conflicts, with psychosomatic disorders. *Bulletin of Russian military-medical Academy*. 2011; 1(33): 107–111 (in Russian).]
49. Некрасов М.С., Бабаниязов Х.Х., Бобр И.С., Нечипоренко С.П. и др. Средство для лечения заболеваний пародонта. Патент RF № 2301062 (13) C2; 2007. [Nekrasov M.S., Babaniyazov Kh.Kh., Bobr I.S., Nechiporenko S.P. et al. The treatment of periodontal diseases. Patent RF № 2301062 (13) C2; 2007 (in Russian).]
50. Бобр И.С., Бабаниязова З.Х., Дмитриева Л.А. Стоматологические композиции для ухода за полостью рта на основе цинка. *Микроэлементы в медицине*. 2010; 11(1): 41–46. [Bobr I.S., Babaniyazova Z.Kh., Dmitrieva L.A. Dental composition for oral care mouth on the basis of zinc. *Trace elements in medicine*. 2010; 11(1): 41–46 (in Russian).]