

Исследование анальгетических и противовоспалительных свойств новых пролекарственных бифармакофорных соединений на основе пиридоксина

Научный руководитель – Агафонова Мария Николаевна

Васильева О.С.¹, Пугачев М.В.²

1 - Институт фундаментальной медицины и биологии, Россия, *E-mail: olyavas@bk.ru*; 2 - Химический институт им. А.М. Бутлерова, Россия, *E-mail: pugachev.mihail@gmail.com*

Нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП) являются одним из наиболее употребляемых во всем мире типом лекарств. НПВП действуют непосредственно в месте воспаления, блокируя синтез простагландинов. Положительные терапевтические эффекты НПВП связаны с их способностью ингибировать ЦОГ-2, в то время как наиболее часто встречающиеся побочные эффекты (желудочно-кишечные осложнения, нарушение функции почек, печени, сердечно-сосудистой системы) - с подавлением активности ЦОГ-1. В связи с этим актуальным является создание и исследование НПВП, для которых снижена вероятность развития побочных эффектов при сохранении эффективности действия.

Целью данной работы являлась разработка бифармакофорных лекарственных средств на основе эфиров пиридоксина с известными противовоспалительными лекарственными средствами. В качестве объектов исследования в настоящей работе выступали тетра-эфирные производные, полученные по реакции этерификации из пиридоксина и известных НПВП – кеторолака и кетопрофена.

Анальгетическая активность соединений определялась при помощи теста «Горячая пластина» в сравнении с коммерческими препаратами кеторолаком и кетопрофеном [1]. На крысах линии Wistar было показано, что тетра-эфир пиридоксина и кеторолака обладает и более высокой анальгетической активностью ($16,65 \pm 0,64$ сек.) по сравнению с самим кеторолаком ($12,05 \pm 0,78$ сек). Также высокую анальгетическую активность по сравнению с кетопрофеном ($13,5 \pm 0,1$ сек.) продемонстрировал и тетра-эфир пиридоксина с кетопрофеном ($19,4 \pm 2,8$ сек.).

Далее, нами в ходе исследования в тесте «формалиновый отек лапы» дополнительно было подтверждено наличие противовоспалительной активности тетра-эфирных производных кеторолака и кетопрофена [1]. Объем лапы измеряли с помощью плетизмометра. Прирост объема лап у крыс, получавших кеторолак, составил $28,1 \pm 6,8\%$, а у получавших его производное $32,5 \pm 2,0\%$. У животных, которые получали кетопрофен, прирост объема составил $27,8 \pm 13,3\%$, а у тех, которые получали его производное $30,14 \pm 1,82\%$. В результате исследования противовоспалительной активности тетра-эфирных производных, полученные нами данные сопоставимы с препаратами сравнения.

Исследование острой токсичности *in vivo* изучаемых соединений показало, что полученные соединения являются значительно более безопасными ($LD_{50} > 2000$ мг/кг для производного кеторолака и $LD_{50} > 1500$ для производного кетопрофена) на фоне кеторолака ($LD_{50} = 189$ мг/кг) и кетопрофена ($LD_{50} = 62$ мг/кг).

Проведенные исследования наглядно показывают перспективность дальнейших исследований бифармакофорных соединений на основе пиридоксина и известных НПВП в качестве инновационных анальгезирующих и противовоспалительных лекарственных средств.

Исследование проведено на базе НОЦ фармацевтики КФУ и выполнено за счет гранта Российского научного фонда № 24-23-00350, <https://rscf.ru/project/24-23-00350/>.

Источники и литература

- 1) Миронов А.Н., Руководство по проведению доклинических исследований лекарственных средств. - М.: Гриф и К, Москва, 2012 - 944 с.