

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение
высшего образования «Сибирский государственный медицинский университет»
Министерства здравоохранения Российской Федерации
Кафедра фармакологии

Научный доклад по теме:

АНАЛЬГЕТИЧЕСКАЯ, ПРОТИВОВОСПАЛИТЕЛЬНАЯ АКТИВНОСТЬ И
ФАРМАКОКИНЕТИКА АНТАГОНИСТА РЕЦЕПТОРОВ БРАДИКИНИНА —
ПРОИЗВОДНОГО 1,4-БЕНЗОДИАЗЕПИИ-2-ОНА
(экспериментальное исследование)

Направление подготовки: 30.06.01 Фундаментальная медицина

Шифр и наименование специальности: 3.3.6. Фармакология, клиническая фармакология

Исследователь: Алифоренко Анастасия Евгеньевна,
аспирант кафедры фармакологии

Научный руководитель: Венгеровский Александр Исаакович,
доктор медицинских наук, профессор,
заслуженный работник высшей школы РФ

Общая характеристика работы

Актуальность темы исследования. Вопросы лечения болевых синдромов не утрачивают актуальности на протяжении последнего столетия. Широкая распространенность острой и хронической боли, ее существенные медицинские и социальные последствия, а также экономическая значимость требуют от здравоохранения уделить внимание этой проблеме [Медведева Л.А. и др., 2022].

Более 90 % людей в мире подвержены различным болевым синдромам. Оценка распространенности хронической боли в США варьирует в пределах 15–25 % [Zajacova A. et al., 2022], примерно 20 % взрослого населения Европы страдает хронической болью [Курушина О.В. и др., 2022]. Пациенты с острой болью или обострением хронической боли составляют около половины от обратившихся в амбулаторные учреждения Российской Федерации [Абузарова Г.Р. и др., 2022].

Болевой синдром является сложным психоэмоциональным ощущением в ответ на воздействие ноцицептивных факторов, характеризуется нарушением адаптации и ухудшением качества жизни пациентов. Боль возникает в результате взаимодействия периферической и центральной нервной системы с участием различных нейробиологических механизмов [Guideline on the clinical development of medicinal products intended for the treatment of pain, 2016].

Для ослабления болевого синдрома применяют опиоидные, неопиоидные анальгетики и нестероидные противовоспалительные средства (НПВС). Опиоидные анальгетики устраняют сильную боль любой этиологии, но обладают побочными эффектами: угнетают дыхательный центр, создают риск развития лекарственной зависимости и привыкания [Fuggle N. et al., 2019]. НПВС наиболее эффективны при боли легкой и умеренной интенсивности, среди их побочных эффектов — язвеногенное и нефротоксическое действие, нарушение функций сердечно-сосудистой системы, бронхоспазм и кровотечение [Пахомова И.Г. и др., 2017]. Несмотря на широкий выбор современных лекарственных средств для терапии болевого синдрома, поиск эффективных и безопасных анальгетиков остается актуальной проблемой фармакологии.

Современной стратегией поиска новых анальгетиков является создание антагонистов аутокоидов (брадикинина, гистамина, серотонина), препятствующих их активирующему влиянию на ноцицептивную систему [Maio G.D. et al., 2023].

Нонапептид брадикинин образуется при воспалении, аллергии, инфекциях из тканевого кининогена при участии калликреина и активирует метаботропные В-рецепторы. Брадикинин раздражает чувствительные нервные окончания и способствует секреции других аллогенных факторов — субстанции P, нейрокинина А и кальцитонин-

ген-родственного пептида. В зоне воспаления брадикинин расширяет капилляры, разобщает контакты между клетками эндотелия, увеличивает экссудацию и миграцию нейтрофилов, лимфоцитов и макрофагов [Bekassy Z. et al., 2022]. В медицинской практике отсутствуют анальгетики с антибрадикининовым механизмом действия. В-рецепторы брадикинина блокируют производные 1,4-бензодиазепин-2-она [Wood M.R. et al., 2003; Pavlovsky V.I. et al., 2013], среди них наиболее высокой анальгетической активностью обладает соединение, обозначенное шифром PAV-0056 [Патент РФ 270155, 30.09.2019].

По химической структуре соединение PAV-0056 представляет собой метил-2-(7-нитро-2-оксо-5-фенил-3-пропокси-2,3-дигидро-1*H*-бензо[е] [1,4] diaзепин-1-ил)ацетат. Оно синтезировано в ООО «Инновационные Фармакологические Разработки» («Ифар», г. Томск) на основе молекулярного дизайна, изучения связи химического строения с аффинитетом к бензодиазепиновым рецепторам и анальгетической активностью.

Цель исследования: изучить в эксперименте эффективность, безопасность и фармакокинетику производного 1,4-бензодиазепин-2-она соединения PAV-0056 как потенциального анальгетического средства.

Задачи исследования:

1. Установить *in silico* методом молекулярного докинга способность производного 1,4-бензодиазепин-2-она, обозначенного шифром PAV-0056, проявлять аффинитет к рецепторам брадикинина.
2. Изучить анальгетическое действие соединения PAV-0056 на моделях острой термической, висцеральной и хемогенной боли.
3. Исследовать противовоспалительную активность соединения PAV-0056 на моделях острого экссудативного и хронического пролиферативного воспаления.
4. Изучить потенциальные побочные эффекты соединения PAV-0056 (риск развития лекарственной зависимости, синдрома отдачи, снотворное, противотревожное, тимоаналептическое, центральное миорелаксирующее действие).
5. Оценить фармакокинетические параметры и трансмембранный транспорт соединения PAV-0056.
6. Определить острую токсичность соединения PAV-0056.

Методология и методы исследования. Объектом исследования являлось производное 1,4-бензодиазепин-2-она PAV-0056, синтезированное в ООО «Ифар» (г. Томск).

Механизм действия производного 1,4-бензодиазепин-2-она PAV-0056 *in silico* изучали методом молекулярного докинга. В качестве потенциальной мишени использовали В₁-рецептор брадикинина. В экспериментах по доказательству аффинитета

молекулы PAV-0056 к рецептору брадикинина применяли программное обеспечение AutoDock Vina («Scripps Research Institute», США) и SwissDock («BioCode», Великобритания). Визуализацию результатов молекулярного докинга осуществляли с помощью пакета Discovery Studio Visualizer («BIOVIA», США).

Эксперименты проводили на свободных от патогенной флоры 496 мышах линии CD-1 и 350 крысах самцах линии *Sprague Dawley*.

Анальгетическое действие соединения PAV-0056 исследовали на моделях термической соматической боли (тесты отдергивания хвоста при погружении в горячую воду, «горячая пластина»), висцеральной спастической боли (тест «уксусные корчи») и острой хемогенной боли (боль и воспаление при субплантарной инъекции формалина).

Противовоспалительное действие соединения PAV-0056 оценивали на модели острого экссудативного отека, вызванного медиаторами воспаления брадикинином и гистамином, и на модели хронического пролиферативного воспаления.

Нежелательные эффекты производного 1,4-бензодиазепин-2-она PAV-0056, характерные для основных групп анальгетиков, в эксперименте изучали по влиянию на условно-рефлекторную реакцию предпочтения места, формирование синдрома отдачи, потенцирование сна, вызванного фенobarбиталом, поведение в приподнятом крестообразном лабиринте, длительность вынужденного плавания, координацию движений и мышечный тонус. Выявляли также потенциальное ulcerогенное действие на желудок.

Для количественного определения вещества PAV-0056 в плазме крыс использовали метод ВЭЖХ с масс-спектрометрическим детектированием. Проницаемость соединения PAV-0056 через клеточный монослой изучали на 21-дневной культуре клеток колоректальной аденокарциномы Caco-2 с помощью тест-системы MultiScreen («Millipore Corp.», США). Профиль безопасности соединения PAV-0056 характеризовали по острой токсичности.

Результаты исследований обрабатывали статистически с использованием программы Statistica v. 10.0 («StatSoft, Inc.», США).

Результаты исследования. Производное 1,4-бензодиазепин-2-она, обозначенное шифром PAV-0056, является антагонистом B_1 -рецепторов брадикинина и обладает анальгетическим действием на экспериментальных моделях термической и хемогенной (соматической, висцеральной) боли. Анальгетическое действие соединения PAV-0056 выражено не слабее эффектов НПВС диклофенака натрия и опиоидного анальгетика трамадола. Соединение PAV-0056 оказывает противовоспалительное действие при остром экссудативном воспалении, вызванном брадикинином. Соединение PAV-0056 не вызывает

развития лекарственной зависимости, не потенцирует снотворный эффект фенобарбитала, не оказывает противотревожное, тимоаналептическое и центральное миорелаксирующее действие. Оно не повреждает слизистую оболочку желудка.

Соединение PAV-0056 при введении в желудок всасывается из тонкого кишечника пассивной диффузией с биодоступностью не более $10,1 \pm 6,1$ %. Широкий терапевтический диапазон, отсутствие психотропных эффектов, линейная фармакокинетика в дозах до 10 мг/кг (100 терапевтических доз) и отсутствие взаимодействия с гликопротеином Р позволяют позиционировать производное 1,4-бензодиазепин-2-она PAV-0056 как перспективное и безопасное лекарственное средство с анальгетическим действием.

Выводы

1. Производное 1,4-бензодиазепин-2-она, обозначенное шифром PAV-0056, судя по результатам молекулярного докинга, является антагонистом V_1 -рецепторов брадикинина.

2. Вещество PAV-0056 при введении мышам в желудок в дозах 0,01; 0,1 и 1 мг/кг оказывает на экспериментальных моделях боли анальгетическое действие не слабее эффектов препаратов сравнения диклофенака натрия и трамадола, по ряду тестов превосходит их влияние.

3. Соединение PAV-0056 при введении крысам в желудок в дозах 0,1 и 1 мг/кг оказывает на модели брадикининового отека лапы антиэкссудативное действие, превосходящее эффект диклофенака натрия и не подавляет экссудацию при субплантарной инъекции гистамина. На модели хронического пролиферативного воспаления соединение PAV-0056 не обладает антипролиферативным действием, в дозе 0,1 мг/кг тормозит экссудацию.

4. Соединение PAV-0056 в эксперименте не вызывает лекарственной зависимости, не потенцирует сон, вызываемый фенобарбиталом, не оказывает противотревожное, тимоаналептическое и центральное миорелаксирующее влияние, не повреждает слизистую оболочку желудка.

5. Соединение PAV-0056 при введении в желудок в дозе 0,1 мг/кг длительно находится в системном кровотоке крыс (период полуэлиминации — $13,0 \pm 4,3$ ч), после введения в дозах 1 и 10 мг/кг удаление из кровотока ускоряется (период полуэлиминации составляет $3,5 \pm 0,7$ ч и $4,9 \pm 1,4$ ч соответственно). Для соединения PAV-0056 при введении в желудок в дозах 0,1; 1 и 10 мг/кг характерна линейная фармакокинетика. Абсолютная биодоступность соединения PAV-0056 при введении в желудок в дозе 0,1 мг/кг составляет $10,1 \pm 6,1$ %, в дозе 1 мг/кг — $2,2 \pm 0,1$ %, в дозе 10 мг/кг — $6,4 \pm 0,8$ %.

6. Соединение PAV-0056 является липофильным веществом, проникает через мембраны простой диффузией, не взаимодействует с гликопротеином Р.

7. Соединение PAV-0056 относится к 3 классу опасности — вещества умеренно опасные (доза LD₅₀ для мышей превышает 2000 мг/кг). Соединение PAV-0056 в дозах от 125 до 2000 мг/кг при однократном введении в желудок не нарушает общее состояние и не влияет на массу тела мышей.