

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ
ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ
СИБИРСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ
МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

На правах рукописи

БЫКОВА АРИНА ВЛАДИМИРОВНА

ПРОТИВОВОСПАЛИТЕЛЬНОЕ ДЕЙСТВИЕ И ФАРМАКОКИНЕТИКА
СЛОЖНОЭФИРНОГО ПРОИЗВОДНОГО ИНДОМЕТАЦИНА

Направление подготовки: 30.06.01 Фундаментальная медицина

Специальность: 14.03.06 — фармакология, клиническая фармакология

Доклад к научно-квалификационной работе

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

Актуальность. Воспалительные и дегенеративные заболевания опорно-двигательного аппарата являются актуальной проблемой современной медицины. По данным Всемирной Организации Здравоохранения артрит и другие заболевания опорно-двигательного аппарата диагностируют у 1,7 млрд людей [World Health Organization, 2021; Cieza A. et al., 2021]. В России за последние годы число больных артритом повысилось на 22 % и составляет более 19 млн [Статистический сборник Минздрава России, 2017]. Распространенность заболеваний суставов увеличивается с возрастом: ими страдают около 60 % взрослого трудоспособного населения в возрасте от 30 до 50 лет и 90 % населения старше 60 лет [World Health Organization, 2021]. Артриты различной этиологии характеризуются выраженным болевым синдромом, ограничивают трудовую деятельность и приводят к инвалидизации.

Основными средствами фармакотерапии заболеваний суставов являются нестероидные противовоспалительные средства (НПВС) [Рубрикатор клинических рекомендаций, 2018; Geenen R. et al., 2018]. Они уменьшают воспаление в тканях суставов и оказывают анальгетическое влияние. Фармакологическое действие НПВС обусловлено ингибированием изоферментов циклооксигеназы (ЦОГ), катализирующих синтез простагландинов, тромбоксана A_2 и простаглицлина. Ингибирование активированного в очаге воспаления изофермента ЦОГ-2 лежит в основе противовоспалительного, анальгетического и жаропонижающего действия НПВС, ингибирование конституционального изофермента ЦОГ-1 сопровождается, как правило, развитием побочных эффектов. Неселективные ингибиторы обоих изоферментов ЦОГ при длительном приеме у 60 % больных вызывают бронхоспазм, нефропатию, язвы желудка и двенадцатиперстной кишки с опасностью кровотечения и перфорации, повышают артериальное давление [Lora V. et al., 2018; Кутяков В.А. и др., 2019]. Для ослабления ulcerогенного действия НПВС созданы селективные ингибиторы ЦОГ-2, но при их применении может ухудшаться течение сердечно-сосудистых заболеваний [Patrignani P. et al., 2011; Шостак Н.А. и др., 2020]. Производное индолуксусной кислоты индометацин с индексом селективности ЦОГ-1/ЦОГ-2 30 оценивают, как средство с выраженным противовоспалительным и анальгетическим действием, но он быстро элиминируется из организма (необходим прием 2–3 раза в сутки) и создает риск повреждения печени, почек, слизистой оболочки желудка, может вызывать кровотечение, угнетать кроветворение [Каратаев А.Е. и др., 2015; Lucas S., 2016].

Перспективным подходом к усилению противовоспалительного действия и уменьшению токсичности НПВС является создание пролекарств, селективно освобождающих активное вещество в очаге воспаления. Такие пролекарства не должны проникать в слизистую оболочку желудка и другие органы и вызывать их повреждение. В лаборатории ООО «Томская фармацевтическая фабрика» (г. Томск) синтезирован индоментил [(1R,2S,5R)-5-метил-2-(пропан-2-ил)циклогексил]{2-[2-метил-5-метокси-1-(4-хлорбензо-ил)-1H-индол-3-ил] ацетат} — сложноэфирное соединение эффективного ингибитора ЦОГ индометацина с ментолом [Патент 2017146694, 17.04.2019]. Доля индометацина в индоментиле близка к 70 %. Индоментил при участии эстераз нейтрофилов освобождает индометацин локально в очаге воспаления и отличается низкой токсичностью.

Цель исследования: изучить в эксперименте противовоспалительное, анальгетическое действие, фармакокинетику и потенциальное ulcerогенное влияние эфира индометацина и ментола индоментила в сравнении с эффектами препарата индометацина.

Задачи исследования:

1. Исследовать противовоспалительное действие индометилла на моделях острого экссудативного и хронического пролиферативного воспаления.
2. Изучить противовоспалительную активность индометилла при адьювантном артрите — модели хронического иммунного воспаления.
3. Изучить в эксперименте анальгетическое действие индометилла.
4. Оценить в эксперименте возможное ulcerогенное действие индометилла.
5. Исследовать фармакокинетику индометилла при однократном и повторном введении крысам.
6. Выявить в эксперименте отличия терапевтических эффектов и фармакокинетики индометилла от действия и фармакокинетики индометацина.

Заключение. Впервые синтезированное соединение индометацина с ментолом —индометил — оказывает противовоспалительное и анальгетическое действие не слабее известного НПВС индометацина. Индометил даже при длительном введении не вызывает ulcerогенного эффекта. Безопасность нового соединения обусловлена пролонгированным высвобождением индометацина из индометилла эстеразами нейтрофилов очага воспаления. При этом индометил не создает высокой концентрации в слизистой оболочке желудка. Индометил перспективен как эффективный и безопасный НПВС для длительного применения.

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ НАУЧНО-КВАЛИФИКАЦИОННОЙ РАБОТЫ

1. Быкова, А.В. Противовоспалительное действие сложноэфирного производного / Быкова А.В. // Сборник материалов конгресса: тез. докл., XXVI Российский национальный конгресс «Человек и лекарство» / Москва. (8–11 апреля 2019 г.). — С. 64.
2. Быкова, А.В. Фармакокинетика сложноэфирного производного индометацина / Быкова А.В., Быков В.В. // Сборник научных трудов XVII Международной конференции студентов, аспирантов и молодых ученых «Перспективы развития фундаментальных наук» / Томск. (21–24 апреля 2020 г.). — Т. 4. — С. 13–15.
3. Быкова, А.В. Противовоспалительное и анальгетическое действие нового сложноэфирного производного индометацина / Быкова А.В., Быков В.В., Хазанов В.А., Венгеровский А.И. // **Экспериментальная и клиническая фармакология.** — 2020. — Т. 83, № 6. — С. 8–13.
4. Быкова, А.В. Влияние сложноэфирного производного индометацина на иммунное воспаление / Быкова А.В., Быков В.В., Станкевич С.А., Венгеровский А.И., Удут В.В. // **Бюллетень экспериментальной биологии и медицины.** — 2020. — Т. 170, № 10. — С. 447–451 (*в переводной версии журнала, входящей в Scopus и Web of Science*: Bykova, A.V. Effect of ester derivative of indomethacin on immune inflammation / Bykova A.V., Bykov V.V., Stankevich S.A., Vengerovskii A.I., Udut V.V. // **Bulletin of Experimental Biology and Medicine.** — 2021. — Vol. 170, № 4. — P. 440–443).
5. Быкова, А.В. Фармакокинетические параметры сложноэфирного производного индометацина / Быкова А.В., Быков В.В., Мотов В.С., Леонов К.А., Венгеровский А.И. // **Journal of Siberian Medical Sciences.** — 2020. — Т. 3. — С.17–26.