

Кравченко И.А., Нестеркина М.В.

Модуляторы TRP и ГАМК рецепторов как основа для создания полифункциональных лекарственных препаратов

Одесский национальный политехнический университет, г. Одесса,
Украина

Создания молекул лекарственных препаратов, способных одновременно связываться с различными фармакологическими мишенями является актуальной задачей в связи с проблемой полипрагмазии. Одним из путей решения указанной проблемы является разработка и синтез молекул, содержащих фрагменты биологически активных соединений, влияющих одновременно на различные типы рецепторов.

Эта идея была ранее реализована нами путем получения сложных эфиров на основе терпеноидов и нейромедиаторных аминокислот, связывающихся с ГАМКэргической системой и каналами переходного рецепторного потенциала (TRP). С этой целью синтезированы соединений, содержащие остатки моно- и бициклических спиртов (ментол, карвакрол, борнеол, эвгенол, гваякол), а также фрагменты гамма-аминомасляной (ГАМК) и глицина. Указанные соединения продемонстрировали пролонгированное противосудорожное и анальгетическое действие, что связано с их способностью подвергаться ферментативному гидролизу с высвобождением активных ингредиентов.

Цель. Настоящая работа является логическим продолжением предыдущего этапа и направлена на синтез соединений, связывающихся с рецепторами центральной и периферической нервной системы. Для этого нами получены гидразоны на основе моно- и бициклических терпеновых кетонов, к которым с помощью лабильной азометиновой связи прикреплены остатки гамма-аминомасляной кислоты. Полученные гидразоны исследованы как анальгетические и противосудорожные агенты на различных моделях *in vivo*.

Материалы и методы. Изучение противосудорожного и анальгетического действия гидразонов проводили на белых беспородных мышах массой 18–20 г. Животных содержали в стандартных условиях вивария при 12-часовом световом цикле, на стандартном рационе. Опыты на животных проводили в соответствии с правилами «Европейской Конвенции защиты животных, используемых в экспериментах и других научных целях» (Страсбург, 1986). Противосудорожную активность синтезированных соединений изучали на модели острых генерализованных судорог, которые вызывали внутривенным введением 1%-ного раствора конвульсанта пентилентетразола (ПТЗ) с регистрацией минимальных эффективных доз (МЭД) ПТЗ, вызывающих клонико-тонические судороги (КТС) и тоническую экстензию (ТЭ). Пороговую дозу ПТЗ, необходимую для наступления указанных судорог, вычисляли для каждого животного в мг/кг и выражали в процентах по отношению к контролю. Эти эффекты являются быстрообратимыми и концентрационно зависимыми, что позволяет корректно оценить противосудорожное действие исследуемого соединения. При исследовании анальгетической активности соединений в «капсаициновом тесте» боль у экспериментальных животных индуцировали субплантарным введением 20 мкл (6 мкг/конечность) раствора капсаицина в 1,2-пропиленгликоле. Сразу после инъекции раствора капсаицина каждое животное помещали в прозрачный бокс. За подопытными животными наблюдали в течение 5 минут и фиксировали время, затраченное жи-

вотным на облизывание пораженной конечности. Интенсивность болевой реакции оценивали по продолжительности паттернов облизывание (в секундах).

Результаты. Известно, что терпены, а также их производные воздействуют на фосфолипидные слои биологических мембран, вызывая их обратимую проницаемость, выступая, таким образом, усилителями проницаемости кожи. Это свойство было нами использовано для создания лекарственных форм для трансдермального введения. Анальгетическая активность указанных веществ изучалась в условиях их чрескожного введения в виде мягкой лекарственной формы. Обезболивающее действие полученных гидразонов превышала эффект препарата-сравнения анестезина в 2 раза. Указанное действие реализуется путем связывания соединений с TRP ионными каналами, расположенными в мембранах корнеоцитов.

Одновременно с этим вещества проявили высокую противосудорожную активность, реализуемую за счет связывания с ГАМК рецепторами.

Вывод. Таким образом, получены новые производные терпеноидов, обладающие полимодальным действием на рецепторы с повышенной проницаемостью через кожный барьер.