

Gushcha S. G.: 0000-0003-3097-5258 ^{BE}
Polshchakova T. V.: 0000-0002-4403-6334 ^C

Конфлікт інтересів:

Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

Адреса для кореспонденції

Гуца Сергій Геннадійович

Державна установа «Український науково-дослідний інститут медичної реабілітації та курортології Міністерства охорони здоров'я України»

Адреса: Україна, 650014, м. Одеса, пров. Лермонтовський 6

Тел.: 0956262722

E-mail: gushchasergey11@gmail.com

А – концепція роботи та дизайн, В – збір та аналіз даних, С – відповідальність за статичний аналіз, D – написання статті, E – критичний огляд, F – остаточне затвердження статті.

Рецензент – проф. Дельва М. Ю.

Стаття надійшла 10.02.2021 року

Стаття прийнята до друку 16.08.2021 року

DOI 10.29254/2077-4214-2021-3-161-131-136

УДК 616.832-004.2-092.9:615.212.3

*Нефьодов О. О., М'ясоєд Ю. П., Соломенко М. В., Великородна-Танасійчук О. В.,
Баклунов В. В., Адегова Л. Я., *Грузд В. В.

ФАРМАКОЛОГІЯ АНТИНОЦИЦЕПЦІЇ ЗА УМОВ ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНОГО ЕКВІВАЛЕНТУ РОЗСІЯНОГО СКЛЕРОЗУ

*Державний заклад «Дніпропетровська медична академія

Міністерства охорони здоров'я України» (м. Дніпро, Україна)

Дніпровський медичний інститут традиційної і нетрадиційної медицини (м. Дніпро, Україна)

nefedov2406@gmail.com

Для усунення або ж ослаблення проявів больового синдрому малої та середньої інтенсивності застосовують неопіодні анальгетики, в тому числі нестероїдні протизапальні лікарські засоби (НПЗЛЗ) та анальгетики-антипіретики. Зазвичай їх призначають для лікування ноцицептивних больових синдромів, проте вони можуть бути ефективними і при невропатичних болях (ломоті, статичній гіпералгезії, больовому синдромі при розсіяному склерозі), що визначає наукову та практичну значимість системних порівняльних фармакологічних досліджень механізмів активності лікарських засобів (в т.ч. беззаспокійливої терапії) і створює теоретичні передумови оптимізації фармакотерапії болю у хворих при різних нозологіях. Результатами порівняльного аналізу було встановлено, що для медикаментозної корекції больового синдрому за умов демієлінізуючої патології на фоні базової терапії метилпреднізолоном в якості беззаспокійливих засобів доцільно рекомендувати мелоксикам, лорноксикам та кеторолак.

В представленій комбінації «метилпреднізолон-мелоксикам» відсутні можливі взаємодії як на фізико-хімічному рівні (при комбінації в лікарській формі) і на рівні фармакокінетичних стадій. Суміжний фармакологічний спектр метилпреднізолону і мелоксикаму припускає підвищений ризик розвитку побічних ефектів, пов'язаних з гіперпригніченням біосинтезу простагландинів і біосинтезу циклооксигенази (виразки шлунково-кишкового тракту), однак синергізм їх дії дозволяє зменшувати дози інгредієнтів, що входять до комбінації препаратів.

Ключові слова: експериментальний алергічний енцефаломієліт, розсіяний склероз, знеболення, нестероїдні протизапальні засоби.

Зв'язок публікації з плановими науково-дослідними роботами. В рамках науково-дослідної роботи кафедри фармакології і клінічної фармакології ДЗ «Дніпропетровська медична академія МОЗ України» «Системна фармакологія неопіодних анальгетиків та засобів медикаментозного захисту мозку за умов патологічних станів» (ДР № 0114U000935) вивчались особливості беззаспокійливої терапії за умов експериментального еквіваленту розсіяного склерозу (ЕЕРС).

Вступ. Сучасні стандарти вважають біль однією з найбільш актуальних медичних та соціально-економічних проблем сьогодення. Виконуючи сигнальну функцію, біль, перш за все, «попереджає» організм про небезпеку та захищає його від можливих надмірних пошкоджень. Однак, набуваючи затяжного, виснажливого характеру, біль перетворюється в джерело обтяжливих відчуттів, викликаючи цілий каскад дезадаптивних реакцій.

Традиційно для усунення або ж ослаблення проявів больового синдрому малої та середньої інтенсивності застосовують неопіодні анальгетики, в тому числі нестероїдні протизапальні лікарські засоби (НПЗЛЗ) та анальгетики-антипіретики [1]. Зазвичай їх призначають для лікування ноцицептивних больових синдромів, проте вони можуть бути ефективними і при невропатичних болях (ломоті, статич-

ній гіпералгезії, больовому синдрому при розсіяному склерозі (РС)), що визначає наукову та практичну значимість системних порівняльних фармакологічних досліджень механізмів активності лікарських засобів (в т.ч. безпечної терапії) і створює теоретичні передумови оптимізації фармакотерапії болю у хворих при різних нозологіях [2].

Дослідження виконувались на 72 білих нелінійних щурах масою 270-320 г, які утримувались у стандартних умовах віварію. Оцінку знеболюючого потенціалу анальгетиків проводили за методом електричного подразнення кореня хвоста щурів шляхом вивчення їх антиноцицептивної активності у інтактних тварин та реєстрації ноцицептивної відповіді (реакція вокалізації) за умов сформованого ЕАЕ при одноразовому введенні засобів на тлі 5-денної терапії метилпреднізолоном [3, 4]. Результатами порівняльного аналізу було встановлено, що для медикаментозної корекції больового синдрому за умов демієлінізуючої патології (ЕЕРС) на фоні базової терапії метилпреднізолоном в якості безпечних засобів доцільно рекомендувати мелоксикам, лорноксикам та кеторолак [5, 6, 7]. Проте комбіноване введення метилпреднізолону з антиноцицептивними засобами за умов модельованої патології не здатне повністю відновлювати м'язовий тонус, порушений індукцією ЕАЕ, та нормалізувати поведінкові реакції в тесті «відкрите поле»: застосування мелоксикаму,

целекоксибу, ібупрофену та кеторолаку статистично значимо збільшувало м'язовий тонус у 2,7 рази у порівнянні з іншими експериментальними групами та частково відновлювало дефіцит рухової активності в тесті «відкрите поле» у щурів з модельованим ЕЕРС [8, 9, 10].

Крім того, оцінкою впливу диклофенаку натрія, мелоксикаму, ібупрофену, лорноксикаму та целекоксибу на рівень активності простагландин-синтетази (PGH) в головному та спинному мозку у щурів з ЕЕРС зафіксовано, що максимальний протизапальний потенціал виявляв мелоксикам, котрий (з урахуванням базової терапії метилпреднізолоном) характеризувався високим рівнем болетамуючої дії та знижував активність PGH-синтази в головному та спинному мозку у 2,0 ($p \leq 0,05$) та у 1,7 ($p \leq 0,05$) рази відповідно у порівнянні з показниками групи ЕАЕ [11].

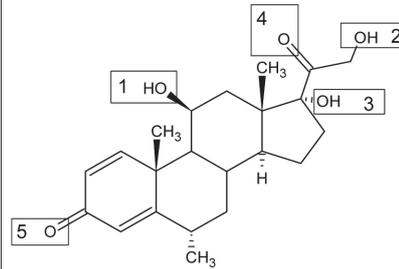
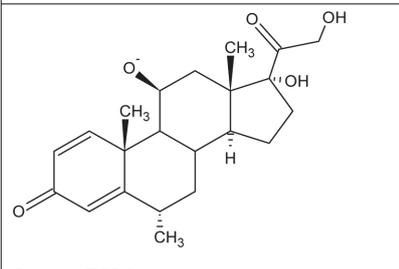
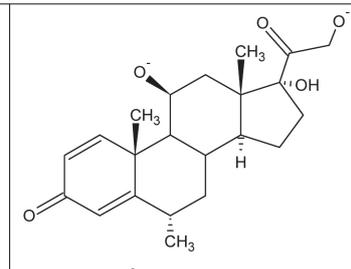
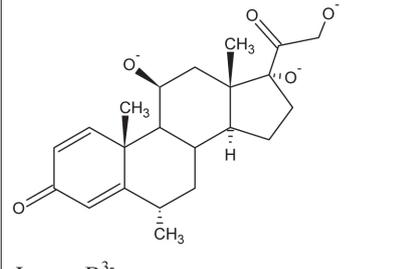
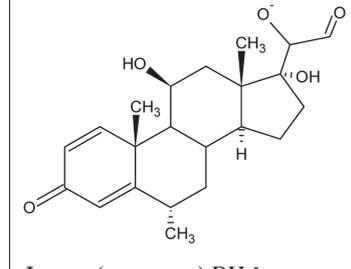
Відомо, що успішне використання комбінованих лікарських форм обмежено можливими взаємодіями індивідуальних сполук на фізико-хімічному, фармацевтичному та біологічному рівнях (фармакологічна взаємодія) та потребує попередньої оцінки можливої взаємодії та потенційної сумісності окремих фармацевтичних інгредієнтів. Дані вимоги можна реалізувати за допомогою підходів комп'ютерного моделювання, враховуючи взаємодію як на хімічному (утворення солей, перебіг реакцій конденсації, циклізації тощо), так і на органічному рівні з урахуванням відомих механізмів розвитку біологічної відповіді.

У зв'язку з цим метою роботи було прогнозування можливості комбінованого використання метилпреднізолону (як основного засобу базової терапії РС) та мелоксикаму (як ефективного болетамуючого засобу) за умов ЕЕРС.

Об'єкт і методи дослідження. Аналіз кислотнo-лужних властивостей проводився за допомогою програми ACD/pKa DB [12]. Молекулярна маса, розчинність, ліпофільність визначалися адитивними методами з використанням комп'ютерних програм [13, 14, 15]. Типи біомішеней (рецептори, ферменти, транспортери) були визначені з використанням відповідних літературних джерел [16, 17].

Результати дослідження та їх обговорення. Взаємодія молекул на молекулярному рівні визначається їх хімічною будовою, наявністю і реакційною здатністю певних функціональних груп. Враховуючи провідний характер електростатичної взаємодії (формування дисоціюючих солей / цвіттеріонів форм, протонування / депротонування в лімітуючих стадіях таутомірних перетворень тощо). Утворення катіонних / аніонних форм, залежне від умов рН середовища, слід визнати одним з провідних факторів, що обумовлюють

Таблиця 1 – Структурна формула, функціональні групи та протолітичні форми метилпреднізолону

 <p>Форма [BH₄]</p>	
 <p>Форма BH₂⁻</p>	 <p>Форма BH⁻</p>
 <p>Форма B³⁻</p>	 <p>Форма (таутомер) BH₂⁻</p>

можливість взаємодії розглянутих комбіаторних з'єднань.

В подальшому проведений аналіз функціональних груп та реакційної спроможності дослідних сполук. Так, у молекулі метилпреднізолону присутні п'ять потенційних функціональних груп – три гідроксильні (1-3) і дві карбонільні (4,5), що припускає можливість його протонування / депротонування і кислотно-лужні властивості. Рухливість протона зазначених гідроксильних груп, а також здатність до таутомерії сумарно припускають наявність існування п'яти протолітичних форм (табл. 1).

Високі значення констант іонізації наведених форм (табл. 2) вказують на переважне знаходження в неіонізованому вигляді, що відбивається на таких фізико-хімічних характеристиках, як коефіцієнти розподілу в системах, що містять гідрофільні і ліпофільні фази. Так, для неіонізованої форми (ВН₃) величина ліпофільності (logP) становить 1,99±0,54, в результаті чого розрахована розчинність у воді, яка є найнижчою з усіх можливих протолітичних форм (0,13 г/л) (табл. 2).

Збільшення рН середовища і послідовне утворення заряджених форм (депротонування) призводять до збільшення гідрофільності молекули (внаслідок збільшення заряду і площі полярної поверхні, Å²), підвищенню розчинності у воді і пониженню величини logD (табл. 2) за рахунок збільшення кількості груп – акцепторів протонів.

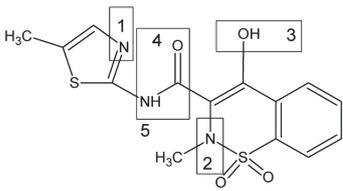
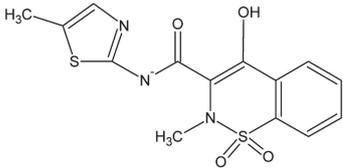
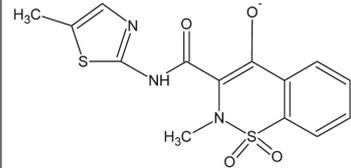
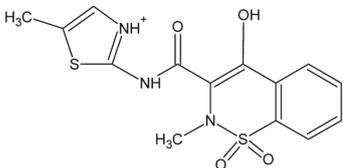
Слід зазначити, що розглянуті гідроксильні групи характеризуються слабкою кислотністю – величини рКа для них знаходяться вище 11, що обумовлено відсутністю суттєвих негативних індукційних ефектів та низькою рухливістю відповідних гідроксильних протонів. Як було зазначено раніше, для метилпреднізолону можлива таутомерія, що приводить до утворення потенційної протолітичної форми ВН₂- (табл. 2); проте кислотність гідроксилу, що утворюється, статистично недостовірно відрізняється від величин рКа інших гідроксильних груп. Можливість до таутомерії карбонільної групи в положенні 3 прегнанового скелету дуже низька, оскільки цей процес пов'язаний зі стеричними труднощами при переході від конформації «крісла» цієї частини молекули до планарної ароматичної структури.

У молекулі мелоксикаму можна виділити п'ять потенційно реакційно здатних груп, в яких процеси протонування / депротонування можуть протікати по чотирьох – віцінальному гідроксилу циклічної структури (група 3) і атомах азоту (групи 1, 2 і 5). Крім того, рухливий протон гідроксилу (група 3) припускає наявність таутомерної рівноваги, яке, втім, зрушено в бік утворення більш кислого фенольного гідроксилу (рКа 4,5±1,0) (табл. 3).

Таблиця 2 – Фізико-хімічні та кислотно-лужні властивості метилпреднізолону

	ВН ₂	ВН ²⁻	(таутомер) ВН ₂	В ³⁻	ВН ₃
pKa	14,59±0,7	12,98±0,1	12,48±0,7	13,14±0,2	-
Розчинність, г/л (25°C)	60,4	1,01	0,31	1,4	0,13
logD (logP)	-0,69	1,08	1,6	0,47	1,99±0,54
Кількість донорів протону	0	1	2	3	3
Кількість акцепторів протону	5	6	7	8	9

Таблиця 3 – Структура формула, функціональні групи та протолітичні форми мелоксикаму

 <p>Форма ВН₃</p>	
 <p>Форма ВН</p>	 <p>Форма ВН²⁻</p>
 <p>Форма ВН³⁺</p>	

Амідний азот в молекулі мелоксикаму більш рухливий внаслідок близького розташування сполучених електронних структур (тіазолове кільце, карбоніл і подвійний зв'язок бензотіазинового скелету), тому депротонування його можливе вже при рН нижче 11 (рКа=10,79±0,2). Лужність атома азоту тіазолового кільця вельми знижена за рахунок утворення сполученої структури, тому його протонування здійснюється тільки при значеннях рН нижче 3,0 (табл. 4). Здатність до утворення гідрофільних сполук призводить до того, що найбільша розчинність у воді відзначається для форми ВН-, приводячи разом з тим до зменшення ступеня розподілу в системі «октанол-вода» (logD=1,06). Протонування сульфамідного азоту протікає при дуже низьких значеннях рН внаслідок сильного негативного індукційного і мезомерного ефектів сульфатної групи, тому реакції даної групи не розглядалися.

Наступним важливим етапом фармакокінетичного аспекту використання метилпреднізолону та мелоксикаму став аналіз хімічних властивостей та можливої взаємодії. Гідроксильні групи в молекулі метилпреднізолону, як показано з розрахованих

Таблиця 4 – Фізико-хімічні властивості та кислотно-лужні властивості мелоксикаму

	BH_2	BH^-	BH^{2-}	B^{3+}
pK_a	-	$10,79 \pm 0,2$	$4,5 \pm 1,0$	$3,05 \pm 0,5$
Розчинність, г/л (25°C)	0,082	1,77	0,14	0,11
$\log D$ ($\log P$)	2.71	-1.06	2.39	2.41
Кількість донорів протону	2	1	0	0
Кількість акцепторів протону	6	6	7	8

величин pK_a , мають слабку кислотність, тому можливість протікання реакцій алкілювання по них (припускаючи їх участь в реакціях нуклеофільного заміщення в якості алкоксиліруючих агентів) слід визнати мінімальною. Однак можливим є участь метилпреднізолону в реакціях нуклеофільного приєднання по карбонільній зв'язку аліфатичного заступника прегнанового кільця (положення 17) (рис. 1).

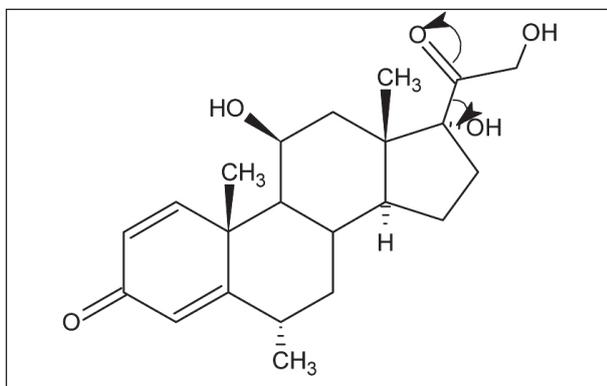


Рисунок 1 – Аналіз хімічних властивостей метилпреднізолону.

Навпаки, порівняно рухливий протон гідроксилу в молекулі мелоксикаму припускає можливість участі в реакціях як алкілювання, так і ацилювання. Однак метилпреднізолон в цих умовах, як було зазначено вище, не формує активних заряджених форм, у зазначеному інтервалі рН виявляє низьку розчинність

у воді (полярний розчинник), тому цей тип взаємодії між ними також слід вважати мало ймовірним.

Виходячи з величин pK_a мелоксикаму і метилпреднізолону, також не слід очікувати реакцій протонування по атомах азоту, оскільки розглянуті протолітичні форми метилпреднізолону утворюються при високих значеннях рН (рис. 2).

Наявність у молекулі мелоксикаму гідроксильної групи дає можливість припустити протікання реакцій окислення з утворенням хіноїдної форми, а також каталізованого кислотного (за рахунок дисоціації кислотої гідроксильної групи і генерації протона) гідролізу амідної групи.

Фармакологічна взаємодія. Фармакологічний тип взаємодії реалізується переважно через однакові (або пересічні) механізми дії, вплив на однакові рецепторні системи, пригнічення / індукції синтезу ферментів, що регулюють метаболічні реакції. У зв'язку з цим необхідним є розгляд механізмів дії даних сполук.

Метилпреднізолон взаємодіє зі специфічними цитоплазматичними рецепторами, стимулює синтез специфічних мРНК та призводить до утворення ліпокортину, який гальмує активність фосфоліпази A2 і пригнічує вивільнення простагландинів, ендоперекисів, лейкотрієнів (фактори запалення). Пригнічує вивільнення циклооксигенази (ЦОГ), головним чином ЦОГ-2. Знижує проникність капілярів, викликає стабілізацію мембран і зменшення виділення протеолітичних ферментів. У високих дозах метилпреднізолон може підвищувати збудливість тканин мозку і сприяє зниженню порогу судомної готовності. Протишокову і антитоксичну дію пов'язують з підвищенням артеріального тиску (за рахунок збільшення концентрації циркулюючих катехоламінів та відновлення чутливості до них адренорецепторів, а також вазоконстрикції), зниженням проникності судинної стінки, мембранопротекторними властивостями, активацією ферментів печінки, що беруть участь у метаболізмі ендо- та ксенобіотиків. Стимулює надлишкову продукцію соляної кислоти і пепсину в шлунку.

В свою чергу, механізм дії мелоксикаму полягає в інгібуванні синтезу простагландинів внаслідок ви-

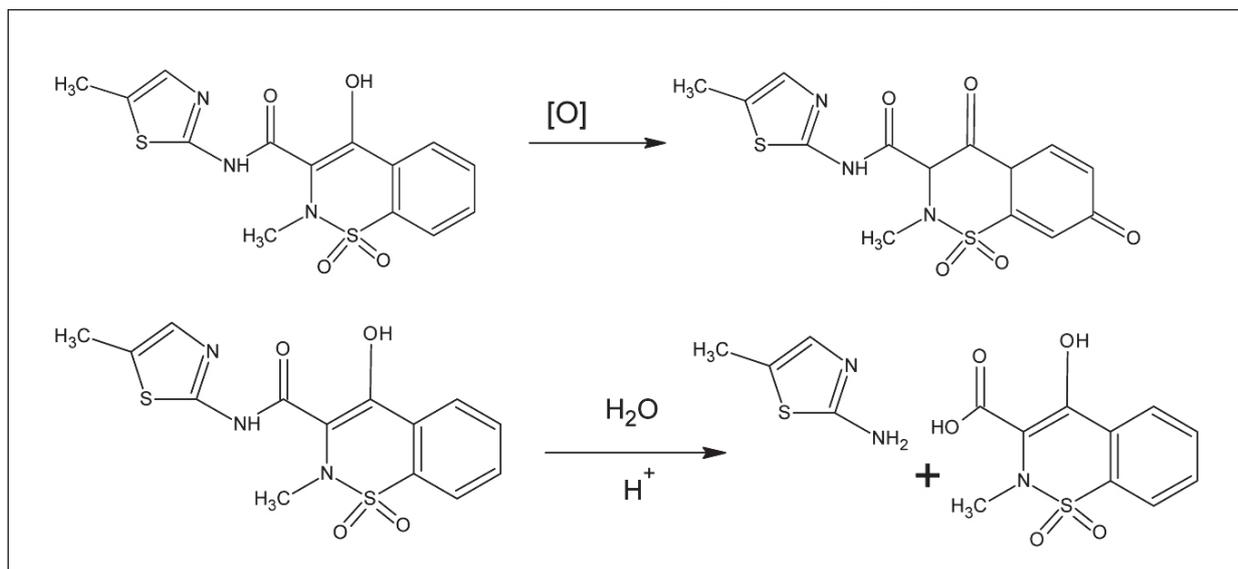


Рисунок 2 – Хімічні реакції за участю мелоксикаму.

біркового пригнічення ферментативної активності ЦОГ-2. При призначенні у високих дозах, тривалому застосуванні та індивідуальних особливостях організму селективність ЦОГ-2 знижується. Пригнічує синтез P_g в області запалення більшою мірою, ніж у слизовій оболонці шлунка або нирках, що пов'язано з відносно вибірковою інгібуванням ЦОГ-2. Рідше викликає ерозивно-виразковий захворювання шлунково-кишкового тракту.

Висновки. Таким чином, виходячи з вищевикладеного, можна зробити висновок, що в представленій комбінації «метилпреднізолон-мелоксикам» відсутні можливі взаємодії як на фізико-хімічному рівні (при комбінації в лікарській формі) і на рівні

фармакокінетичних стадій. Суміжний фармакологічний спектр метилпреднізолону і мелоксикаму припускає підвищений ризик розвитку побічних ефектів, пов'язаних з гіперпригніченням біосинтезу простагландинів і біосинтезу циклооксигеназ (виразки шлунково-кишкового тракту), однак синергізм їх дії дозволяє зменшувати дози інгредієнтів, що входять до комбінації препаратів.

Перспективи подальших досліджень полягають у продовженні наукової роботи з встановлення всіх можливих фармакокінетичних та фармакодинамічних взаємодій між препаратами базової фармакотерапії розсіяного склерозу та із засобами антиноцицептивної терапії.

Література

1. Nefedov AA, Mamchur VI. Otsenka antinotsitseptivnogo potentsiala antidepressantov v terapii nevropaticheskoy boli, indutsirovannoy eksperimentalnyim allergicheskim entsefalomielitom. Bukovynskiy medychnyi visnyk. 2016;1(77):94-98. [in Russian].
2. Mamchur V, Makarenko O, Nefedov O, Dronov S. Alhorytm klinichnogo vykorystannia nesteroidnykh protyzapalnykh likarskykh zasobiv: shcho varto pamiataty. Biblioteka simeinoho likaria ta simeinoi medsestry. 2015;4(55):32-37. [in Ukrainian].
3. Brune K, Lanz K. Mode of action peripheral analgesic. Arzneimittel Forsch. 1984;9:1060-1065.
4. Nefedov OO. Otsinka zneboliiuchoho potentsialu neopioidnykh analhetykiv za umov eksperymentalnoho alerhichnogo entsefalomielitu. Visnyk problem biolohii i medytsyny. 2014;4(116):108-112. [in Ukrainian].
5. Nefedov OO. Vplyv zneboliiuchoykh zasobiv na doslidno-orientovanu funktsiiu TsNS u shchuriv za umov eksperymentalnoho ekvivalentu rozsiianoho sklerozu. Svit medytsyny ta biolohii. 2014;4(46):135-139. [in Ukrainian].
6. Xu Z, Wu J, Zheng J. Design, synthesis and evaluation of a series of non-steroidal anti-inflammatory drug conjugates as novel neuroinflammatory inhibitors. Int. Immunopharmacol. 2015;25(2):528-537.
7. Nefedov AA, Belenichev IF, Nefodova EA, Bukhtiyarova NV, Levich SV, Dronov SN. Neuroprotective effect of citicoline and glucocorticosteroid combination under conditions of experimental demyelinating model of central nervous system. The journal of neurobehavioral sciences. 2018;3:131-136.
8. Siffirin V, Vogt J, Radbruch H. Multiple sclerosis – candidate mechanisms underlying CNS atrophy. Trends. Neurosci. 2010;33(4):202-210.
9. Nefedov AA, Mamchur VI. Vozmozhnosti farmakologicheskoy korrektsii kognitivnykh rasstroystv v usloviyakh eksperimentalnogo ekvivalenta rasseyanogo skleroza. Medychni perspektivy. 2015;2:4-11. [in Russian].
10. Palumbo SI, Toscano CD, Parente L, Weigert R, Bosetti F. The cyclooxygenase-2 pathway via the PGE2 EP2 receptor contributes to oligodendrocytes apoptosis in cuprizone-induced demyelination. J. Neurochem. 2012;121(3):418-427.
11. Nefedov OO, Mamchur VI. Zminy notsytseptivnogo potentsialu ta aktyvnosti PGH-syntazy za umov eksperymentalnoho ekvivalenta rozsiianoho sklerozu. Bukovynskiy medychnyi visnyk. 2015;3(75):114-117. [in Ukrainian].
12. WHO. ATC/DDD Index 2021 [Internet]. Oslo: WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology Norwegian Institute of Public Health; 2020 [cited 2020 Dec 17]. Available from: http://www.whocc.no/atc_ddd_index/.
13. Department of Health and Human Services. Dissolution Methods, Food and Drug Administration [Internet]. US: Department of Health and Human Services. Available from: http://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/dissolution/dsp_SearchResults_Dissolutions.sfm?PrintAll=1/.
14. DrugBank [Internet]. Available from: <http://www.drugbank.ca/drugs/>.
15. National Center for Biotechnology Information. PubChem substance [Internet]. USA: National Center for Biotechnology Information. Available from: <http://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/>.
16. Golovenko NYa. Fiziko-himicheskaya farmakologiya. Odessa; 2004. 720 s. [in Russian].
17. Nefedov AA. Vozmozhnosti farmakologicheskoy korrektsii bolevoogo sindroma pri rasseyanom skleroze. Bukovynskiy medychnyi visnyk. 2015;1(73):232-236. [in Russian].

ФАРМАКОЛОГІЯ АНТИНОЦИЦЕПЦІЇ ЗА УМОВ ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНОГО ЕКВІВАЛЕНТУ РОЗСІЯНОГО СКЛЕРОЗУ

Нефьодов О. О., М'ясоєд Ю. П., Соломенко М. В., Великородна-Танасійчук О. В., Баклунов В. В., Адегова Л. Я., Грузд В. В.

Резюме. Для усунення або ж ослаблення проявів больового синдрому малої та середньої інтенсивності застосовують неопіодні анальгетики, в тому числі нестероїдні протизапальні лікарські засоби (НПЗЛЗ) та анальгетики-антипіретики. Зазвичай їх призначають для лікування ноцицептивних больових синдромів, проте вони можуть бути ефективними і при невропатичних болях (ломоті, статичній гіпералгезії, больовому синдромі при розсіяному склерозі), що визначає наукову та практичну значимість системних порівняльних фармакологічних досліджень механізмів активності лікарських засобів (в т.ч. беззаспокійливої терапії) і створює теоретичні передумови оптимізації фармакотерапії болю у хворих при різних нозологіях. Результатами порівняльного аналізу було встановлено, що для медикаментозної корекції больового синдрому за умов демієлінізуючої патології на фоні базової терапії метилпреднізолоном в якості беззаспокійливого засобу доцільно рекомендувати мелоксикам, лорноксикам та кеторолак. Проте комбіноване введення метилпреднізолону з антиноцицептивними засобами за умов модельованої патології не здатне повністю відновлювати м'язовий тонус, порушений індукцією ЕАЕ, та нормалізувати поведінкові реакції в тесті «відкрите поле»: застосування мелоксикаму, целекоксибу, ібупрофену та кеторолаку статистично значимо збільшувало м'язовий тонус у 2,7 рази у порівнянні з іншими експериментальними групами та частково відновлювало дефіцит рухової активності в тесті «відкрите поле» у щурів з модельованим експериментальним еквівалентом розсіяного склерозу.

В представленій комбінації «метилпреднізолон-мелоксикам» відсутні можливі взаємодії як на фізико-хімічному рівні (при комбінації в лікарській формі) і на рівні фармакокінетичних стадій. Суміжний фармакологічний спектр метилпреднізолону і мелоксикаму припускає підвищений ризик розвитку побічних ефектів,

пов'язаних з гіперпригніченням біосинтезу простагландинів і біосинтезу циклооксигеназ (виразки шлунково-кишкового тракту), однак синергізм їх дії дозволяє зменшувати дози інгредієнтів, що входять до комбінації препаратів.

Ключові слова: експериментальний алергічний енцефаломієліт, розсіяний склероз, знеболення, нестероїдні протизапальні засоби.

PHARMACOLOGY OF ANTINOCYCEPTION UNDER EXPERIMENTAL EQUIVALENCE OF MULTIPLE SCLEROSIS

Nefodov O. O., Miasoied Yu. P., Solomenko M. V., Velykorodna-Tanasiichuk O. V.,

Baklunov V. V., Adehova L. Ia., Gruzd V. V.

Abstract. For the treatment of nociceptive pain syndromes, including multiple sclerosis, but they can be effective in neuropathic pain (aches, static hyperalgesia, pain in multiple sclerosis), which determines the scientific and practical significance of systemic comparative pharmacological studies of drug mechanisms. **Purpose of work:** predicting the possibility of combined use of methylprednisolone (as the main means of basic therapy of multiple sclerosis) and meloxicam (as an effective analgesic) under the conditions of the experimental equivalent of multiple sclerosis. **Object and methods.** Analysis of acid-base properties was performed using the program ACD/pKa DB. Molecular weight, solubility, lipophilicity were determined by additive methods using computer programs. Types of biotargets (receptors, enzymes, transporters) were determined using relevant literature sources. **Results.** The analysis of functional groups and reactivity of experimental compounds is carried out. Thus, in the molecule of methylprednisolone there are five potential functional groups – three hydroxyl (1-3) and two carbonyl (4,5), which suggests the possibility of its protonation / deprotonation and acid-base properties. There are five potentially reactive groups in the meloxicam molecule, in which the protonation / deprotonation processes can take place in four – vicinal hydroxyl of cyclic structure (group 3) and nitrogen atoms (groups 1, 2 and 5). Next was the analysis of chemical properties and possible interactions. Hydroxyl groups in the molecule of methylprednisolone, as shown from the calculated pKa values, have low acidity, so the possibility of alkylation reactions on them (assuming their participation in nucleophilic substitution reactions as alkoxylating agents) should be considered minimal. However, the participation of methylprednisolone in the nucleophilic addition reactions of the aliphatic substituent of the pregnant ring is possible. In contrast, the relatively mobile proton of hydroxyl in the meloxicam molecule suggests the possibility of participating in both alkylation and acylation reactions. However, methylprednisolone in these conditions, as mentioned above, does not form active charged forms, in the specified pH range shows low solubility in water (polar solvent), so this type of interaction between them should also be considered unlikely. Based on the pKa values of meloxicam and methyl prednisolone, we should not expect protonation reactions on nitrogen atoms, because the considered protolytic forms of methylprednisolone are formed at high pH values. **Conclusions.** In the presented combination “methylprednisolone-meloxicam” there are no possible interactions both at the physicochemical level (in combination in the dosage form) and at the level of pharmacokinetic stages. The related pharmacological spectrum of methylprednisolone and meloxicam suggests an increased risk of side effects associated with hyperinhibition of prostaglandin biosynthesis and cyclooxygenase biosynthesis (gastrointestinal ulcers), but the synergism of their action allows to reduce the combination of drugs.

Key words: experimental allergic encephalomyelitis, multiple sclerosis, analgesia, nonsteroidal anti-inflammatory drugs.

ORCID кожного автора та їх внесок до статті:

Nefodov O. O.: 0000-0002-5796-1852^{ABCD}

Miasoied Yu. P.: 0000-0003-3166-2608^{BC}

Solomenko M. V.: 0000-0001-6574-923X^{CF}

Velykorodna-Tanasiichuk O. V.: 0000-0003-4761-3894^{BC}

Baklunov V. V.: 0000-0003-4982-1523^{CD}

Adehova L. Ia.: 0000-0003-3234-0977^{CF}

Gruzd V. V.: 0000-0002-3630-6031^{BC}

Конфлікт інтересів:

Автори статті підтверджують відсутність конфлікту інтересів.

Адреса для кореспонденції

Нефьодов Олександр Олександрович

Дніпровський медичний інститут традиційної і нетрадиційної медицини

Адреса: Україна, 49000, м. Дніпро, вул. Севастопольська, 17

Тел.: +380731324363

E-mail: nefedov2406@gmail.com

А – концепція роботи та дизайн, **В** – збір та аналіз даних, **С** – відповідальність за статичний аналіз, **Д** – написання статті, **Е** – критичний огляд, **F** – остаточне затвердження статті.

Рецензент – доц. Луценко Р. В.

Стаття надійшла 03.02.2021 року

Стаття прийнята до друку 10.08.2021 року