

Оригинальная статья

УДК 547-326+615.21/.26

<https://doi.org/10.26907/2542-064X.2025.3.371-384>**Анальгетические и противовоспалительные свойства
пролекарственных бифармакоформных производных на основе
пиридоксина и кеторолака****О.С. Васильева, М.Н. Агафонова, М.В. Пугачев , А.Г. Маланьева, Ю.Г. Штырлин***Казанский (Приволжский) федеральный университет, г. Казань, Россия* *mpugache@kpfu.ru***Аннотация**

С помощью тестов механического и химического раздражения, а также модели острого воспаления исследованы анальгетические и противовоспалительные свойства трис- и тетракиспроизводных пиридоксина и кеторолака. Показано, что в моделях «Каррагениновый отек», «Укусные корчи», «Острое экссудативное воспаление» исследуемые соединения по анальгетической активности не уступают самому мощному из неопиоидных анальгетиков кеторолака трометамину, но при этом обладают более пролонгированным действием и меньшей токсичностью при ежедневном внутривенном введении в течение 14 сут.

Ключевые слова: пиридоксин, кеторолак, НПВС, анальгетическая активность, противовоспалительная активность, токсичность.

Заключение Комитета по этике. Исследования с участием животных одобрены Локальным этическим комитетом Казанского (Приволжского) федерального университета (протокол № 38 от 04.10.2022, протокол № 49 от 27.06.2024).

Благодарности. Исследование выполнено за счет гранта Российского научного фонда (проект № 24-23-00350, <https://rscf.ru/project/24-23-00350/>).

Для цитирования: Васильева О.С., Агафонова М.Н., Пугачев М.В., Маланьева А.Г., Штырлин Ю.Г. Анальгетические и противовоспалительные свойства пролекарственных бифармакоформных производных на основе пиридоксина и кеторолака // Учен. зап. Казан. ун-та. Сер. Естеств. науки. 2025. Т. 167, кн. 3. С. 371–384. <https://doi.org/10.26907/2542-064X.2025.3.371-384>.

Original article

<https://doi.org/10.26907/2542-064X.2025.3.371-384>

Analgesic and anti-inflammatory properties of biparmacophore prodrug derivatives based on pyridoxine and ketorolac

O.S. Vasileva, M.N. Agafonova, M.V. Pugachev✉, A.G. Malanyeva, Y.G. Shtyrilin

Kazan Federal University, Kazan, Russia

✉mpugache@kpfu.ru

Abstract

The analgesic and anti-inflammatory properties of tris- and tetrakis-derivatives of pyridoxine and ketorolac were examined using mechanical and chemical irritation tests and acute inflammation model. In the carrageenan-induced paw edema, acetic acid-induced writhing, and cute exudative inflammation models, the compounds provided analgesic efficacy comparable to that of ketorolac tromethamine, the most potent non-opioid analgesic, but with a longer duration of action and reduced toxicity after 14 days of daily intragastric administration.

Keywords: pyridoxine, ketorolac, NSAIDs, analgesic activity, anti-inflammatory activity, toxicity

Institutional Review Board Statement. The animal study protocols were approved by the Local Ethics Committee of Kazan Federal University (protocol no. 38 dated October 4, 2022; protocol no. 49 dated June 27, 2024).

Acknowledgments. This study was supported by the Russian Science Foundation (project no. 24-23-00350, <https://rscf.ru/project/24-23-00350/>).

For citation: Vasileva O.S., Agafonova M.N., Pugachev M.V., Malanyeva A.G., Shtyrilin Y.G. Analgesic and anti-inflammatory properties of biparmacophore prodrug derivatives based on pyridoxine and ketorolac. *Uchenye Zapiski Kazanskogo Universiteta. Seriya Estestvennye Nauki*, 2025, vol. 167, no. 3, pp. 371–384. <https://doi.org/10.26907/2542-064X.2025.3.371-384>. (In Russian)

Введение

В последние десятилетия наиболее известными и употребляемыми нестероидными противовоспалительными средствами (НПВС) неселективного типа (неселективные ингибиторы циклооксигеназы) являются кетопрофен, кеторолак, ибупрофен, диклофенак, индометацин и напроксен [1]. Несмотря на эффективность действия препаратов данного класса, их применение, к сожалению, сопровождается значительными побочными эффектами со стороны желудочно-кишечного тракта [2–4]. Для селективных ингибиторов ЦОГ-2 (коксибов) патологии желудочно-кишечного тракта встречаются реже, однако для них, в свою очередь, характерны высокие риски негативного воздействия на сердечно-сосудистую и выделительную системы [5, 6]. Кроме того, большинство современных НПВС эффективны только в случае острых воспалений и кратковременных болевых синдромов и малорезультативны в отношении хронических процессов и нейропатической боли [7], что ограничивает область

применения этих препаратов. Так, для пациентов с хроническими болями и заболеваниями суставов НПВС являются малоэффективными. Поэтому важной задачей современного здравоохранения является разработка подходов к усилению профиля безопасности и длительности действия НПВС.

В литературе известны концепции разработки НПВС с низкой токсичностью путем получения пролекарственных соединений на основе НПВС с защищенной карбоксильной группой. Примерами таких соединений могут служить функционализированные производные разных классов (сложных эфиров, амидов, ацеталей и др.) на основе НПВС, которые при попадании в организм высвобождают активные метаболиты [8–11]. Реализация такого подхода позволяет существенно повысить безопасность НПВС, но при этом сопровождается и существенным снижением их противовоспалительной и анальгетической активности. Для решения этой проблемы представляется перспективным создание бифармакофорных производных, что было успешно подтверждено на примере бифармакофорного кандидата в противовоспалительное средство KFU-01 (рис. 1) на основе пиридоксина, содержащего четыре фрагмента напроксена [12]. Благодаря синергетическому действию пиридоксина и напроксена, KFU-01 не уступает напроксену по противовоспалительной активности, превосходит его по пролонгированности действия и при этом является более безопасным [12]. Однако анальгетическая активность KFU-01 не столь высока.

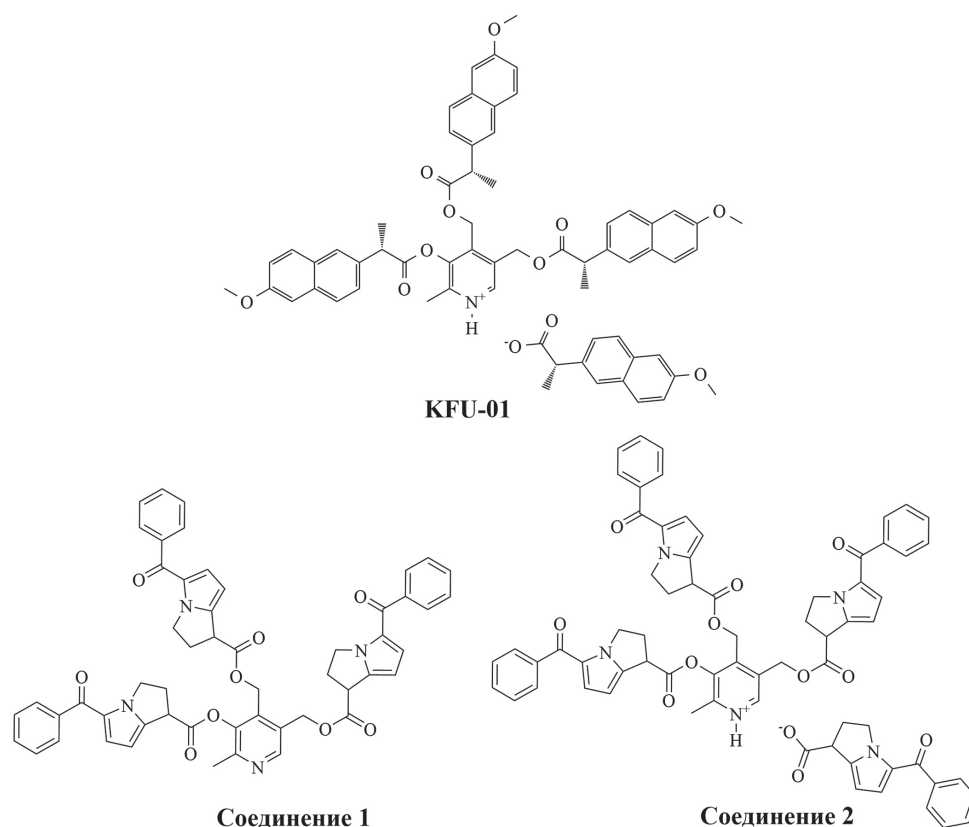


Рис. 1. Структура кандидата в противовоспалительное лекарственное средство KFU-01, трис- (соединение 1) и тетракис- (соединение 2) производных пиридоксина и кеторолака

Fig. 1. Chemical structure of the anti-inflammatory drug candidate KFU-01, tris- (compound 1) and tetrakis- (compound 2) derivatives of pyridoxine and ketorolac

В продолжение систематических работ по синтезу и исследованию биологической активности соединений на основе пиридоксинового скелета [13] синтезированы и прове-

дены первичные исследования анальгетических свойств бифармакофорного лекарственного средства на основе пиридоксина и кеторолака [14] – самого мощного неопиоидного анальгетика, широко применяемого в медицинской практике [15, 16]. Согласно результатам первичных исследований полученные трис- (соединение **1**, рис. 1) и тетракис- (соединение **2**, рис. 1) производные пиридоксина и кеторолака не уступают по анальгетической активности кеторолака трометамину в тесте термического раздражения («Горячая пластина»), но при этом более безопасны (LD_{50} более 2000 мг/кг, тогда как LD_{50} кеторолака составляет 189 мг/кг [17]).

В настоящей работе проведено углубленное доклиническое исследование токсичности пролекарственных соединений **1** и **2** при многократном внутрижелудочном введении в течение 14 сут и изучены анальгетические и противовоспалительные свойства на моделях острого химического раздражения на крысах («Каррагениновый отек», «Уксусные корчи», «Острое экссудативное воспаление (перитонит)»).

1. Экспериментальная часть

1.1. Условия содержания животных. Исследования проводили на крысах линии Wistar и мышах CD-1 обоих полов в возрасте 4–6 недель (питомник лабораторных животных ООО «Кролинфо», Россия). Животных содержали в поликарбонатных клетках, снабженных решетчатой крышкой из нержавеющей стали с углублением для корма, съемным разделителем, поликарбонатной поилкой и держателем для этикетки. Крыс и мышей кормили комбикормом для содержания лабораторных животных (ООО «Зилубаг», Россия). В качестве подстилки использовали обеспыленный кукурузный подстил (ВетКормТорг, Россия). Животные имели свободный доступ к воде и корму. Клетки с крысами и мышами содержали в комнатах, где поддерживали 12-часовой цикл освещения с автоматическим включением и выключением, температуру 19–25 °С, относительную влажность 30–70 %. Время адаптации животных перед началом эксперимента составляло не менее 10 дней.

1.2. Дизайн исследования. В экспериментальные группы отбирали животных без видимых внешних дефектов. Экспериментальные и контрольные группы включали по 20 особей (10 самцов, 10 самок), вес которых на момент начала эксперимента составлял не менее 180–220 г для крыс и 20–25 г для мышей. Исследуемые соединения и препарат сравнения (кеторолака трометамин (номер партии 141020, АО «Активный компонент», Россия) вводили внутрижелудочно в виде суспензии в 1 %-ном водном растворе крахмала, вводимая доза исследуемых веществ была эквивалентна дозе препарата сравнения (табл. 1) [18]. Животным в контрольной группе вводили 1 %-ный раствор крахмала. Все исследования *in vivo* проводили в соответствии с «Руководством по проведению доклинических исследований лекарственных средств» [17].

1.3. Исследование анальгетической активности на модели механического раздражения «Каррагениновый отек». Воспалительную гипералгезию (повышенная чувствительность к боли в воспаленных тканях) индуцировали субплантарным введением крысам 0.1 мл 1 %-ного раствора каррагенина и оценивали эффект по снижению порога болевой чувствительности [17]. Измерения проводили на воспаленной лапе с использованием анальгезиметра (UgoBasile, США). Давление, приложенное к воспаленной лапе, измеряли в диапазоне 0–750 г с шагом 30 г. Исследуемые вещества вводили внутрижелудочно через 2 ч после введения каррагенина. Анальгетический эффект оценивали по уменьшению гипералгезии через 1 и 2 ч после введения исследуемых соединений и препарата сравнения.

Табл. 1. Схема эксперимента по оценке специфической активности исследуемых соединений и препарата сравнения

Table 1. Experimental framework for evaluating the specific activity of the studied compounds and the reference drug

Группа	Пол	Число животных в группе	Соединение	Введенная доза, мг/кг
1	самцы	10	Контроль	—
2	самки	10		
3	самцы	10		
4	самки	10	Кеторалака трометамин	5.00
5	самцы	10	1	6.10
6	самки	10		
7	самцы	10	2	5.83
8	самки	10		

1.4. Исследование анальгетической активности на модели химического раздражения «Укусные корчи». Болевые реакции у мышей вызывали внутрибрюшинным введением 0.75 %-ного раствора уксусной кислоты из расчета 0.1 мл на 10 г массы тела животного [19]. Исследуемые вещества вводили зондом в желудок за 2 ч до индукции корчей. В течение последующих 15 мин после инъекций подсчитывали количество «корчей», возникающих в ответ на введение химического раздражающего агента для каждого животного. Анальгетический эффект, выраженный в процентах по сравнению с контролем, оценивали по уменьшению количества «корчей» и одновременному вытягиванию хотя бы одной задней конечности.

1.5. Исследование противовоспалительной активности на модели острого экссудативного воспаления (перитонит) у мышей. Исследуемые вещества вводили мышам внутримышечно с помощью зонда за 2 ч до индукции воспаления. Острую экссудативную реакцию (перитонит) вызывали внутрибрюшинным введением 0.75 %-ного раствора уксусной кислоты в дозе 1 мл на 10 г массы тела [17]. Через 3 ч животных подвергали эктотанализу ингаляцией CO₂, вскрывали брюшную полость, собирали экссудат и переносили его в пробирки для взвешивания. Антиэкссудативный эффект оценивали по уменьшению массы экссудата по сравнению с контрольной группой. Эффективность определяли по степени снижения экссудативной реакции.

1.6. Оценка нежелательных побочных явлений при многократном введении. После ежедневного многократного внутримышечного введения на протяжении 14 сут проводили патоморфологический анализ, в рамках которого оценивали способность исследуемых соединений вызывать различные повреждения у крыс (язвы на слизистых оболочках, повреждения желудочно-кишечного тракта и т. п.). Степень повреждений оценивали по 4-балльной шкале:

- 0 баллов – отсутствие повреждений;
- 0.5 балла – гиперемия;
- 1 балл – единичные незначительные повреждения (1 или 2 точечных кровоизлияния);
- 2 балла – множественные повреждения (эрозии, точечные кровоизлияния);
- 3 балла – значительные и множественные повреждения слизистой (эрозии, кровоизлияния);
- 4 балла – грубые повреждения, охватывающие всю поверхность слизистой (массивные кровоизлияния, эрозии, перфорации).

Кроме того, проводили оценку иммунотоксического ответа (отбирали и взвешивали массу тимуса и селезенки), а также гематологический анализ после многократного введения исследуемых соединений. Для оценки гематологических параметров забирали кровь методом кардиопункции в микропробирки объемом 1.5 мл с добавлением цитрата натрия в качестве антикоагулянта в соотношении 9 : 1 (на 9 частей крови 1 часть цитрата). Анализ проводили на гематологическом анализаторе Abacus Junior Vet (Diatron Messtechnik, Австрия).

1.7. Статистическая обработка данных. Статистические расчеты проводили с использованием языка программирования R версии 3.6.3 в среде RStudio версии 1.1.463 (Posit Software, США). Нормальность распределения исследуемых данных проверяли с помощью теста Шапиро – Уилка. Большинство параметров в экспериментальных группах показали распределение, отличное от нормального. Поэтому для выявления статистически значимых различий между исследуемыми группами использовали непараметрический тест Краскела – Уоллиса с поправкой на множественные сравнения по методу Бенджамини – Хохберга (тест Данна, если необходимо сравнение более двух групп). В качестве критического уровня значимости был установлен порог $p < 0.05$. Результаты представляли в виде диаграмм и таблиц. Данные на диаграммах представлены в виде кратности различий (логарифм отношения среднего значения в экспериментальной группе к среднему значению в контрольной группе). Данные в таблицах приведены в виде среднего значения $\pm$ стандартное отклонение для каждой исследуемой группы.

2. Результаты и их обсуждение

Как показано ранее в работе [14] по данным теста термического раздражения «Горячая пластина», соединение **2** обладает анальгезирующим эффектом на протяжении 2 ч, а кеторолака трометамин – в течение только 1 ч, причем значение ЛД₅₀ для соединений **1** и **2** составляет более 2000 мг/кг и превосходит препарат сравнения более чем в 10 раз. Эти первичные данные позволяют высказать предположение о наличии у соединения **2** пролонгированного действия и возможности исследования не только острой токсичности соединений **1** и **2**, но и подострой токсичности при многократном ежедневном введении. С целью проверки этой гипотезы, а также для выявления противовоспалительных свойств исследуемых соединений, в работе проведено более детальное исследование производных пиридоксина и кеторолака на расширенной панели тестов *in vivo*.

2.1. Анальгетическая активность соединений 1 и 2 на модели острого механического раздражения «Каррагениновый отек». Модель острого раздражения лапы крыс «Каррагениновый отек» позволяет оценить анальгетическую активность исследуемых соединений по снижению порога болевой чувствительности в ответ на механическое раздражение тканей. Установлены достоверные различия относительно контрольной группы через 1 ч после внутрижелудочного введения исследуемых соединений и препарата сравнения у самок, получавших соединение **2**, а также у самцов и самок, получавших соединение **1** (рис. 2). Из приведенных данных видно, что анальгетический эффект соединений **1** и **2** сохраняется на протяжении 2 ч как у самок, так и у самцов. В случае кеторолака трометамин различия относительно контрольной группы для животных обоих полов не наблюдаются.

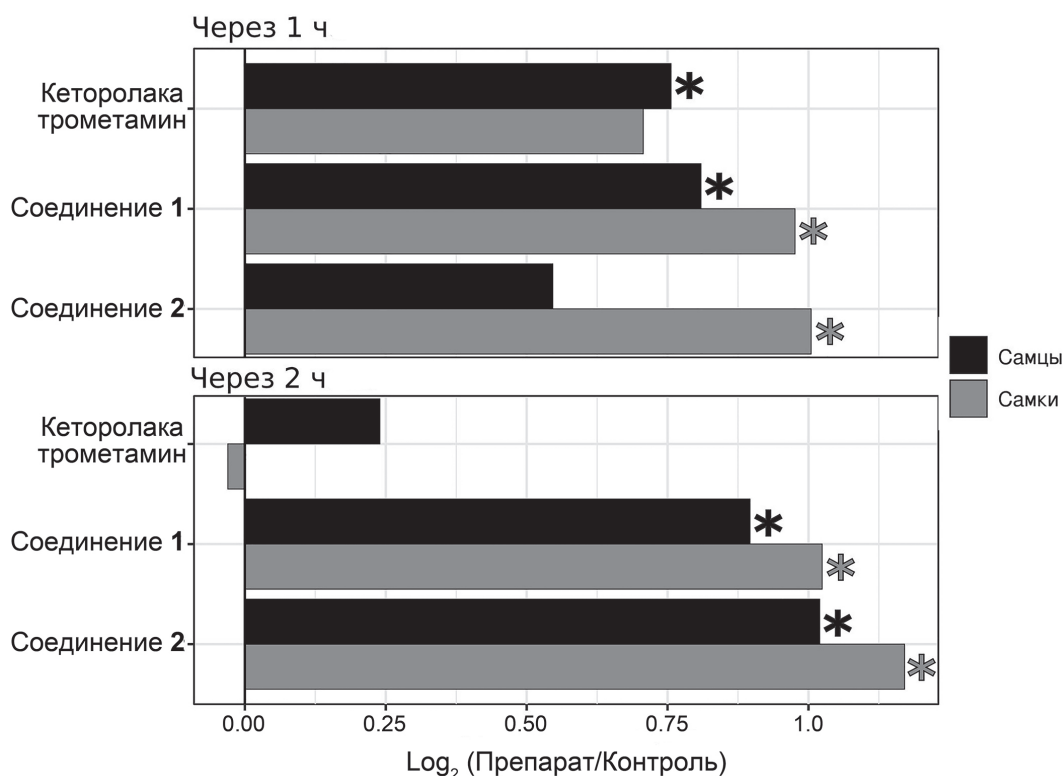


Рис. 2. Анальгетическая активность в модели острого механического раздражения лапы крыс в тесте «Каррагениновый отек», определяемая по величине порога болевой реакции в ответ на давление, приложенное к воспаленной лапе, через 1 и 2 ч после внутрижелудочного введения соединений 1 и 2 и кеторолака трометамин (*статистически значимое отличие от контрольной группы)

Fig. 2. Analgesic activity in the carrageenan-induced rat paw edema model evaluated by the pain threshold in response to mechanical pressure applied to the inflamed paw 1 and 2 h after the intragastric administration of compounds 1 and 2 and ketorolac tromethamine (*statistically significant difference vs. control group)

2.2. Анальгетическая активность соединений 1 и 2 на модели острого химического раздражения «Укусные корчи». Анальгетический эффект исследуемых соединений был подтвержден и результатами теста химического болевого раздражения «Укусные корчи», предназначенного для исследования острой висцеральной и глубокой боли и являющегося одной из немногих моделей, которая позволяет дать количественную оценку проявляющегося эффекта. Специфическая болевая реакция, называемая «корчи», моделируется методом химического раздражения брюшины и сопровождается характерными движениями у животных (сокращение и расслабление брюшных мышц, вытягивание задних конечностей и пригибание спины), которые подсчитываются в контрольной и опытной группах. В ходе исследования установлена высокая анальгетическая активность соединения 2, для которого при внутрижелудочном способе введения показано достоверное (более 50 %) снижение количества корчей у животных обоих полов (табл. 2). Для соединения 1 и кеторолака трометамин показано лишь небольшое снижение количества корчей, при этом значительной анальгетической активности в используемой дозе не выявлено.

Согласно результатам, полученным в тестах механического и химического раздражения, анальгетическая активность соединений 1 и 2 не только не уступает, но даже и превосходит препарат сравнения по пролонгированности действия.

Табл. 2. Количество корчей в контрольной и экспериментальных группах, получавших соединения **1** и **2** или кеторолака трометамин (*статистически значимое отличие от контрольной группы)

Table 2. Number of writhes in the control group and the experimental groups treated with compounds **1** and **2** or ketorolac tromethamine (*statistically significant difference vs. control group)

Соединение	Введенная доза, мг/кг	Пол животных	Количество корчей
Контроль	—	самцы	22 ± 7
		самки	26 ± 8
Кеторалака трометамин	5.00	самцы	19 ± 5
		самки	19 ± 8
1	6.10	самцы	21 ± 14
		самки	18 ± 8
2	5.83	самцы	11 ± 5*
		самки	15 ± 6*

2.3. Оценка противовоспалительной активности соединений **1 и **2** на модели острого экссудативного воспаления (перитонит) у мышей.** Данная модель позволяет исследовать механизмы воспаления и оценивать эффекты изучаемых соединений в условиях острого воспалительного ответа. В ходе оценки противовоспалительной активности учитывается влияние исследуемых соединений и препарата сравнения на количество перитонеальной жидкости у мышей, образующейся в ответ на внутрибрюшинное введение уксусной кислоты (табл. 3). Показано, что количество экссудата у группы, получавшей соединение **1**, снижается на 53 %, а у группы, получавшей соединение **2**, – на 70 %. Согласно полученным результатам, соединение **2** проявляет сопоставимую с препаратом сравнения противовоспалительную активность на модели острого экссудативного воспаления.

Табл. 3. Количество перитонеальной жидкости у мышей в контрольной и экспериментальных группах, получавших внутривенно соединения **1** и **2** или кеторолака трометамин (*статистически значимое отличие от контрольной группы)

Table 3. Volume of peritoneal fluid in mice from the control group and the experimental groups treated with compounds **1** and **2** or ketorolac tromethamine (*statistically significant difference vs. control group)

Соединение	Введенная доза, мг/кг	Пол животных	Масса перитонеального экссудат, г
Контроль	—	самцы	0.4 ± 0.2
		самки	0.25 ± 0.09
Кеторалака трометамин	5.00	самцы	0.07 ± 0.07*
		самки	0.06 ± 0.04*
1	6.10	самцы	0.09 ± 0.06*
		самки	0.15 ± 0.07
2	5.83	самцы	0.10 ± 0.08*
		самки	0.10 ± 0.04*

2.4. Результаты исследования токсического действия соединений **1 и **2** и препарата сравнения при многократном внутривенном введении крысам.** Исследуемые соединения и препарат сравнения животным вводили ежедневно с помощью зонда в течение 2-х недель. После 14-ти дней введения было проведено патоморфологическое

вскрытие, в ходе которого оценивали состояние внутренних органов. Отдельно фиксировали массу тимуса и селезенки, так как изменение массы этих лимфоидных органов является важным индикатором активности иммунной системы [20, 21]. Показано отсутствие каких-либо различий в массе селезенки и тимуса в контрольной и опытных группах. В процессе патоморфологического вскрытия также проведен осмотр внутренних органов, включая желудок, печень, почки и кишечник. При оценке ulcerогенного действия показано, что для соединений **1** и **2** степень повреждений соответствует 1 баллу, а для препарата сравнения – 2.5 баллам. Также важно отметить, что, в отличие от препарата сравнения, для соединений **1** и **2** патологических изменений в почках не обнаружено.

Проведен общий анализ крови грызунов после многократного внутрижелудочного введения соединений **1** и **2** и кеторолака трометамин (табл. 4). Препарат сравнения приводит к снижению уровня гемоглобина и эритроцитов у самцов и самок, а также уровня гематокрита у самок относительно нормы. У животных, получавших соединения **1** и **2**, эти параметры сохраняются в норме. Полученные данные позволяют сделать вывод о том, что исследуемые производные пиридоксина не оказывают негативного влияния на кроветворную систему.

Табл. 4. Гематологические показатели после 14-дневного внутрижелудочного введения соединений **1** и **2** или кеторолака трометамин (*статистически значимое отличие от контрольной группы)

Table 4. Hematological parameters after 14 days of intragastric administration of compounds **1** and **2** or ketorolac tromethamine (*statistically significant difference vs. control group)

Показатель	Значение в норме	Кеторолака трометамин	Соединение 1	Соединение 2
Самцы (♂)				
Лейкоциты	11 ± 2	10 ± 2	13.8 ± 0.5	13 ± 2
Лимфоциты	9 ± 2	7 ± 1	10 ± 1	9 ± 1
Промежуточные клетки	0.38 ± 0.03	0.39 ± 0.03	0.7 ± 0.1	0.5 ± 0.8
Лимфоциты, %	81 ± 14	71 ± 9	73 ± 11	70 ± 9
Промежуточные клетки, %	3.8 ± 0.5	4.5 ± 0.8	5 ± 1	3 ± 1
Эритроциты	7.6 ± 0.2	6.6 ± 0.7*	7.7 ± 0.5	7.9 ± 0.4
Гемоглобин	154 ± 6	139 ± 13*	149 ± 4	155 ± 7
Гематокрит	38 ± 1	35 ± 2	36 ± 6	40 ± 2
Тромбоциты	372 ± 33	419 ± 45	396 ± 31	350 ± 32
Тромбоцит	0.24 ± 0.04	0.28 ± 0.06	0.25 ± 0.04	0.22 ± 0.03
Самки (♀)				
Лейкоциты	13 ± 1	13 ± 2	13 ± 4	12 ± 1
Лимфоциты	10 ± 2	10 ± 1	10 ± 2	9 ± 2
Промежуточные клетки	0.30 ± 0.04	0.6 ± 0.1	0.62 ± 0.03	0.58 ± 0.03
Лимфоциты, %	82 ± 4	77 ± 4	76 ± 6	78 ± 4
Промежуточные клетки, %	2.6 ± 0.6	5 ± 1	4 ± 2	6 ± 2
Эритроциты	7.3 ± 0.5	5 ± 1*	7.2 ± 0.3	6.6 ± 0.2
Гемоглобин	154 ± 14	117 ± 22*	148 ± 4	138 ± 8
Гематокрит	38 ± 3	30 ± 4*	37 ± 1	35 ± 2
Тромбоциты	314 ± 30	436 ± 29*	348 ± 27	400 ± 37
Тромбоцит	0.20 ± 0.05	0.28 ± 0.01	0.21 ± 0.02	0.25 ± 0.06

Заключение

Проведенные исследования показали высокую анальгетическую и противовоспалительную активность бифармакофорных трис- и тетракиспроизводных пиридоксина и кеторолака, сопоставимую или превышающую этот показатель для препарата сравнения кеторолака трометамин. При этом соединения **1** и **2** имеют более благоприятный профиль безопасности по отношению к желудочно-кишечному тракту, выделительной и кроветворной системам грызунов, которые более всего подвержены патологическим изменениям под действием НПВС. Таким образом, трис- и тетракиспроизводные пиридоксина и кеторолака можно рассматривать как перспективные доклинические кандидаты для разработки высокоэффективных и безопасных НПВС пролонгированного действия.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflicts of Interest. The authors declare no conflicts of interest.

Литература

1. Dwivedi A.K., Gurjar V., Kumar S., Singh N. Molecular basis for nonspecificity of nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) // *Drug Discovery Today*. 2015. V. 20, No 7. P. 863–873. <https://doi.org/10.1016/j.drudis.2015.03.004>.
2. Handa O., Naito Y., Fukui A., Omatsu T., Yoshikawa T. The impact of non-steroidal anti-inflammatory drugs on the small intestinal epithelium // *J. Clin. Biochem. Nutr.* 2014. V. 54, No 1. P. 2–6. <https://doi.org/10.3164/jcbl.13-84>.
3. Blanca-Lopez N., Soriano V., Garcia-Martin E., Canto G., Blanca M. NSAID-induced reactions: Classification, prevalence, impact, and management strategies // *J. Asthma Allergy*. 2019. V. 12. P. 217–233. <https://doi.org/10.2147/JAA.S164806>.
4. Bombardier C., Laine L., Reicin A., Shapiro D., Burgos-Vargas R., Davis B., Day R., Ferraz M.B., Hawkey C.J., Hochberg M.C., Kvien T.K., Schnitzer T.J. Comparison of upper gastrointestinal toxicity of rofecoxib and naproxen in patients with rheumatoid arthritis // *N. Engl. J. Med.* 2000. V. 343, No 21. P. 1520–1528. <https://doi.org/10.1056/NEJM200011233432103>.
5. Raja S.N., Carr D.B., Cohen M., Finnerup N.B., Flor H., Gibson S., Keefe F.J., Mogil J.S., Ringkamp M., Sluka K.A., Song X.-J., Stevens B., Sullivan M.D., Tutelman P.R., Ushida T., Vader K. The revised International Association for the Study of Pain definition of pain: Concepts, challenges, and compromises // *Pain*. 2020. V. 161, No 9. P. 1976–1982. <https://doi.org/10.1097/j.pain.0000000000001939>.
6. Khan S., Andrews K.L., Chin-Dusting J.P.F. Cyclo-oxygenase (COX) inhibitors and cardiovascular risk: Are non-steroidal anti-inflammatory drugs really anti-inflammatory? // *Int. J. Mol. Sci.* 2019. V. 20, No 17. Art. 4262. <https://doi.org/10.3390/ijms20174262>.
7. Havelin J., Imbert I., Cormier J., Allen J., Porreca F., King T. Central sensitization and neuropathic features of ongoing pain in a rat model of advanced osteoarthritis // *J. Pain*. 2016. V. 17, No 3. P. 374–382. <https://doi.org/10.1016/j.jpain.2015.12.001>.
8. Ahmed M., Azam F., Gbaj A., Zetrini A.E., Abodlal A.S., Rghigh A., Elmahdi E., Hamza A., Salama M., Bensaber S.M. Ester prodrugs of ketoprofen: Synthesis, in vitro stability, in vivo biological evaluation and in silico comparative docking studies against COX-1 and COX-2 // *Curr. Drug Discovery Technol.* 2016. V. 13, No 1. P. 41–57. <https://doi.org/10.2174/1570163813666160119092807>.
9. Jain S., Tran S., El Gendy M.A.M., Kashfi K., Jurasz P., Velázquez-Martínez C.A. Nitric oxide release is not required to decrease the ulcerogenic profile of nonsteroidal anti-inflammatory drugs // *J. Med. Chem.* 2012. V. 55, No 2. P. 688–696. <https://doi.org/10.1021/jm200973j>.

10. Bonina F., Puglia C., Santagati N.A., Saija A., Tomaino A., Tita B. Oligoethylene ester derivatives of ketoprofen, naproxen and diclofenac as oral prodrugs: A pharmacological evaluation // *Pharmazie*. 2002. V. 57, No 8. P. 552–555.
11. Sehajpal S., Prasad D.N., Singh R.K. Prodrugs of non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs): A long march towards synthesis of safer NSAIDs // *Mini-Rev. Med. Chem.* 2018. V. 18, No 14. P. 1199–1219. <https://doi.org/10.2174/1389557518666180330112416>.
12. Штырлин Ю.Г., Павельев Р.С., Иксанова А.Г., Штырлин Н.В., Пугачев М.В., Балакин К.В., Аймалетдинов А.А., Ганиев И.М., Маланьева А.Г. Нестероидное противовоспалительное средство на основе напроксена, обладающее низкой гастротоксичностью // Патент РФ на изобретение № 2629367. 2017. Бюл. ФИПС № 25.
13. Штырлин Ю.Г., Петухов А.С., Стрельник А.Д., Штырлин Н.В., Иксанова А.Г., Пугачев М.В., Павельев Р.С., Дзюркевич М.С., Гарипов М.Р., Балакин К.В. Химия пиридоксина в разработке лекарственных средств // *Изв. АН. Сер. хим.* 2019. № 5. С. 911–945.
14. Пугачев М.В., Агафонова М.Н., Васильева О.С., Фафанова Е.М., Штырлин Ю.Г. Синтез и анальгетическая активность пролекарственных бифармакофорных производных на основе пиридоксина и кеторолака // *Учен. зап. Казан. ун-та. Сер. Естеств. науки*. 2024. Т. 166, Вып. 4. С. 608–622. <https://doi.org/10.26907/2542-064X.2024.4.608-622>.
15. Forrest J.B., Heitlinger E.L., Revell S. Ketorolac for postoperative pain management in children // *Drug Saf.* 1997. V. 16, No 5. P. 309–329. <https://doi.org/10.2165/00002018-199716050-00003>.
16. Hil'ovská L., Jendželovský R., Fedoročko P. Potency of non-steroidal anti-inflammatory drugs in chemotherapy // *Mol. Clin. Oncol.* 2015. V. 3, No 1. P. 3–12. <https://doi.org/10.3892/mco.2014.446>.
17. Миронов А.Н. Руководство по проведению доклинических исследований лекарственных средств. М.: Гриф и К, 2012. 944 с.
18. Granados-Soto V., López-Muñoz F.J., Hong E., Flores-Murrieta F.J. Relationship between pharmacokinetics and the analgesic effect of ketorolac in the rat // *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 1995. V. 272, No 1. P. 352–356. [https://doi.org/10.1016/S0022-3565\(25\)24336-1](https://doi.org/10.1016/S0022-3565(25)24336-1).
19. Bhuiyan M.M.R., Bhuiya N.M.M.A., Hasan M.N., Nahar U.J. *In vivo* and *in silico* evaluation of antinociceptive activities of seed extract from the *Holarrhena antidysenterica* plant // *Heliyon*. 2020. V. 6, No 5. Art. e03962. <https://doi.org/10.1016/j.heliyon.2020.e03962>.
20. Loveless S.E., Hoban D., Sykes G., Frame S.R., Everds N.E. Evaluation of the immune system in rats and mice administered linear ammonium perfluorooctanoate // *Toxicol. Sci.* 2008. V. 105, No 1. P. 86–96. <https://doi.org/10.1093/toxsci/kfn113>.
21. Randolph G.J., Ivanov S., Zinselmeyer B.H., Scallan J.P. The lymphatic system: Integral roles in immunity // *Annu. Rev. Immunol.* 2017. V. 35. P. 31–52. <https://doi.org/10.1146/annurev-immunol-041015-055354>.

References

1. Dwivedi A.K., Gurjar V., Kumar S., Singh N. Molecular basis for nonspecificity of nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs). *Drug Discovery Today*, 2015, vol. 20, no. 7, pp. 863–873. <https://doi.org/10.1016/j.drudis.2015.03.004>.
2. Handa O., Naito Y., Fukui A., Omatsu T., Yoshikawa T. The impact of non-steroidal anti-inflammatory drugs on the small intestinal epithelium. *J. Clin. Biochem. Nutr.*, 2014, vol. 54, no. 1, pp. 2–6. <https://doi.org/10.3164/jcbn.13-84>.
3. Blanca-Lopez N., Soriano V., Garcia-Martin E., Canto G., Blanca M. NSAID-induced reactions: Classification, prevalence, impact, and management strategies. *J. Asthma Allergy*, 2019, vol. 12, pp. 217–233. <https://doi.org/10.2147/JAA.S164806>.
4. Bombardier C., Laine L., Reicin A., Shapiro D., Burgos-Vargas R., Davis B., Day R., Ferraz M.B., Hawkey C.J., Hochberg M.C., Kvien T.K., Schnitzer T.J. Comparison of upper gastrointestinal toxicity

- of rofecoxib and naproxen in patients with rheumatoid arthritis. *N. Engl. J. Med.*, 2000, vol. 343, no. 21, pp. 1520–1528. <https://doi.org/10.1056/NEJM200011233432103>.
5. Raja S.N., Carr D.B., Cohen M., Finnerup N.B., Flor H., Gibson S., Keefe F.J., Mogil J.S., Ringkamp M., Sluka K.A., Song X.-J., Stevens B., Sullivan M.D., Tutelman P.R., Ushida T., Vader K. The revised International Association for the Study of Pain definition of pain: Concepts, challenges, and compromises. *Pain*, 2020, vol. 161, no. 9, pp. 1976–1982. <https://doi.org/10.1097/j.pain.0000000000001939>.
 6. Khan S., Andrews K.L., Chin-Dusting J.P.F. Cyclo-oxygenase (COX) inhibitors and cardiovascular risk: Are non-steroidal anti-inflammatory drugs really anti-inflammatory? *Int. J. Mol. Sci.*, 2019, vol. 20, no. 17, art. 4262. <https://doi.org/10.3390/ijms20174262>.
 7. Havelin J., Imbert I., Cormier J., Allen J., Porreca F., King T. Central sensitization and neuropathic features of ongoing pain in a rat model of advanced osteoarthritis. *J. Pain*, 2016, vol. 17, no. 3, pp. 374–382. <https://doi.org/10.1016/j.jpain.2015.12.001>.
 8. Ahmed M., Azam F., Gbaj A., Zetrini A.E., Abodlal A.S., Rghigh A., Elmahdi E., Hamza A., Salama M., Bensaber S.M. Ester prodrugs of ketoprofen: Synthesis, in vitro stability, in vivo biological evaluation and in silico comparative docking studies against COX-1 and COX-2. *Curr. Drug Discovery Technol.*, 2016, vol. 13, no. 1, pp. 41–57. <https://doi.org/10.2174/1570163813666160119092807>.
 9. Jain S., Tran S., El Gendy M.A.M., Kashfi K., Jurasz P., Velázquez-Martínez C.A. Nitric oxide release is not required to decrease the ulcerogenic profile of nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *J. Med. Chem.*, 2012, vol. 55, no. 2, pp. 688–696. <https://doi.org/10.1021/jm200973j>.
 10. Bonina F., Puglia C., Santagati N.A., Saija A., Tomaino A., Tita B. Oligoethylene ester derivatives of ketoprofen, naproxen and diclofenac as oral prodrugs: A pharmacological evaluation. *Pharmazie*, 2002, vol. 57, no. 8, pp. 552–555.
 11. Sehajpal S., Prasad D.N., Singh R.K. Prodrugs of non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs): A long march towards synthesis of safer NSAIDs. *Mini-Rev. Med. Chem.*, 2018, vol. 18, no. 14, pp. 1199–1219. <https://doi.org/10.2174/1389557518666180330112416>.
 12. Shtyrilin Y.G., Pavelyev R.S., Iksanova A.G., Shtyrilin N.V., Pugachev M.V., Balakin K.V., Aimaletdinov A.M., Ganiev I.M., Malan'eva A.G. Nonsteroid anti-inflammatory agent based on naproxen with low gastrototoxicity. Patent RF no. 2629367. *Byull. FIPS*, 2017, no. 25. (In Russian)
 13. Shtyrilin Y.G., Petukhov A.S., Strelnik A.D., Shtyrilin N.V., Iksanova A.G., Pugachev M.V., Pavelyev R.S., Dzyurkevich M.S., Garipov M.R., Balakin K.V. Chemistry of pyridoxine in drug design. *Russ. Chem. Bull.*, 2019, vol. 68, no. 5, pp. 911–945. <https://doi.org/10.1007/s11172-019-2504-5>.
 14. Pugachev M.V., Shtyrilin N.V., Agafonova M.N., Vasileva O.S., Fafanova E.M., Shtyrilin Y.G. Synthesis and analgesic properties of prodrug bipharmacophore compounds based on pyridoxine and ketorolac. *Uchenye Zapiski Kazanskogo Universiteta Seriya Estestvennye Nauki*, 2024, vol. 166, no. 4, pp. 608–622. <https://doi.org/10.26907/2542-064X.2024.4.608-622>. (In Russian)
 15. Forrest J.B., Heitlinger E.L., Revell S. Ketorolac for postoperative pain management in children. *Drug Saf.*, 1997, vol. 16, no. 5, pp. 309–329. <https://doi.org/10.2165/00002018-199716050-00003>.
 16. Hiřovská L., Jendřelovský R., Fedoročko P. Potency of non-steroidal anti-inflammatory drugs in chemotherapy. *Mol. Clin. Oncol.*, 2015, vol. 3, no. 1, pp. 3–12. <https://doi.org/10.3892/mco.2014.446>.
 17. Mironov A.N. *Rukovodstvo po provedeniyu doklinicheskikh issledovaniy lekarstvennykh sredstv* [Guidelines for Preclinical Studies of Drugs]. Moscow, Grif i K, 2012. 944 p. (In Russian)
 18. Granados-Soto V., López-Muñoz F.J., Hong E., Flores-Murrieta F.J. Relationship between pharmacokinetics and the analgesic effect of ketorolac in the rat. *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, 1995, vol. 272, no. 1, pp. 352–356. [https://doi.org/10.1016/S0022-3565\(25\)24336-1](https://doi.org/10.1016/S0022-3565(25)24336-1).
 19. Bhuiyan M.M.R., Bhuiya N.M.M.A., Hasan M.N., Nahar U.J. *In vivo* and *in silico* evaluation of antinociceptive activities of seed extract from the *Holarrhena antidysenterica* plant. *Heliyon*, 2020, vol. 6, no. 5, art. e03962. <https://doi.org/10.1016/j.heliyon.2020.e03962>.

20. Loveless S.E., Hoban D., Sykes G., Frame S.R., Everds N.E. Evaluation of the immune system in rats and mice administered linear ammonium perfluorooctanoate. *Toxicol. Sci.*, 2008, vol. 105, no. 1, pp. 86–96. <https://doi.org/10.1093/toxsci/kfn113>.
21. Randolph G.J., Ivanov S., Zinselmeyer B.H., Scallan J.P. The lymphatic system: Integral roles in immunity. *Annu. Rev. Immunol.*, 2017, vol. 35, pp. 31–52. <https://doi.org/10.1146/annurev-immunol-041015-055354>.

Информация об авторах

Ольга Сергеевна Васильева, научный сотрудник НИЛ «Лаборатория по разработке лекарственных средств для терапии заболеваний, вызываемых резистентными микроорганизмами» Научно-образовательного центра фармации, Казанский (Приволжский) федеральный университет

E-mail: OISVasileva@kpfu.ru

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4147-7521>

Мария Николаевна Агафонова, кандидат химических наук, старший научный сотрудник НИЛ «Лаборатория по разработке лекарственных средств для терапии заболеваний, вызываемых резистентными микроорганизмами» Научно-образовательного центра фармации, Казанский (Приволжский) федеральный университет

E-mail: Mariya.Agafonova@kpfu.ru

ORCID: <https://orcid.org/0000-00015286-4116>

Михаил Владимирович Пугачев, кандидат химических наук, старший научный сотрудник отдела медицинской химии Научно-образовательного центра фармации, Казанский (Приволжский) федеральный университет

E-mail: mpugache@kpfu.ru

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9111-2662>

Альбина Геннадьевна Маланьева, ведущий инженер НИЛ «Лаборатория по разработке лекарственных средств для терапии заболеваний, вызываемых резистентными микроорганизмами» Научно-образовательного центра фармации, Казанский (Приволжский) федеральный университет

E-mail: AGMalaneva@kpfu.ru

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4408-5363>

Юрий Григорьевич Штырлин, доктор химических наук, доцент, ведущий научный сотрудник отдела медицинской химии Научно-образовательного центра фармации, Казанский (Приволжский) федеральный университет

E-mail: Yurii.Shtyrlin@kpfu.ru

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2777-719X>

Author Information

Olga S. Vasileva, Researcher, Laboratory of Drugs Against Resistant Microorganisms, Scientific and Educational Center for Pharmacy, Kazan Federal University

E-mail: OISVasileva@kpfu.ru

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4147-7521>

Mariya N. Agafonova, Cand. Sci. (Chemistry), Senior Researcher, Laboratory of Drugs Against Resistant Microorganisms, Scientific and Educational Center for Pharmacy, Kazan Federal University

E-mail: Mariya.Agafonova@kpfu.ru

ORCID: <https://orcid.org/0000-00015286-4116>

Mikhail V. Pugachev, Cand. Sci. (Chemistry), Senior Researcher, Department of Medicinal Chemistry, Scientific and Educational Center for Pharmacy, Kazan Federal University

E-mail: mpugache@kpfu.ru

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9111-2662>

Albina G. Malanyeva, Leading Engineer, Laboratory of Drugs Against Resistant Microorganisms, Scientific and Educational Center for Pharmacy, Kazan Federal University

E-mail: AGMalaneva@kpfu.ru

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4408-5363>

Yurii G. Shtyrilin, Dr. Sci. (Chemistry), Associate Professor, Leading Researcher, Department of Medicinal Chemistry, Scientific and Educational Center of Pharmacy, Kazan Federal University

E-mail: Yurii.Shtyrilin@kpfu.ru

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2777-719X>

Поступила в редакцию 29.11.2024

Принята к публикации 31.01.2025

Received November 29, 2024

Accepted January 31, 2025