

УДК 576.32/.36

ФАРМАКОДИНАМИЧЕСКИЕ И ФИЗИКО-ХИМИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА ПРИРОДНЫХ, СИНТЕТИЧЕСКИХ И ПОЛУСИНТЕТИЧЕСКИХ ОПИОИДНЫХ АЛКАЛОИДОВ

Д.С. Демкова, 3 курс

Научный руководитель – В.М. Гречко, старший преподаватель
Полесский государственный университет

Опиоидные анальгетики на протяжении десятилетий сохраняют статус основного средства терапии острой и хронической боли, особенно в онкологической практике [1, с. 569; 2, с. 199]. При этом природные, полусинтетические и синтетические представители данного класса существенно различаются по физико-химическим свойствам, механизмам действия и фармакологическим эффектам, что определяет принципиальные различия в их клиническом применении.

Одним из таких анальгетиков является морфин, который относится к природным алкалоидам опиума, который действует на опиоидные рецепторы центральной нервной системы, подавляя передачу болевых сигналов и снижая как физическое ощущение боли, так и её эмоциональную оценку. В медицине морфин применяют для купирования сильной боли при травмах, в послеоперационном периоде, при инфаркте миокарда и у онкологических больных. Фентанил, напротив, является полностью синтетическим опиоидом, который по анальгетической активности примерно в 100 раз превосходит морфин. Он действует очень быстро, но непродолжительно, поэтому чаще всего используется в анестезиологии для наркоза во время операций, а также в виде пластырей для лечения хронической сильной боли, например, у онкологических пациентов [6, с. S3]. Этилморфин, известный под названием дионин, представляет собой полусинтетическое производное морфина, однако его анальгезирующее и наркотическое действие значительно слабее, чем у морфина – его чаще сравнивают с кодеином. Основное медицинское применение дионина – это подавление упорного кашля (как противокашлевое средство), а в офтальмологии растворы и мази на его основе используют для снятия боли и уменьшения воспаления при заболеваниях роговицы и радужной оболочки глаза. PubChem даёт точные данные о веществах (формулы, статус, медицинское применение), а SwissADME прогнозирует их поведение в организме. В связи с этим, целью работы является исследование физико-химических и фармакокинетических свойств для выявления корреля-

ций между их структурой, липофильностью и способностью проникать через гематоэнцефалический барьер.

Метод исследования физико-химических и фармакокинетических свойств опиоидных алкалоидов включает два этапа: сначала в базе PubChem по названию вещества находят его каноническую SMILES-строку, затем эту строку вводят в онлайн-инструмент SwissADME, который рассчитывает физико-химические свойства (липофильность, TPSA, доноры/акцепторы водородных связей), фармакокинетику (проникновение через ГЭБ и ЖКТ, взаимодействие с CYP450), радар биодоступности и синтетическую доступность, после чего данные систематизируют для сравнительного анализа [3, с. 42717].

Сравнительный анализ трёх соединений позволил выявить чёткую закономерность: переход от природного морфина к полусинтетическому этилморфину и синтетическому фентанилу сопровождается последовательным снижением полярности (TPSA: 52,93 → 41,9 → 23,55 Å²), ростом липофильности и улучшением проницаемости через мембраны. При этом сдвигается и профиль взаимодействия с ферментами метаболизма: морфин и этилморфин зависимы от CYP2D6, тогда как фентанил – преимущественно от CYP3A4 [5, с. 485]. Принципиально различается и субстратный статус в отношении Р-гликопротеина: морфин является его субстратом, тогда как этилморфин и фентанил – нет [4, с. 179].

Таким образом, структурные модификации опиоидного фармакофора – от замены одной гидроксильной группы в полусинтезе до полного отказа от морфинанового скелета в синтетических опиоидах – определяют кардинальные изменения физико-химических и фармакодинамических свойств, открывая широкие возможности для рационального дизайна опиоидных анальгетиков с улучшенным терапевтическим профилем.

Список использованных источников

1. Hardman, J.G. Goodman & Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics / J.G. Hardman, L.E. Limbird, A. Goodman Gilman. – 10th ed. – New York : McGraw-Hill, 2001. – 2148 p.
2. Машковский, М.Д. Лекарственные средства : в 2 т. / М.Д. Машковский. – 16-е изд., перераб. и доп. – М. : Новая волна, 2012. – Т. 1. – 1216 с.
3. Daina, A. SwissADME: a free web tool to evaluate pharmacokinetics, drug-likeness and medicinal chemistry friendliness of small molecules / A. Daina, O. Michielin, V. Zoete // Sci. Rep. – 2017. – Vol. 7. – P. 42717.
4. Schinkel, A.H. P-Glycoprotein, a gatekeeper in the blood-brain barrier / A.H. Schinkel // Adv. Drug Deliv. Rev. – 1999. – Vol. 36, № 2–3. – P. 179–194.
5. Lötsch, J. Morphine-6-glucuronide: an analgesic of the future? / J. Lötsch, G. Geisslinger // Clin. Pharmacokinet. – 2001. – Vol. 40, № 7. – P. 485–499.
6. Stanley, T.H. The history and development of the fentanyl series / T.H. Stanley // J. Pain Symptom Manage. – 1992. – Vol. 7, № 3 (Suppl.). – P. S3–S7.