

Химико-токсикологические свойства и методы определения нестероидных противовоспалительных препаратов

**В.А. Кутяков^{1, 2}, Е.В. Харитоновна¹, Л.В. Труфанова¹,
В.Ю. Ендржеевская-Шурыгина¹, С.И. Пашенко¹**

¹Красноярский государственный медицинский университет им. В.Ф. Войно-Ясенецкого, Российская Федерация, 660022, Красноярск, ул. Партизана Железняка, д. 1;

²Красноярское краевое бюро судебно-медицинской экспертизы, Российская Федерация, 660049, Красноярск, Проспект Мира, д. 35

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Кутяков Виктор Андреевич – доцент кафедры биологической химии с курсом медицинской, фармацевтической и токсикологической химии Красноярского государственного медицинского университета им. В.Ф. Войно-Ясенецкого (КрасГМУ), судебный эксперт-химик, Красноярского краевого бюро судебно-медицинской экспертизы, кандидат биологических наук. Тел.: +7 (923) 579-46-25. E-mail: victor-koutjakov@yandex.ru. *ORCID: 0000-0001-7814-4176*

Харитоновна Екатерина Викторовна – старший преподаватель кафедры биологической химии с курсом медицинской, фармацевтической и токсикологической химии КрасГМУ, кандидат фармацевтических наук. Тел.: +7 (923) 288-33-97. E-mail: ekaterinav1201@gmail.com. *ORCID: 0000-0002-1359-9249*

Труфанова Людмила Васильевна – профессор кафедры биологической химии с курсом медицинской, фармацевтической и токсикологической химии КрасГМУ, кандидат биологических наук. Тел. +7 (391) 228-07-69. E-mail:trufanova@mail.ru. *ORCID: 0000-0002-3669-373X*

Ендржеевская-Шурыгина Виктория Юлиановна – доцент кафедры биологической химии с курсом медицинской, фармацевтической и токсикологической химии КрасГМУ, кандидат химических наук. Тел.: +7 (391) 228-07-69. E-mail: 9135145077@mail.ru. *ORCID: 0000-0002-1380-0280*

Пашенко Светлана Ивановна – ассистент кафедры биологической химии с курсом медицинской, фармацевтической и токсикологической химии КрасГМУ. Тел.: +7 (391) 228-07-69. E-mail:psi51@mail.ru. *ORCID: 0000-0002-4571-6411*

РЕЗЮМЕ

Нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП) представляют собой группу лекарственных веществ, которые широко применяются из-за их анальгетического, антипиретического, противовоспалительного эффектов во всем мире, при этом большинство из них отпускается без рецепта. В связи с этим существует опасность отравления при передозировке или систематическом приеме, которое может протекать без выраженной симптоматики. Тяжелые отравления характеризуются метаболическим ацидозом, конвульсиями, комой, острой почечной недостаточностью и др. Особые случаи составляют факты употребления препаратов данной группы с немедицинскими целями. НПВП различны по химической структуре и поэтому отличаются друг от друга по силе и особенностям действия, частоте и проявлениям побочных эффектов. Модификация или введение новых функциональных групп в лекарственные препараты приводят к снижению или увеличению побочных эффектов – установлена положительная зависимость между липофильными, бромированными соединениями и цитотоксичностью, в то время как фторирование соединений данной группы снижает риск возникновения нежелательных эффектов. Для минимизации системного эффекта на фармацевтический рынок выпускаются различные лекарственные формы (крем, гель, пена для кожи). Описаны современные методы идентификации, количественного определения лекарственных веществ данной группы в различных биологических объектах при проведении химико-токсикологического анализа, обсуждается возможность применения современных методов для установления факта применения НПВП в т.ч. с немедицинскими целями. Определение биомаркеров с использованием протеомной технологии для ранней диагностики патологических изменений при систематическом приеме НПВП является перспективным диагностическим направлением. Представлены структурные основы препаратов, их классификация.

Ключевые слова: нестероидные противовоспалительные препараты, методы определения, химико-токсикологический анализ, протеомные методы, токсикологическое значение.

Для цитирования: Кутяков В.А., Харитоновна Е.В., Труфанова Л.В., Ендржеевская-Шурыгина В.Ю., Пашенко С.И. Химико-токсикологические свойства и методы определения нестероидных противовоспалительных препаратов. Фармация, 2020; 69 (6): 13–19. <https://doi.org/10.29296/25419218-2020-06-03>

THE CHEMICAL AND TOXICOLOGICAL PROPERTIES OF NONSTEROIDAL ANTI-INFLAMMATORY DRUGS AND METHODS FOR THEIR DETERMINATION

V.A. Kutuyakov^{1,2}, E.V. Kharitonova¹, L.V. Trufanova¹, V.Yu. Endrzheevskaya-Shurygina¹, S.I. Pashchenko¹¹V.F. Voyno-Yasenetsky Krasnoyarsk State Medical University, 1, Partisan Zheleznyak St., Krasnoyarsk 660022, Russian Federation;²Krasnoyarsk Territorial Forensic Medical Bureau, 35, Peace Prospect, Krasnoyarsk 660049, Russian Federation

INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

Kutyakov Victor Andreevich – Associate Professor of the Department of biological chemistry with courses of medical, pharmaceutical and toxicological chemistry Krasnoyarsk State Medical University named after V.F. Voyno-Yasenetsky (KrasGMU), Forensic chemist, Krasnoyarsk Regional Bureau of Forensic Medical Examination, PhD. Tel.: +7 (923) 579-4625. E-mail: victor-koutjakov@yandex.ru. *ORCID: 0000-0001-7814-4176*

Kharitonova Ekaterina Viktorovna – Senior Lecturer of the Department of biological chemistry with courses of medical, pharmaceutical and toxicological chemistry KrasGMU, PhD. Tel.: +7 (923) 288-33-97. E-mail: ekaterinav1201@gmail.com. *ORCID: 0000-0002-1359-9249*

Trufanova Lyudmila Vasilievna – Professor of the Department of biological chemistry with courses of medical, pharmaceutical and toxicological chemistry KrasGMU, PhD. Tel.: +7 (391) 228-07-69. E-mail: trufanova@mail.ru. *ORCID: 0000-0002-3669-373X*

Endrzheevskaya-Shurygina Viktoria Yulianovna – Associate Professor of the Department of biological chemistry with courses of medical, pharmaceutical and toxicological chemistry KrasGMU, PhD. Tel.: +7 (391) 228-07-69. E-mail: 9135145077@mail.ru. *ORCID: 0000-0002-1380-0280*

Pashchenko Svetlana Ivanovna – Assistant of the Department of biological chemistry with courses of medical, pharmaceutical and toxicological chemistry KrasGMU. Tel.: +7 (391) 228-07-69. E-mail: psi51@mail.ru. *ORCID: 0000-0002-4571-6411*

SUMMARY

Nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) are a group of widely used analgesic, antipyretic, and anti-inflammatory agents in the world, with most of them sold over the counter. In this connection, there is a danger of poisoning from a drug overdose or systematic intake, which can proceed without obvious symptoms. Severe poisonings are characterized by metabolic acidosis, convulsions, coma, acute renal failure, etc. The facts of using the drugs in this group for non-medical purposes make up special cases. NSAIDs vary in chemical structure and therefore differ from each other in the strength and characteristics of action, the frequency and manifestations of side effects. The modification or introduction of new functional groups into medications leads to a decrease or increase in side effects: a positive relationship has been established between lipophilic, brominated compounds and cytotoxicity, while fluorination of the compounds in this group reduces the risk of undesirable effects. To minimize the systemic effect, various dosage forms (cream, gel, and foam for the skin) are brought to the pharmaceutical market. The paper describes modern techniques to identify and quantify the drugs of this group in various biological objects during chemical and toxicological analysis and discusses the possibility of using current methods to establish the fact of using NSAIDs, including those for non-medical purposes. Determination of biomarkers using proteomic technology for the early diagnosis of pathological changes in the systematic administration of NSAIDs is a promising diagnostic area. The structural foundations of the drugs and their classification are presented.

Key words: nonsteroidal anti-inflammatory drugs, determination methods, chemical and toxicological analysis, proteomic methods, toxicological significance.

For reference: Kutuyakov V.A., Kharitonova E.V., Trufanova L.V., Endrzheevskaya-Shurygina V.Yu., Pashchenko S.I. The chemical and toxicological properties of nonsteroidal anti-inflammatory drugs and methods for their determination. *Farmatsiya*, 2020; 69 (6): 13–19. <https://doi.org/10.29296/25419218-2020-06-03>

Введение

Воспаление является защитным ответом организма на стрессовые факторы, при неблагоприятном исходе которого развиваются различные патологические реакции. Хроническое воспаление, в основном, характеризуется окислительным стрессом и длительным течением, что может привести к непоправимому повреждению тканей, органов и даже смерти. Применение нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП) широко распространено не только в клинической практике, но и в повседневной жизни. Это связано как с легкостью доступности лекарственных средств, так и с многогранностью их эффектов – противовоспалительным, жаропонижающим, анальгетическим, а также с

уменьшением бактериальной колонизации контактных линз и предотвращением адгезии к эпителиальным клеткам роговицы человека.

НПВП – высокоэффективные средства, однако при их использовании, к сожалению, наблюдаются многочисленные побочные эффекты – желудочно-кишечные кровотечения, нефротоксичность, негативное воздействие на сердечно-сосудистую систему и т.д. Открытие циклооксигеназы-2 (ЦОГ-2) дало четкое представление о механизме их действия и возможности поиска препаратов избирательного действия на данный фермент. Однако физиологическая значимость этого фермента очень высока, что поставило под сомнение преимущества селективного ингибирования ЦОГ-2. Как следствие, появился инте-

рес к новым терапевтическим подходам и стратегиям [1].

Механизм действия НПВП был открыт в 1971 г. Sir John Vane установил, что данная группа препаратов имеет общую фармакологическую активность – ингибирование простагландинов. Позже им же было установлено, что НПВП снижают активность ферментов, участвующих в синтезе простаноидов (простагландина, простациклина и тромбоксана) и ЦОГ, существующей в двух формах (ЦОГ-1, ЦОГ-2). ЦОГ-1 является конститутивной, выполняет физиологически важные функции (поддержание нормальной работы почек, агрегация тромбоцитов, целостность слизистой оболочки желудка и т.д.). ЦОГ-2 в норме отсутствует в большинстве клеток, однако концентрация фермента увеличивается в ответ на воспалительные процессы [2].

Препараты группы НПВП обладают общими фармакологическими эффектами, при этом они имеют различную химическую структуру (см. таблицу).

Гибкость белка играет важную роль в биомолекулярном распознавании. Понимание гибкости рецептора помогает сделать компьютерное моделирование лигандного связывания с белками более точным, что может помочь повысить эффективность разработки лекарственных средств. В свою очередь, это предоставит возможность персонализированного лечения с учетом генетических особенностей каждого пациента [4]. Биоскрининг данных, исследования *in vitro* и *in vivo* противовоспалительной активности, анализ ферментативной активности ЦОГ-2 показали, что некоторые N-содержащие (арил/гетероарил-пиразол-1-ил)бензолсульфаниламиды (целекоксиб) обладают потенциальной активностью и оказались более мощными ингибиторами ЦОГ-2, чем исходные препараты – целекоксиб и флюфенамовая кислота [5].

Исследование острой токсичности некоторых фенольных производных 2-(4-фенилхинолина-2-ил) показало, что соединения безопасны до предела допустимой дозы (100 мкг/кг массы тела) и проявляют эффект ингибирования ЦОГ-2, а также обладают противоболевым, противовоспалительным потенциалами. Таким образом, указанные соединения были определены в качестве терапевтически мощных НПВП без побочных эффектов [6].

Структурные изменения в химическом соединении оказывают выраженное влияние на цитотоксичность. Установлено, что более липо-

фильные и бромированные соединения обладают наибольшей способностью вызывать патологические изменения в клетках. Кроме того, фторзамещенные соединения являются наименее токсичными. Увеличение длины алкила приводило к повышению токсичности [7]. Для человека представляют токсичность все соединения, содержащие в составе различные заместители (сульфо-, amino-, нитрогруппы). При попадании их в кровь наблюдается образование метгемоглобина, сульфогемоглобина, нитрозогемоглобина, приводящие к гипоксии клеток и тканей [8].

Понимание сложных биологических механизмов, лежащих в основе обработки ноцицептивной информации, является важным путем к разработке новых и надежных терапевтических средств. Последние достижения в расшифровке способности малых молекул нарушать белок-белковые взаимодействия в естественных условиях

Классификация НПВП по химической структуре [цит. по 3]

Classification of NSAIDs according to their chemical structure [3]

Группа	Препарат
Производные салициловой кислоты	Ацетилсалициловая кислота
	Натрия салицилат
	Дифлунисал
	Олсалазин
Производные пара-аминофенола	Ацетоминофен
Производные индолуксусной кислоты	Индометацин
	Сулиндак
	Этодолак
Производные арилпропионовой кислоты	Ибупрофен
	Флурбипрофен
	Кетопрофен
	Фенопрофен
	Непроксен
	Оксапрозин
Фенаматы	Мефенамовая кислота
	Меклофенамовая кислота
Производные эноликовой кислоты (оксикамы)	Мелоксикам
	Теноксикам
	Пироксикам

представляют возможность для создания новых лекарственных средств для лечения воспаления и разнообразных болезненных состояний. Ингибированием продукции простагландина E2 предотвращается патологический процесс воспаления, при этом возрастает риск побочного эффекта, который может привести к ингибированию всех простаноидов.

Минимизация системных эффектов НПВП за счет их местного применения снижает риск возникновения побочных действий. Формами приема НПВП, одобренными в Европейском Союзе и США являются кремы, гели, пена для кожи. Метаисследованиями подтверждена эффективность и безопасность этих форм. Однако важно отметить, что абсорбция вещества из препаратов для местного применения может заметно отличаться даже между различными формами одного и того же препарата в зависимости от состава и места применения [9]. Чтобы свести к минимуму риск возникновения язв желудка и кровотечений, предложена комбинированная терапия с гастропротекторными веществами. В качестве новых терапевтических агентов рассматриваются оксид азота и сероводород-выделяющие НПВП. Ожидается, что препараты НПВП, нацеленные непосредственно на процесс воспаления, снизят риск системных побочных эффектов [10]. Для повышения эффективности и безопасности кетопрофена разработана кетопрофен-*L*-лизиновая соль (KLS), широко используемая из-за своей анальгетической эффективности и лучшей переносимости – благодаря *L*-лизину повышается растворимость и переносимость кетопрофена желудком. Экспериментально подтверждена защитная роль KLS [11].

В настоящее время разрыв между исследованиями на животных и внедрением анальгетиков в клиническую практику представляет собой проблему для применения фармакокинетико-фармакодинамического (ФКФД) моделирования. Эти проблемы усложняют использование трансляционного ФКФД-моделирования для прогнозирования данных, полученных в доклинических исследованиях. В исследованиях роль ФКФД-моделирования и трансляционного моделирования заключается в том, чтобы найти правильную дозу для каждого пациента [12]. В течение последних нескольких лет начали развиваться новые модельные принципы, подходящие для анальгетиков, используемых для лечения острой и хронической боли, основанные на применении математических моделей, позволяю-

щих провести количественную оценку случайных проявлений нежелательных реакций [13].

В современном мире для изучения фармакокинетики и фармакодинамики лекарственных средств используют различные аналитические методы. Доля хроматографических методов в аналитической химии занимает около половины. Среди этих методов лидирует высокоэффективная жидкостная хроматография (ВЭЖХ) с различными детекторами. Жидкостная хроматография в тандеме с масс-спектрометрией (МС) – широко распространенный метод химического анализа. В то время как хроматография разделяет вещества, масс-спектрометрия осуществляет структурную идентификацию компонентов с высокой разрешающей способностью и низкими пределами обнаружения. Данный метод был применен для изучения фармакокинетических параметров и биодоступности нескольких НПВП. Построены калибровочные кривые в диапазоне концентраций 5–5000 нг/мл для целекоксиба и мавакоксиба и 10–5000 нг/мл для мелоксикама. Авторами отмечена высокая корреляционная зависимость между ответом детектора и концентрацией аналита (от 0,9982 до 0,9999) [14].

Биотрансформацию 5 препаратов из группы НПВП исследовали L. Ma и др. Была разработана методика для изучения метаболитов этих лекарственных препаратов в микросомах свиной печени *in vitro*. Метаболиты разделяли и идентифицировали с помощью ВЭЖХ фирмы Dionex (Калифорния, США) с масс-спектрометром LTQ-Orbitrap. Хроматографическое разделение проводили на колонке DionexC18 (4,6, 150, 3 мм, 120 А, США). Для всех аналитов использовалась определенная программа элюирования и длина волны [15].

S. Blazaki и др. для изучения фармакокинетических параметров флурбипрофена в своем исследовании также использовали ВЭЖХ-МС (Shimadzu). Система состояла из двух насосов, дегазатора, автосамплера и диодно-матричного детектора. Подвижная фаза содержала смесь растворителей 0,1% муравьиной кислоты в воде и метилом спирте (15–85% об/об). Колонка Discovery C18 (250×4,6 мм, 5 мкм) при -30°C и скорости потока 0,6 мл/мин. Пробы отбирались в различные временные интервалы, после чего анализировались [16].

Согласно приведенным выше научным публикациям применение ВЭЖХ в сочетании с масс-спектрометрией имеет высокую популяр-

ность среди методов исследований лекарственных веществ. Авторы отмечают, что данный метод превосходит классическую ВЭЖХ, особенно при анализе молекул с низкой молекулярной массой.

НПВП нередко являются целями ХТА. Предлагается множество химических и физико-химических методов обнаружения и идентификации препаратов данной группы: цветные реакции, спектральные, хроматографические (включая тонкослойную, жидкостную, газовую). Для измерения концентрации НПВП в различных объектах ХТА разработаны и предложены к внедрению в практику классический химический метод – титриметрический, а также спектральные, хроматографические методы и их комбинации. Следует отметить предпочтительное использование метода ВЭЖХ в его различных модификациях при проведении анализа НПВП по сравнению с другими физико-химическими методами [14–16].

Алгоритм химико-токсикологического (судебно-химического) исследования биологических объектов при остром отравлении НПВП включает: пробоотбор, оптимальную пробоподготовку, предварительное обнаружение, идентификацию и количественное определение (спектрофотометрия, денситометрия, ВЭЖХ), интерпретацию результатов.

Коллективом авторов (Дворская О.Н. и др.) проведена метрологическая оценка методики измерения концентрации некоторых НПВП (ибупрофен, кеторолак, диклофенак, индометацин, напроксен и кетопрофен) с помощью хромато-масс-спектрометрии (ХМ СМ). С целью внедрения в практику химико-токсикологического и судебно-химического анализа на модельных образцах крови были проведены исследования по показателям: специфичность, линейность, правильность, прецизионность (повторяемость), внутрилабораторная прецизионность [17].

Так как большинство НПВП содержит карбоксильные группы, трудно анализировать их в свободной форме с помощью газовой ХМ СМ (ГХМ СМ). Коллективом исследователей создана база данных на основе проведенных исследований по идентификации 18 НПВП в виде триметилсилильных производных. Для построения калибровочных кривых в диапазоне 0,05–10,0 мкг/мл был использован в качестве внутреннего стандарта диазепам-d5 [18]. С использованием метода жидкостной хромато-масс-спектрометрии были проанализированы шесть препаратов НПВП.

Использование гидрофильного полимера в колонке (MSpakGF-310 4Б) позволило вводить биологические образцы без предварительной пробоподготовки [19].

Разработан новый, простой, быстрый и экологически чистый метод с высокой эффективностью очистки образцов – ультразвуковая жидкостная микроэкстракция в сочетании с высаливанием на основе затвердевания плавающей органической капли с последующим ВЭЖХ-исследованием. Предлагаемый метод был успешно применен к образцам биологического происхождения со сложной матрицей [20].

Результаты судебно-химического исследования оказывают неоценимую роль в диагностике острых отравлений. Данные о терапевтических, токсических и смертельных концентрациях веществ, способных причинить вред здоровью и даже вызвать смерть, получены на основании обобщения измерений посмертных концентраций токсикантов в биологическом материале. Однако заключение об отравлении, и о том, что передозировка вещества является причиной смерти, не может быть основано только на факте обнаружения токсичного вещества в биологических объектах. Вместе с тем не всегда правомерно исключать возможность отравления при отрицательном результате судебно-химического исследования. Результаты анализа о наличии или отсутствии токсиканта в исследованных биологических объектах необходимо оценивать в совокупности с выявленными макро- и микроскопическими изменениями, другими сведениями. Необходимо учитывать особенности токсикодинамики вещества, его сохраняемость в биоматериале при различных условиях хранения и возможности использованных аналитических методов.

Эпидемиология лекарственно-индуцированных расстройств предполагает, что злоупотребление лекарствами из группы НПВП может привести к нефротоксичности, особенно у пациентов с хроническими заболеваниями. В работе по анализу протеома мочи у пациентов 3 групп, получавших: 1 – нестероидные противовоспалительные препараты, 2 – триптаны, 3 – комбинации лекарственных препаратов для лечения головной боли, выявлены значимые различия в спектре обнаруженных белков по сравнению с контролем, особенно у потребителей лекарственных препаратов. Анализ белков мочи современными протеомными технологиями может привести к открытию ранних кандидатов в

биомаркеры, которые могли бы позволить выявить пациентов, склонных к развитию нефротоксичности, индуцированной длительным употреблением препаратов [21].

В настоящее время отсутствуют специфические прогностические биомаркеры, используемые в виде индикатора в ответ на токсическое воздействие НПВП на печень. Более того, для большинства препаратов механизмы, лежащие в основе побочных эффектов, еще не выяснены. Белки мочи являются потенциальными кандидатами – они имеют высокую корреляцию с биомаркерами в сыворотке крови в клинических исследованиях. Van Swelm и др. исследовали мочу в качестве источника белков-биомаркеров вследствие лекарственного поражения печени и предложили некоторые стратегии, необходимые для достижения этой цели – соответствующие клинические и адекватные трансляционные исследования [22].

По сообщению X. Wang и др. возможно установление химиотерапевтических механизмов действия аспирина с помощью белка – субъединицы С сукцинатдегидрогеназы (CSDHC) – ключевого фермента комплекса митохондриальной трикарбоновой кислоты, а также других статистически значимых белков (NR2F1, MSI1, MYH1, FOXO1, KHDRBS3, NFKBIE, LYZиIKZF1), участвующих в базовой репарации ДНК, воспалении и онкогенезе [23]. Для выявления центрального механизма комплексного регионарного болевого синдрома проведен протеомный анализ головного мозга крыс с использованием экспериментальной модели хронической болевой посттравмы. Дифференцировано 155 значимых различий между опытной и контрольной группами: экспрессия 125 белков увеличилась, 30 – уменьшилась, коррелируя с клеточной сигнализацией, синаптической пластичностью, регуляцией клеточной пролиферации. В то же время экспрессия проэнкефалина А (*proenkephalin A*), церебллина (*cereblin*) и нейрозерпина (*neuroserpin*) были снижены в опытной группе [24].

В рандомизированном исследовании (Bellei E. и др.) определен базовый протеомный профиль мочевыводящих путей. Наиболее значимым результатом представляется вывод о заметном повышении уромодулина (UROM) у всех пациентов опытной группы, относительно контрольной. Уромодулин, предположительно, участвует в развитии нефропатии, формировании почечных камней, иммунологической защите почек, а также в модуляции системных иммунных от-

ветов. Авторы предлагают использовать UROM как биомаркера для определения функционального состояния почек. Также идентифицированы другие белки, которые выводятся почками в результате применения НПВП: AMBP (*Alpha-1-microglobulin*), ZAZG (*Zinc-alpha-2-glycoprotein*) и CYTC (*Cystatin-C*). AMBP – это стабильный показатель, отражающий острые и хронические нарушения функций проксимальных почечных канальцев, является перспективным маркером для оценки функции собирательных трубочек. Кроме того, определение AMBP в моче использовалось для скрининга нефропатии, вызванной неблагоприятными экологическими условиями, такими как интоксикация тяжелыми металлами. Для раннего выявления острой почечной недостаточности в качестве специфического маркера авторами был предложен CYTC. Кроме того, обнаружены два других белка – IGKC (*Igkappa chain C region*) и ИТН4 (*Inter-alpha-trypsinheavy chain H4*), связанные с приемом НПВП, последний участвует в патогенезе литиаза оксалата кальция и связан с мочекаменной болезнью [25].

Заключение

НПВП широко используются в качестве лекарственных средств при различных заболеваниях. Вместе с тем эта группа препаратов обладает рядом нежелательных реакций по отношению ко многим системам организма. Неконтролируемое применение препаратов НПВП может причинить вред здоровью. Для повышения безопасности их использования следует избирательно назначать лекарственные средства с учетом требований персонализированной медицины, что поможет избежать побочных эффектов. Протеомные технологии являются перспективным инструментом для анализа токсичности НПВП, применение новейших методов может обеспечить выявление специфических биомаркеров, прогнозирование течения заболевания, терапевтический лекарственный мониторинг, контроль состояния пациентов с различными патологиями и доказательную диагностику острых отравлений НПВП.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов

Conflict of interest

The authors declare no conflict of interest

Литература/References

1. Thomas K., Moody T.W., Jensen R.T. et al. Design, synthesis and biological evaluation of hybrid nitroxide-based non-steroidal anti-inflammatory drugs. *Eur. J. Med. Chem.* 2018; 31 (147): 34–47. DOI: 10.1016/j.ejmech.2018.01.077
2. Meade E.A., Smith W.L., DeWitt D.L. Differential inhibition of prostaglandin endoperoxide synthase (cyclooxygenase) isozymes by aspirin and other non-steroidal anti-inflammatory drugs. *J. Biol. Chem.* 1993; 268: 6610–4.
3. Ahuja M., Dhake A.S., Sharma S.K., Majumdar D.K. Topical ocular delivery of NSAIDs. *AAPS J.* 2008; 10 (2): 229–41. DOI: 10.1208/s12248-008-9024-9
4. Sinko W., Lindert S., McCammon J.A. Accounting for receptor flexibility and enhanced sampling methods in computer-aided drug design. *Chem. Biol. Drug Des.* 2013; 81 (1): 41–9. DOI: 10.1111/cbdd.12051.
5. Madhava G., Ramana K.V., Sudhana S.M. et al. Aryl/heteroaryl Substituted Celecoxib Derivatives as COX-2 Inhibitors: Synthesis, Anti-inflammatory Activity and Molecular Docking Studies. *Med. Chem.* 2017; 13 (5): 484–97. DOI: 10.2174/1573406413666170221093740
6. Manikandan A., Ravichandran S., Sathiyarayanan K.I., Sivakumar A. Efficacy of phenyl quinoline phenol derivatives as COX-2 inhibitors; an approach to emergent the small molecules as the anti-inflammatory and analgesic therapeutics. *Inflammopharmacology.* 2017; 25 (6): 621–31. DOI: 10.1007/s10787-017-0342-3
7. Pang Y.Y., Yeo W.K., Loh K.Y. et al. Structure-toxicity relationship and structure-activity relationship study of 2-phenylaminophenylacetic acid derived compounds. *Food Chem. Toxicol.* 2014; 71: 207–16. DOI: 10.1016/j.fct.2014.06.013
8. Souma S., Sekimoto M., Degawa M. Species difference in the induction of hepatic CYP1A subfamily enzymes, especially CYP1A2, by 2-methoxy-4-nitroaniline among rats, mice, and guinea pigs. *Arch. Toxicol.* 2006; 80 (11): 739–47.
9. Barkin R.L. Topical Nonsteroidal Anti-Inflammatory Drugs: The Importance of Drug, Delivery, and Therapeutic Outcome. *Am. J. Ther.* 2015; 22 (5): 388–407. DOI: 10.1097/MJT.0b013e3182459abd
10. McCarberg B.H., Cryer B. Evolving therapeutic strategies to improve nonsteroidal anti-inflammatory drug safety. *Am. J. Ther.* 2015; 22 (6): 167–78. DOI: 10.1097/MJT.0000000000000123
11. Brandolini L., d'Angelo M., Antonosante A. et al. Differential protein modulation by ketoprofen and ibuprofen underlines different cellular response by gastric epithelium. *J. Cell. Physiol.* 2018; 233 (3): 2304–12. DOI: 10.1002/jcp.26102
12. Yassen A., Passier P., Furuichi Y., Dahan A. Translational PK-PD modeling in pain. *J. Pharmacokinet. Pharmacodyn.* 2013; 40 (3): 401–18. DOI: 10.1007/s10928-012-9282-0
13. Yang H., Feng Y., Xu X.S. Pharmacokinetic and pharmacodynamic modeling for acute and chronic pain drug assessment. *Expert. Opin. Drug. Metab. Toxicol.* 2014; 10 (2): 229–48. DOI: 10.1517/17425255.2014.864636
14. Dhondt L., Devreese M., Croubels S. et al. Comparative population pharmacokinetics and absolute oral bioavailability of COX-2 selective inhibitors celecoxib, mavacoxib and meloxicam in cockatiels (*Nymphicus hollandicus*). *Sci. Rep.* 2017; 7 (1): 12043. DOI: 10.1038/s41598-017-12159-z
15. Ma L., Mao X., Sun X., Xu L. Biotransformation of NSAIDs by pig liver microsomes invitro: Kinetics, metabolites identification and toxicity prediction. *Chemosphere.* 2017; 186: 466–74. DOI: 10.1016/j.chemosphere.2017.08.026
16. Blazaki S., Tsika C., Tzatzarakis M. et al. Pharmacokinetics and efficacy of intraocular flurbiprofen. *Graefes. Arch. Clin. Exp. Ophthalmol.* 2017; 255 (12): 2375–80. DOI: 10.1007/s00417-017-3812-9
17. Дворская О.Н., Катаев С.С., Силина Т.А., Крохин И.П. Оценка концентрации некоторых нестероидных противовоспалительных средств в процедуре скрининга лекарственных и наркотических веществ в крови. Судебно-медицинская экспертиза. 2016; 3: 24–30. [Dvorskaya O.N., Kataev S.S., Silina T. A., Krokhin I.P. Estimation of the concentration of some nonsteroidal anti-inflammatory drugs in the screening procedure for drugs and drugs in the blood. *Sudebno-meditsinskaya ekspertiza.* 2016; 3: 24–30 (in Russian)].
18. Nagamatsu K., Kudo K., Usumoto Y. et al. Rapid screening of 18 nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) using novel NAGINATA™ gas chromatography-mass spectrometry software. *Forensic Toxicol.* 2012; 30 (1): 11–8.
19. Lee X-P., Kumazawa T., Hasegawa C. et al. Determination of nonsteroidal anti-inflammatory drugs in human plasma by LC-MS-MS with a hydrophilic polymer column. *Forensic Toxicol.* 2010; 28: 96–104.
20. Arghavani-Beydokhti S., Rajabi M., Asghari A. Coupling of two centrifugeless ultrasound-assisted dispersive solid/liq-uid phase microextractions as a highly selective, clean, and efficient method for determination of ultra-trace amounts of non-steroidal anti-inflammatory drugs in complicated matrices. *Anal. Chim. Acta.* 2018; 997: 67–79. DOI: 10.1016/j.aca.2017.10.005
21. Bellei E., Monari E., Cuoghi A. et al. Discovery by a proteomic approach of possible early biomarkers of drug-induced nephrotoxicity in medication-overuse headache. *J. Headache. Pain.* 2013; 14: 6–16. DOI: 10.1186/1129-2377-14-6
22. Van Swelm R.P., Kramers C., Masereeuw R., Russel F.G. Application of urine proteomics for biomarker discovery in drug-induced liver injury. *Crit. Rev. Toxicol.* 2014; 44 (10): 823–84. DOI: 10.3109/10408444.2014.931341
23. Wang X., Shojaie A., Zhang Y. et al. *PLoS ONE.* 2017; 12 (5): e0178444. DOI: 10.1371/journal.pone.0178444
24. Nahm F.S., Park Z.Y., Nahm S.S. et al. Proteomic identification of altered cerebral proteins in the complex regional pain syndrome animal model. *Bio. Med. Res. Int.* 2014; 2014: 498410. DOI: 10.1155/2014/498410
25. Bellei E., Cuoghi A., Monari E. et al. Proteomic analysis of urine in medication-overuse headache patients: possible relation with renal damages. *J. Headache Pain.* 2012; 13: 45–52. DOI: 10.1007/s10194-011-0390-9

Поступила 28 октября 2020г.

Received 28 October 2020

Принята к публикации 5 сентября 2020г.

Accepted 5 September 2020