

Нитрозильные комплексы железа как перспективные противовоспалительные агенты

Матвеева Л.М., Покидова О.В.

Аспирант, 3 год обучения

¹Федеральный исследовательский центр проблем химической физики и медицинской химии РАН, г. Черноголовка, Россия
E-mail: lmzina@icp.ac.ru

Нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП) – класс лекарственных средств, наиболее часто употребляемых в клинической практике, и направленных на устранение болевого синдрома, воспаления и жара[1]. Действие НПВП связано с ингибированием их ферментативной мишени - циклооксигеназы-2 (ЦОГ-2), участвующей в синтезе простагландинов [2]. Существует две изоформы ЦОГ: конститутивно экспрессируемая ЦОГ-1 и индуцибельная ЦОГ-2. Неблагоприятные побочные эффекты, вызванные употреблением НПВП, особенно часто нарушающие работу желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), зачастую ассоциированы с их влиянием на ЦОГ-1. Однако известно, что и у класса селективных ингибиторов ЦОГ-2 «Коксибов» имеются серьёзные побочные эффекты, сказывающиеся на работе сердечно-сосудистой системы [3].

Потенциальной альтернативой в данной области является разработка экзогенных NO-доноров, ингибирующих ЦОГ (CINODs) [4]. Для них показано снижение токсических эффектов, оказываемых на ЖКТ, сердечно-сосудистую и почечную системы за счет выделения NO.

К одним из наиболее перспективных классов NO-доноров относятся нитрозильные комплексы железа (НКЖ), обладающие широким спектром биологической активности и являющиеся источником экзогенного NO. В настоящей работе было проведено скрининговое исследование активности ЦОГ-2 НКЖ с различными функциональными серосодержащими лигандами. При изучении влияния НКЖ на активность чистого человеческого рекомбинантного ЦОГ-2 и мышинового фермента в гетерогенной системе гомогената сердец мышей было выявлено соединение-лидер, НКЖ с 3,4-дихлортиофенолилами (комплекс **1**) состава $[\text{Fe}_2(\text{SC}_6\text{H}_3\text{Cl}_2)_2(\text{NO})_4]$ [5], который эффективно ингибирует функции фермента. При этом он обладает более высоким противовоспалительным потенциалом по сравнению с Целекоксибом, являющимся селективным ингибитором ЦОГ-2. Кроме того, данный комплекс существенно повышает уровень циклических нуклеотидов (цГМФ и цАМФ) в *in vitro* экспериментах, что указывает на его потенциальную вазо- и бронходилатирующую активность. Он эффективно и пролонгированно донирует NO в модельных системах с альбумином.

Для соединения-лидера была поставлена модель острого воспаления «Каррагениновый воздушный мешочек». В концентрациях 10 мг/кг, 20 мг/кг и 40 мг/кг относительно трёх оцениваемых параметров (PGE, TNF α и уровень лейкоцитов) комплекс **1** существенно уменьшает воспаление и также оказывает более сильное действие, чем Целекоксиб.

Таким образом, на основании проведенных *in vitro* и *in vivo* исследований комплекс **1** обладает выраженным противовоспалительным потенциалом и может быть рекомендован для дальнейших исследований.

Исследование выполнено по теме Государственного задания № 124020500019-2.

1. Sohail R., Mathew M., Patel K.K., Reddy S.A., Haider Z., Naria M., Habib A., Abdin Z.U., Razzaq Chaudhry W., Akbar A. Effects of Non-steroidal Anti-inflammatory Drugs

- (NSAIDs) and Gastroprotective NSAIDs on the Gastrointestinal Tract: A Narrative Review // *Cureus*. 2023. Vol. 15, № 4. P. 1–14.
2. Turini M.E., DuBois R.N. Cyclooxygenase-2: A therapeutic target // *Annu. Rev. Med.* 2002. Vol. 53. P. 35–57.
 3. FitzGerald G. A. P.C. The coxibs, selective inhibitors of cyclooxygenase-2 // *N. Engl. J. Med.* 2001. Vol. 345, № 6. P. 433–442.
 4. Fiorucci S., Santucci L., Distrutti E. NSAIDs, coxibs, CINOD and H₂S-releasing NSAIDs: What lies beyond the horizon // *Dig. Liver Dis.* 2007. Vol. 39, № 12. P. 1043–1051.
 5. Pokidova O.V., Novikova V., Emel'yanova N.S., Kormukhina A., Kulikov A. V., Utenyshev A.N., Lazarenko V., Ovanesyan N.S., Starostina A.A., Sanina N.A. Nitrosyl Iron Complex with 3,4-Dichlorothiophenolyl Ligands: Synthesis, Structure and Its Reactions with targets – carriers of nitrogen oxide (NO) in vivo // *Dalt. Trans.*, 2023. Vol. 52, № 9. P. 2641–2662.