

Міністерство охорони здоров'я України
Харківська міська рада Харківської області
Департамент охорони здоров'я
Національний фармацевтичний університет
Навчально-науковий інститут прикладної фармації



V Міжнародна
науково-практична
конференція

«ЛІКИ – ЛЮДИНІ. СУЧАСНІ ПРОБЛЕМИ ФАРМАКОТЕРАПІЇ ТА ПРИЗНАЧЕННЯ ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ»

(Реєстраційне посвідчення УкрІНТЕІ № 352
від 31 серпня 2020 р.)

11-12
БЕРЕЗНЯ

2021

ХАРКІВ

МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
ХАРКІВСЬКА МІСЬКА РАДА ХАРКІВСЬКОЇ ОБЛАСТІ
ДЕПАРТАМЕНТ ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я
НАЦІОНАЛЬНИЙ ФАРМАЦЕВТИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ
НАВЧАЛЬНО-НАУКОВИЙ ІНСТИТУТ ПРИКЛАДНОЇ ФАРМАЦІЇ

**«Ліки – людині. Сучасні проблеми
фармакотерапії та призначення лікарських
засобів»**

Матеріали V Міжнародної
науково-практичної конференції

11-12 березня 2021 року
м. Харків

*Реєстраційне посвідчення УкрІНТЕІ
№352 від 31 серпня 2020 року*

Харків
НФаУ
2021

MINISTRY OF HEALTH OF UKRAINE
KHARKIV CITY COUNCIL OF KHARKIV REGION
DEPARTMENT OF HEALTHCARE
NATIONAL UNIVERSITY OF PHARMACY
EDUCATIONAL AND SCIENTIFIC INSTITUTE OF APPLIED PHARMACY

**«Medical drugs for humans. Modern issues of
pharmacotherapy and prescription of medicine»**

Materials of the V International
Scientific and Practical Conference

11-12 March 2021
Kharkiv

*registration certificate UkrISTEI
№ 352 dated August 31, 2020*

Kharkiv
NUPh
2021

АНАЛЬГЕТИЧНА АКТИВНІСТЬ ПОХІДНИХ 7-ЕТИЛ-3-МЕТИЛ-8-ТІОКСАНТИНУ

Самура І.Б.¹, Корнієнко В.І.², Самура Б.Б.¹, Романенко М.І.¹, Іванченко Д.Г.¹

¹ Запорізький державний медичний університет, м Запоріжжя, Україна

² Харківська державна зооветеринарна академія, м Харків, Україна

Вступ. Лікування больового синдрому залишається складним завданням, особливо в людей літнього віку. Терапевтичні ефекти НПЗП пов'язані з їх здібністю інгібувати ЦОГ-2, а побічна дія неселективних інгібіторів ЦОГ підвищує ризик ураження ШКТ, нирок, розвитку шлунково-кишкових кровотеч внаслідок пригнічення ЦОГ-1. Інгібування ЦОГ-2 може чинити пошкодження ендотелію, що призводить до протромботичного стану, підвищує ймовірність розвитку серцево-судинних подій. Призначення селективних інгібіторів ЦОГ-2 підвищує ризик розвитку небезпечних кардіоваскулярних ускладнень – інфарктів міокарда і інсультів. Причому чим вищий рівень інгібування ЦОГ-2 і нижчий ЦОГ-1, тим більша ймовірність розвитку тромбозу, пов'язаного із НПЗП. В зв'язку з цим пошук нових НПЗЗ є актуальною проблемою сучасної експериментальної фармакології і токсикології.

Ці дані створюють теоретичну основу для синтезу нових хімічних сполук в ряді похідних 3-метилксантинів, що дозволить підійти до створення препаратів з більшою протизапальною активністю і меншою токсичністю.

Мета дослідження: вивчення залежності анальгетичної активності від хімічної структури серед нових синтезованих похідних 7-етил-3-метил-8-тіоксантина.

Матеріали і методи. Об'єктом дослідження були 10 сполук в ряду 7-етил-3-метил-8-тіоксантина, синтез яких був здійснений на кафедрі біологічної хімії Запорізького державного медичного університету під керівництвом доктора фармацевтичних наук, професора Романенко М.І.

Структура синтезованих сполук підтверджена за допомогою сучасних фізико-хімічних методів елементного аналізу, УФ-, ІЧ-, ПМР і мас-спектрометрії, зустрічним синтезом, а чистота синтезованих речовин контролювалася методом тонкошарової хроматографії. Вивчаємі сполуки є білими кристалічними порошками, без запаху, гіркі на смак, не розчинні у воді, легко розчинні в диметилформаміді, диметилсульфоксиді, практично не розчинні у ефірі, етанолі, хлороформі.

Анальгетичну активність похідних 7-етил-3-метил-8-тіоксантину вивчали на моделі «оцтових судом» в дослідах на білих нелінійних щурах обох статей вагою 170-190 г. Під впливом оцтової кислоти відбувається активація калікреїн-кінінової системи, простагландинів, біогенних амінів, що є ендогенними медіаторами запалення і сприяють розвитку судом черевних м'язів, що супроводжується витягуванням задніх кінцівок і прогинанням спини. Судоми індукували внутрішньочеревним введенням

0,75% розчину оцтової кислоти (в дозі 1 мл на 100 г тварини). Досліджувані речовини вводили внутрішньошлунково за 30 хв до введення оцтової кислоти. Фіксування числа судом проводили протягом 30 хв. Зменшення кількості судом у тварин, яким вводили досліджувані сполуки в порівнянні з контрольною групою, було показником анальгетичної активності, яку виражали у відсотках зниження числа оцтових судом у дослідних груп. Препаратом порівняння був використаний диклофенак натрію ($ED_{50} = 8$ мг/кг).

При проведенні експериментальних досліджень щури знаходилися в стандартних умовах віварію у відповідності з положеннями і вимогами «Європейської конвенції захисту хребетних тварин, яких використовують для експериментальних і наукових цілей» (*Страсбург, 1986 з.*) і «Загальними етичними принципами експериментів на тваринах» (*Київ, 2001*).

Отримані результати обчислювали з використанням методів варіаційної статистики із застосуванням комп'ютерних програм «Microsoft Excel 2003», «STATISTICA® for Windows 6.0». Розраховували середні значення показників та стандартну похибку. Статистичну значущість внутрішньогрупових відмінностей розраховували за критерієм t Стьюдента.

Результати і висновки. Більшість речовин в ряду 7-етил-3-метил-8-тіоксантина проявили анальгетичну активність, яка знаходилась в інтервалі від 14,7% до 65,0%.

Найбільший анальгетичний ефект виявила сполука 4 – 8-амілітіо-7-етил-3-метилксантин, яка в дозі 12,4 мг/кг зменшувала кількість оцтових судом на 65% ($p < 0,05$). Заміна у 8-му положенні сполуки 4 амілітіолового радикалу на і-амілітіоловий замісник (сполука 5), н-бутилтіоловий (сполука 2), н-нонилтіоловий (сполука 8), фторбутилтіоловий (сполука 3), н-гептилтіоловий (сполука 7), н-гексилтіоловий (сполука 6), метилтіоловий (сполука 1), н-додецилтіоловий (сполука 10) і н-дещилтіоловий (сполука 9) радикали призводило до зменшення експериментальної больовий реакції вісцеральних ноцицепторів на подразнюючу дію оцтової кислоти 65% до 14,7%.

Порівняння результатів анальгетичної активності вивчаємих похідних 7-етил-3-метил-8-тіоксантину з референт-препаратом свідчить, що анальгетична активність сполуки 6 можна порівняна з диклофенаком натрію.

Таким чином анальгетичну активність виявила сполука 4 – 8-амілітіо-7-етил-3-метилксантин, яка у дозі 12,4 мг/кг пригнічувала розвиток рефлекторної реакції на хімічний подразник на 65,0 % і за активністю може бути порівняна з диклофенаком натрію.