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

ДОСЛІДЖЕННЯ ТОКСИЧНОСТІ ТА ДІУРЕТИЧНОЇ АКТИВНОСТІ ПОХІДНИХ 7-ЕТИЛ-3-МЕТИЛ-8-ТІОКСАНТИНУ

Самура І.Б., Самура Б.Б., Романенко М.І.
Запорізький державний медичний університет, м Запоріжжя, Україна

Вступ. Порушення балансу внутріклітинної і позаклітинної рідин має важливу роль при захворюваннях людини. Патологічні процеси в нирках маніфестують при артеріальній гіпертензії, хронічній серцевій недостатності, нефротичному синдромі, хронічній нирковій недостатності, нецукровому діабеті та інших патологічних станах. Пошук біологічно активних речовин, які покращують видільну функцію нирок, проводиться серед різних груп органічних сполук. Нашу увагу привернули синтетичні похідні ксантину, які відіграють важливу роль в корекції діяльності організму людини. В зв'язку з цим важливим завданням є створення нових більш ефективних препаратів, що покращують ниркову функцію та сприяють збільшенню діурезу при патологічних станах.

Мета дослідження: вивчення залежності гострої токсичності та діуретичної активності від хімічної будови в ряду вперше синтезованих 7-етил-3-метил-8-тіоксантину в дослідах на лабораторних тваринах.

Матеріали і методи. Об'єктом дослідження були 10 вперше синтезованих сполук у ряду 7-етил-3-метил-8-тіоксантину, синтез яких здійснено 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-, ІК-, ПМР- і мас-спектрометрії, зустрічним синтезом, а чистота синтезованих речовин контролювалася методом тонкошарової хроматографії. Досліджувані сполуки є білими кристалічними порошками, без запаху, з гірким смаком, не розчинні у воді, легко розчинні у диметилформаміді, диметилсульфоксиді, практично не розчинні в ефірі, етанолі, хлороформі.

Дослідження гострої токсичності 7-етил-3-метил-8-тіоксантину проведено на інтактних білих нелінійних мишах вагою 20-24 г. $ЛД_{50}$ вираховували по методу Кьорбера. Вивчення діуретичної активності даних сполук проводили на білих щурах лінії Вістар вагою 180-195 г за методом Є.Б. Берхіна. Досліджувані речовини в дозі 0,05 $ЛД_{50}$ та препарат порівняння гідрохлортіазид в дозі 25мг/кг вводили внутрішньошлунково за допомогою металевого зонду. При проведені експериментальних досліджень тварини знаходились у стандартних умовах віварію, згідно з нормами і принципами Директиви Ради ЄС по питанням захисту хребетних тварин, яких використовували для експериментальних наукових досліджень. Отримані

результати обраховані методами варіаційної статистики. Вірогідність різниці між середніми значеннями визначали за критерієм Стьюдента при нормальному розподіленні. Порівняння груп за якісною ознакою проводили за допомогою критерію x^2. Результати дослідження оброблені із застосуванням статистичних пакетів програм «Microoft Office Excel 2003», «IBMSPSSStatisticsv. 20», «STATISTICA 6.0». Статистично значущими вважали відмінності при рівні значущості не менше 0,05

Результати і висновки. Аналіз отриманих результатів показує, що $ЛД_{50}$ 7-етил-3-метил-8-тіоксантину знаходиться в інтервалі від 198 мг/кг до 415 мг/кг. Серед досліджених речовин найбільш токсичною була сполука 10, що містить 8-додецилтіоловий радикал – н-додецитіо-7-етил-8-бромо-7-етил-3-метилксантин ($ЛД_{50}$=198 мг/кг). Заміна додецитіольного радикила (спол. 10), на н-децилтіольний (спол. 9; $ЛД_{50}$ =202 мг/кг), етильний (спол. 8; $ЛД_{50}$=209 мг/кг), н-гептильний (спол. 7; $ЛД_{50}$ =214 мг/кг), та н-гексилтіоловий (спол. 6; $ЛД_{50}$=235мг/кг) і амілтіоновий (спол. 4; ЛД50=248 мг/кг) призводило до зменшення токсичності. Найменш токсичною (ЛД50= 415 мг/кг) виявилася сполука 1 – 8-тіо-7-етил-3-метилксантина. У відповідності з класифікацією К.К.Сидорова, серед досліджених сполук в ряду 7-етил-3-метил-8-тіоксантину всі 10 сполук відносяться до помірно токсичних речовин.

Результати дослідження впливу похідних 7-етил-3-метил-8-тіоксантину на видільну функцію нирок у щурів свідчать, що сполуки 1-10 стимулюють видільну функцію нирок у щурів, підвищують діурез за 4 год спостереження у межах від 31,8% до 122,9%. Найбільшу діуретичну активність проявила сполука 1 (8-тіо-7-етил-3-метилксантин), що сприяла збільшенню екскекреції сечі у щурів на 122,9 % ($p<0,01$). Заміна у 8-му положені молекули 7-етил-3-метил-8-тіоксантину атома сери (спол. 1) на н-бутилтіольний (спол. 2) втор бутілтіоловй (спол. 3), амілтіоловий (спол. 4) та і-амілтіоловий (спол. 5) призводить до зменшення діуретичної активності синтезованих речовин з 122,9% до 96%.

Проведенні дослідження показали, що деякі похідні 7-етил-3-метил-8-тіоксантину мають діуретичну дію, серед яких максимальний ефект продемонструвала сполука 1 – 8-тіо-7-етил-3-метилксантин, ефективність якої перевищувала ефект референт-препарату гідрохлортіазиду на 226,1 %.

Таким чином, похідні 8-тіо-7-етил-3-метилксантину є перспективною групою для подальшого пошуку і створенню на їх основі нових фармакологічно активних речовин, а 8-тіо-7-етил-3-метилксантину, що проявив найбільшу діуретичну активність, збільшував фільтраційну функцію нирок у щурів на 122,9 % та перевищував діуретичний ефект гідрохлортіазиду на 36,8%, може бути рекомендована для доклінічного дослідження.