

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 ГОСТРОЇ ТОКСИЧНОСТІ ПОХІДНИХ ГІДРАЗИДУ 3-МЕТИЛ-7-ЕТИЛКСАНТИНІЛ-8-ТІООЦТОВОЇ КИСЛОТИ

Самура І.Б., Самура Б.Б., Романенко М.І., Тихоновський О.В.

Запорізький державний медичний університет, м Запоріжжя, Україна

**Вступ.** Успішне впровадження нових лікарських засобів у терапію будь-яких захворювань вимагає доведеної та гарантованої ефективності й безпечності застосування потенційних ліків відповідно до сучасного законодавства. У створенні нових лікарських засобів, що стабілізують життєво важливі функції організму, основне значення належить спрямованому синтезу сполук, що базується на використанні принципу комплементарності структур лікарської речовини і рецептора, модифікації молекул з метою поліпшення їх фармакокінетичних і фармакодинамічних властивостей.

Процес створення нового лікарського препарату – доволі складний і тривалий. Більшість нових синтезованих сполук, проявляючи виражені фармакологічні ефекти, так і виходять на фармацевтичний ринок. Однією з причин, що унеможлиблює їхнє використання, є наявність у потенційних ліків високої токсичності та низки небажаних побічних ефектів. Тому одним з обов'язкових етапів доклінічних випробувань є дослідження гострої токсичності нових синтезованих сполук.

**Мета дослідження:** Токсикологічні дослідження похідних гіدразиду 3-метил-7-етилксантиніл-8-тіооцтової кислоти щодо встановлення їхньої пошкоджувальної дії на організм піддослідних щурів і виявлення можливих закономірностей залежності гострої токсичності від хімічної структури досліджуваних сполук.

**Матеріали і методи.** Вивчення загальної дії і гострої токсичності досліджуваних похідних гідразиду 3-метил-7-етилксантиніл-8-тіооцтової кислоти проведено на білих нелінійних мишах обох статей, вагою 18-24 г по п'ять тварин у кожній групі. Досліджувані речовини у вигляді тонкодисперсної водної суспензії, стабілізованої Твін-80, об'ємом не більше 1 мл, вводили одноразово внутрішньочеревно. Контрольній групі тварин аналогічним шляхом у відповідному об'ємі рідини вводили ізотонічний розчин натрію хлориду та Твін-80. Тварин утримували на стандартному кормовому раціоні. Спостереження проводили протягом 14-ти днів, звертали увагу на поведінкові реакції, нервово-м'язову збудливість, стан шкірного покриву, зміну маси тіла, характер виділень і тривалість життя.

**Результати і висновки.** За результатами досліджень встановлено, що LD<sub>50</sub> сполук – об'єктів досліджень перебуває в межах від 245 до 820 мг/кг, і за класифікацією К. К. Сидорова ці сполуки належать до IV класу токсичності – малотоксичні речовини. Найменшу токсичність проявила сполука 12 – 5-бром-2-

метоксибензиліденгідрозид 3-метил-7-етил-ксантиніл-8-тіооцтової кислоти, LD<sub>50</sub> якого було 820 мг/кг. Заміна у 8-му положенні молекули даної сполуки 5-бром-2-метоксибензиліденгідрозид тіооцтової кислоти (сполука 12) радикала на 4-гідрокси-3-етоксибензиліденгідрозид тіооцтової кислоти (сполука 11), метилбензильний (сполука 1), призводить до підвищення гострої токсичності (LD<sub>50</sub> підвищилася з 820 мг / кг до 550 мг / кг).

Найбільш токсичним була сполука 10 – 4-гідрокси-3-метоксибензиліден гідрозид тіооцтової кислоти (LD<sub>50</sub> = 245 мг/кг). Помірно токсичними були сполука 7 – 4-нітробензилгідрозид 3-метил-7-етилксантинілтіооцтової кислоти (LD<sub>50</sub> = 480 мг/кг), 3-нітро-бензилгідрозид 3-метил-7-етилксантиніл-8-тіооцтової кислоти (LD<sub>50</sub> = 435 мг / кг), сполука 9 - 2-нітробензилгідрозид 8-тіооцтової кислоти (LD<sub>50</sub> одно 415 мг / кг) і сполука 3 – 3-метил-7-етил-ксантиніл-8-тіоацетил-N-етилгідрозинокарботіоамід (LD<sub>50</sub> = 410 мг/кг).

Первинну оцінку фармакологічної активності усіх синтезованих речовин проводили в альтернативній формі: враховували зміну поведінки, соматичну збудливість, деякі вегетативні реакції рухової активності, положення тіла, ходи, стану шкірного покриву та тривалість життя.

Вивчення загальної дії речовин в ряду похідних гідрозиду 3-метил-7-етилксантиніл-8-тіооцтової кислоти свідчить про їх вплив на поведінкові реакції, нервово-м'язову збудливість і деякі вегетативні ефекти. Ознаки токсичної дії виявлялися через 5-15 хв після одноразового введення токсичних доз досліджуваних сполук. Спостерігалась підвищена чутливість на зовнішній подразник (больовий, звуковий), настороженість, збережений рефлекс задирання голови, при дотику до вусів. Зазначалося також незначне поштовхання дихання, збліднення шкіри на відкритих ділянках (хвіст, вуха). Рогівка очей залишалася прозорою і вологою, зіниці звичайного діаметру, рогівковий рефлекс збережений. У деяких тварин хвіст був піднятий догори, що свідчило про порушення рефлекторної функції соматичних спинальних мотонейронів.

Після введення сполуки 4 – 3-метил-7-етилксантиніл тіоацетил-N-метилгідрозинокарботіоаміду спричиняло посилення спонтанної рухової активності, тремор, а безпосередньо перед загибеллю спостерігали клонико-тонічні судоми, відзначалася настороженість мишей і підвищена чутливість на звуковий і больовий подразники, при дотику до вусів збережений рефлекс отдергивання голови. Дихання кілька частішало, колір вух ставав блідо-рожевим, зіниці без змін. У деяких мишей з'являвся рідкий стілець, шерсть ставала скуйовдженою, втрачала свій блиск.

Було вивчено залежність гострої токсичності від хімічної структури в ряду вивчених нових гетероциклічних похідних гідрозиду 3-метил-7-етилксантиніл-8-

тіоуксусної кислоти. Після введення токсичних доз сполуки 6 - 4-метоксибензилгідрозид-3-метил-7-етилксантиніл-8-тіооцтової кислоти спочатку спостерігали виражене збудження з порушенням координації рухів: фібрилярні скорочення окремих груп м'язів скелетної мускулатури, що свідчить про виражені функціональні порушення в сфері вегетативної іннервації, зміни тону м'язів скелетної мускулатури і розвитку атаксії центрального генезу.

Через 25-40 хв збудження змінювалося пригніченням. Тварини ставали малорухливими. Згодом розвивалася м'язова гіпотонія, і миші гинули від зупинки дихання та припинення серцевої діяльності.

Під впливом токсичних доз сполук 7-9 миші впадали в дрімотний стан, наступала м'язова гіпотонія і тварини гинули від зупинки дихання та серцевої діяльності. Після введення сполуки 7 4-нітробензилгідрозид-3-метил-7-етилксантинілтіооцтової кислоти спостерігали зниження рухової активності мишей, задишку, синюшність видимих слизових оболонок, температура тіла знижувалася на 1° С, були відсутні рогівковий і зіничний рефлекс, що свідчить про наявність заспокійливого ефекту в спектрі фармакологічної активності даних речовин.

Менш виражену заспокійливу дію проявили сполука 8 – 3-нітробензилгідрозид 3-метил-7-етилксантиніл-8-тіооцтової кислоти і сполука 9 – 2-нітробензилгідрозид 3-метил-7-етилксантиніл-8-тіооцтової кислоти. Під дією даних речовин у мишей зменшувалась спонтанна рухова активність.

Більшість мишей відповідали на звуковий і больовий подразники, а при подразненні рогівки ока відмикували голову. Після ін'єкції токсичних доз даних речовин періодично наступали клонічні судоми. Миші приймали бічне положення, судоми змінювалися окремими посмикуваннями кінцівок і тварини гинули від зупинки дихання.

Тварин, які загинули, препарували та проводили патоморфологічні дослідження, які не виявили у мишей достовірних змін маси мозку, серця, печінки, нирок і селезінки після одноразового введення токсичних доз досліджуваних сполук. Таким чином, в результаті вивчення загальної дії і гострої токсичності вперше синтезованих похідних гідрозиду 3-метил-7-етилксантиніл-8-тіооцтової кислоти, були відібрані сполуки для подальшого вивчення анальгетичної та протизапальної активності.

Дані, що отримані під час експерименту, дають можливість встановити деякі закономірності залежності «хімічна структура – гостра токсичність» в ряду досліджуваних речовин і можуть бути використані в подальшому фармакологічному скринінгу.