

Зв'язок публікації з плановими науково-дослідними роботами. Дана робота є фрагментом НДР «Фармакологічна активність нових похідних п'яти – та шестичленних азагетероциклів і препаратів природного походження та маркетингові дослідження фармацевтичного ринку України» (2015-2020), № державної реєстрації 0116U005355.

Вступ. Проблема гіперліпідемії займає одне з провідних місць серед факторів ризику серцево-судинних захворювань та прогресуванні їх ускладнення у населення. До найбільш тяжких форм ураження гіперліпідемією відносять такі серйозні серцево-судинні захворювання як ішемічна хвороба серця, мозкові транзиторні ішемічні атаки, облітеруючий атеросклероз нижніх кінцівок, які при прогресуванні в подальшому призводять до таких життєзагрожуючих ускладнень як інфаркт міокарду та інсульт. Останнім часом кількість таких випадків тільки зростає, саме тому стан гіперліпідемії називають «епідемією XXI сторіччя», при цьому показники смертності від вказаних вище умов, вже на сьогоднішній день, займають одне з перших місць у світі [1]. Незважаючи на високий гіполіпідемічний ефект, група статинів має цілу низку недоліків пов'язаних, як з економічною доцільністю для хворих, так і з суттєвою побічною дією (гепатотоксичність з підвищенням сироваткових рівнів білірубину та трансаміназ, розвиток міодистрофій скелетних м'язів та ін.) [2,3].

Створення нових високоефективних та малотоксичних лікарських засобів з широким спектром біологічної активності та їх впровадження в клінічну практику є важливим завданням фармакологічної та медичної науки. Перспективним напрямом в цьому плані є пошук ефективних та малотоксичних гіполіпідемічних засобів, зокрема на основі похідних ксантину [4].

Тому вивчення нових похідних ксантину та їх гіполіпідемічних ефектів, які б мали значний терапевтичний ефект при мінімальній побічній дії є актуальним. При дослідженні майбутніх лікарських засобів одне з ключових місць займає вивчення комплексу їхніх токсикометричних параметрів, що характеризують ступінь їх токсичності та безпечності. Одним з таких параметрів є гостра токсичність [5].

Метою дослідження було вивчення гострої токсичності похідних 3-метил-(1,3-диметил)-7-β-гідрокси-γ-арилоксипропілксантиніл-8-тіооцтової кислоти у щурів.

Об'єкт і методи дослідження. Об'єктами дослідження були похідні 3-метил-(1,3-диметил)-7-β-гідрокси-γ-арилоксипропілксантиніл-8-тіооцтової кислоти, синтезовані на кафедрі біологічної хімії Запорізького державного медичного університету під керівництвом професора М. І. Романенка, які є перспективними для створення лікарських засобів. В наших дослідженнях вони вивчаються як гіполіпі-

демічні засоби. Будова сполук підтверджена комплексом сучасних фізико-хімічних методів аналізу: ІЧ-, ПМР-спектроскопія, мас-спектрометрія.

При вивченні гострої токсичності нами був вибраний табличний експрес-метод по В. Б. Прозоровському. В основі методу лежить пропозиція використовувати досліджувані речовини в дозах, котрі розміщені по логарифмічній шкалі з інтервалом 0,1, а всі можливі достовірні результати LD₅₀ та їх похибки розраховані попередньо за програмою пробіт-аналізу. Експерименти виконувалися на білих лабораторних щурах лінії Вістар масою 180-220 г. Щури були отримані з розплідника Державної установи «Інститут фармакології та токсикології Академії медичних наук України». Тварини містилися на стандартному раціоні харчування при природному світловому режимі «день-ніч». Для вивчення гострої токсичності використовувалися 4 групи тварин по 2 спостереження в кожній з додатковим використанням однієї попередньої та наступної дози. Сполуки вводили лабораторним тваринам з додержанням правил асептики та антисептики у вигляді тонкодисперсної водної суспензії, яку стабілізували твіном-80 з розрахунку 0,2 мл твіну-80 на 50 мг речовини. Спостереження проводились через 24 години [6].

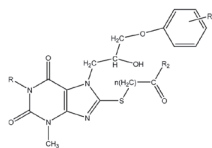
В наших дослідженнях проводилось вивчення гострої токсичності 11 сполук похідних 3-метил-(1,3-диметил)-7-β-гідрокси-γ-арилоксипропілксантиніл-8-тіооцтової кислоти (**табл.**). Аналіз досліджень проводили за класифікацією К.К. Сидорова [7].

При виконанні експерименту дотримувалися правил і норм Європейської конвенції «Про захист хребетних тварин, що використовуються для експериментів або в інших наукових цілях» (м. Страсбург, 1986) та Директиви Європейського Союзу 2010/10/63 ЕУ щодо експериментів на тваринах, а також схвалено комісією з біоетики.

Результати дослідження та їх обговорення. Фармакологічна реакція живого організму на дію синтетичних та природних речовин залежить від хімічної структури, а також обумовлена їхньою взаємодією з різними ферментними системами мікросомального та немікросомального характеру. У зв'язку з цим нами були проведені дослідження гострої токсичності нових синтетичних похідних 3-метил-(1,3-диметил)-7-β-гідрокси-γ-арилоксипропілксантиніл-8-тіооцтової кислоти.

Аналіз отриманих даних показує, що серед досліджуваних речовин найбільш токсичною виявилася сполука 6042, а найменш токсичною є сполука 6049. Гостра токсичність (LD₅₀) нових одержаних сполук знаходиться в інтервалі 304 – 668 мг/кг (**табл.**). За класифікацією Сидорова усі синтезовані похідні 3-метил-(1,3-диметил)-7-β-гідрокси-γ-арилоксипропілксантиніл-8-тіооцтової кислоти виявилися малотоксичними речовинами та відносяться

Таблиця – Гостра токсичність досліджуваних сполук похідних 3-метил-(1,3-диметил)-7-β-гідрокси-γ-арилоксипропілксантиніл-8-тіооцтової кислоти



№	Шифр сполуки	R	R ₁	n	R ₂	M ± S _{LD50'} мг/кг
1	2439	H	CH _{3-o}	1	NH ₂	525 ± 51
2	2486	H	CH _{3-o}	1	OH	386 ± 52
3	2487	H	CH _{3-o}	2	OH	482 ± 104
4	5705	CH ₃	OCH _{3-n}	1	OH	357 ± 43
5	6042	H	CH _{3-n}	1	OH	304 ± 65
6	6043	H	CH _{3-m}	1	OH	450 ± 54
7	6047	CH ₃	CH _{3-o}	1	OH	566 ± 45
8	6049	CH ₃	CH _{3-m}	1	OH	668 ± 113
9	6286	CH ₃	CH _{3-n}	1	OH	490 ± 46
10	8402	H	C(CH ₃) _{3-n}	1	OH	357 ± 43
11	8403	CH ₃	C(CH ₃) _{3-n}	1	OH	395 ± 69

до III-IV класу токсичності (малотоксичні та помірно токсичні речовини) при внутрішньошлунковому введенні.

Слід зазначити, що 7-заміщені похідні теофіліл-8-тіооцтової кислоти (7-9) менш токсичні, ніж по-

хідні 3-метил-ксантиніл-8-тіооцтової кислоти (2,5,6). Також слід підкреслити, що в ряду о-, м-, п- метил-заміщених найбільш токсичними є параізомери (5,9), аналогічно п-третбутиламінне теофіліл-8-тіооцтової кислоти (11) (LD₅₀ – 395 ± 69 мг/кг) менш токсичне, ніж аналогічна сполука на 3-метилксантині (10) (LD₅₀ – 357 ± 43 мг/кг). Введення метоксигрупи в пароположення ароматичного ядра (сполука 5) практично не впливає на гостру токсичність, її LD₅₀ складає 357 ± 43 мг/кг.

Висновки

1. Проведення дослідження гострої токсичності при внутрішньошлунковому введенні 11 похідних 3-метил-(1,3-диметил)-7-β-гідрокси-γ-арилоксипропілксантиніл-8-тіооцтової кислоти показало, що всі вони відносяться до малотоксичних та помірно токсичних речовин і відносяться до III-IV класу токсичності за класифікацією К. К. Сидорова.

2. Найбільш токсичною виявилася сполука 6042 (304 ± 65 мг/кг), а найменш токсичною була сполука 6049 (668 ± 113 мг/кг).

Перспективи подальших досліджень. Даний експеримент відображає безпечність даного класу хімічних речовин та перспективність їх подальших фармакологічних досліджень. У процесі аналізу майбутніх результатів доклінічного дослідження необхідно оцінити гіполіпідемічну ефективність досліджуваних сполук і доцільність їх використання в практичній медицині.

Література

- Zodda D, Giammona R, Schifilliti S. Treatment Strategy for Dyslipidemia in Cardiovascular Disease Prevention: Focus on Old and New Drugs. Pharmacy (Basel). 2018 Jan 21;6(1):pii:E10.
- Mihin VP, Vorotyintseva VV, Zhilyaeva YuA, Chernyatina MA, Gromnatskiy NI, Suschenya OA. Gipolipidemicheskaya terapiya segodnya: novye zadachi i vozmozhnosti statinov. Meditsinskiy sovet. 2018;5:48-53. [in Russian].
- Toth P, Patti A, Giglio R, Nikolic D, Castellino G, Rizzo M, et al. Management of Statin Intolerance in 2018: Still More Questions Than Answers. American Journal Of Cardiovascular Drugs. 2018;18(3):157-73.
- Bilal IM, Ostapenko AA, Romanenko NI, Krasko NP. Vliyanie 7-(2-gidroksi-3-izopropoksiipropil)-3-metil-8-(4-metilpiperidin-1-il)-ksantina na pokazateli lipidnogo obmena. Zaporozhskiy meditsinskiy zhurnal. 2011;13(3):120-3. [in Russian].
- Lukyanchuk VD. Toksikometriya lekarstvennykh sredstv na doklinicheskom etape: sostoyaniye problemy, diskussionnyye aspekty (obzor literatury). Sovremennyye problemy toksikologii. 1998;2:12-4. [in Russian].
- Prozorovskiy VB. Statisticheskaya obrabotka rezultatov farmakologicheskikh issledovaniy. Psihofarmakologiya i biologicheskaya narkologiya. 2007;7(3-4):2090-120. [in Russian].
- Sidorov KK. O klassifikatsii toksichnosti yadov pri parenteralnykh sposobah vvedeniya. Toksikologiya novykh prom. veschestv. 1973;13:45-71. [in Russian].

ДОСЛІДЖЕННЯ ГОСТРОЇ ТОКСИЧНОСТІ ПОХІДНИХ 3-МЕТИЛ-(1,3-ДИМЕТИЛ)-7-β-ГІДРОКСИ-γ-АРИЛОКСИПРОПІЛКСАНТИНІЛ-8-ТІООЦТОВОЇ КИСЛОТИ

Білай І. М., Цис О. В., Іванченко Д. Г., Романенко М. І.

Резюме. Проблема гіперліпідемії займає одне з провідних місць серед факторів ризику серцево-судинних захворювань та прогресуванні їх ускладнень у населення. Незважаючи на високий гіполіпідемічний ефект, група статинів має цілу низку недоліків пов'язаних, як з економічною доцільністю для хворих, так і з суттєвою побічною дією. Створення нових високоефективних та малотоксичних лікарських засобів з широким спектром біологічної активності та їх впровадження в клінічну практику є важливим завданням фармакологічної та медичної науки.

Метою дослідження було вивчення гострої токсичності похідних 3-метил-(1,3-диметил)-7-β-гідрокси-γ-арилоксипропілксантиніл-8-тіооцтової кислоти у лабораторних щурів.

Для вивчення гострої токсичності використовувалися 4 групи тварин по 2 спостереження в кожній з додатковим використанням однієї попередньої та наступної дози. Сполуки вводили лабораторним тваринам з додержанням правил асептики та антисептики у вигляді тонкодисперсної водної суспензії, яку стабілізували твіном-80 з розрахунку 0,2 мл твіну-80 на 50 мг речовини. Спостереження проводились через 24 години. В наших дослідженнях проводилось вивчення гострої токсичності 11 сполук похідних 3-метил-(1,3-диметил)-7-β-гідрокси-γ-арилоксипропілксантиніл-8-тіооцтової кислоти. Аналіз досліджень проводили за класифікацією К.К. Сидорова.

Аналіз отриманих даних показав, що гостра токсичність нових одержаних сполук знаходиться в інтервалі 304 – 668 мг/кг. За класифікацією Сидорова усі синтезовані похідні 3-метил-(1,3-диметил)-7-β-гідрокси-γ-арилоксипропилксантинил-8-тіоуксусної кислоти виявилися малотоксичними речовинами та відносяться до III-IV класу токсичності (малотоксичні та помірно токсичні речовини) при внутрішньошлунковому введенні. Встановлено, що серед досліджуваних речовин найбільш токсичною виявилася сполука 6042, а найменш токсичною є сполука 6049.

Даний експеримент відображає перспективність досліджень даного класу безпечних хімічних речовин в подальших фармакологічних експериментах.

Ключові слова: ксантини, гостра токсичність, гіперліпідемія.

ИССЛЕДОВАНИЕ ОСТРОЙ ТОКСИЧНОСТИ ПРОИЗВОДНЫХ 3-МЕТИЛ-(1,3-ДИМЕТИЛ)-7-β-ГИДРОКСИ-γ-АРИЛОКСИПРОПИЛКСАНТИНИЛ-8-ТИОУКСУСНОЙ КИСЛОТЫ

Белай И. М., Цыс А. В., Иванченко Д. Г., Романенко Н. И.

Резюме. Проблема гиперлипидемии занимает одно из ведущих мест среди факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний и прогрессировании их осложнений у населения. Несмотря на высокий гиполипидемический эффект, группа статинов имеет целый ряд недостатков связанных, как с экономической целесообразностью для больных, так и с существенным побочным действием. Создание новых высокоэффективных и малотоксичных лекарственных средств с широким спектром биологической активности и их внедрение в клиническую практику является важной задачей фармакологической и медицинской науки.

Целью работы было изучить острую токсичность производных 3-метил-(1,3-диметил)-7-β-гідрокси-γ-арилоксипропилксантинил-8-тіоуксусної кислоти у лабораторних крыс.

Для изучения острой токсичности использовались 4 группы животных по 2 наблюдения в каждой с дополнительным использованием одной предыдущей и следующей дозы. Соединения вводили лабораторным животным с соблюдением правил асептики и антисептики в виде тонкодисперсной водной суспензии, которую стабилизировали твином-80 из расчета 0,2 мл твина-80 на 50 мг вещества. Наблюдения проводились через 24 часа. В наших исследованиях проводилось изучение острой токсичности 11 соединений производных 3-метил-(1,3-диметил)-7-β-гідрокси-γ-арилоксипропилксантинил-8-тіоуксусної кислоти. Анализ исследований проводили по классификации К.К. Сидорова.

Анализ полученных данных показал, что острая токсичность новых полученных соединений находится в интервале 304–668 мг/кг. По классификации Сидорова все синтезированные производные 3-метил-(1,3-диметил)-7-β-гідрокси-γ-арилоксипропилксантинил-8-тіоуксусної кислоти оказались малотоксичными веществами и относятся к III-IV классам токсичности (малотоксичные и умеренно токсичные вещества) при внутрижелудочном введении. Установлено, что среди исследуемых веществ наиболее токсичным оказалось соединение 6042, а наименее токсичным является соединение 6049.

Данный эксперимент отражает перспективность исследований данного класса безопасных химических веществ в дальнейших фармакологических экспериментах.

Ключевые слова: ксантины, острая токсичность, гиперлипидемия.

THE ACUTE TOXICITY STUDY OF THE 3-METHYL-(1,3-DIMETHYL)-7-β-HYDROXY-γ-ARYLOXYPROPYLOXANTHINIOL-8-TIOAXIC ACID

Bilal I. M., Tsyas O. V., Ivanchenko D. G., Romanenko M. I.

Abstract. The problem of hyperlipidemia is one of the leading risk factors for cardiovascular diseases and the progression of their complications in the population. Despite the high hypolipidemic effect, the group of statins has a few disadvantages associated with both economic feasibility for patients and significant side effects. The creation of new highly effective and low-toxic drugs with a wide range of biological activity and their introduction into clinical practice is an important target of pharmacological and medical science.

The purpose of this study is to investigate acute toxicity of synthesized 3-methyl-(1,3-dimethyl)-7-β-hydroxy-γ-aryloxypropyloxanthiniol-8-tioaxic acid derivatives in laboratory rats.

Object and methods of the study. For the study of acute toxicity, 4 groups of animals were used, with 2 observations each with the additional use of one previous and subsequent dose. The compounds were administered to laboratory animals following the aseptic and antiseptic rules in the form of a fine aqueous suspension, which was stabilized with tween-80 at the rate of 0.2 ml tween-80 per 50 mg of the substance. Observations were made after 24 hours. In our studies, the acute toxicity of 20 compounds of 3-methyl-(1,3-dimethyl)-7-β-hydroxy-γ-aryloxypropyloxanthiniol-8-tioacetic acid derivatives was studied. The analysis of the studies was performed according to the classification of K.K. Sidorov.

Results and their discussion. Analysis of the data obtained showed that the acute toxicity of new compounds obtained is in the range of 304–668 mg/kg. According to Sidorov's classification, all synthesized 3-methyl-(1,3-dimethyl)-7-β-hydroxy-γ-aryloxypropyloxanthiniol-8-tioacetic acid derivatives turned out to be low toxic substances and belong to the III-IV toxicity classes (low toxic and moderately toxic substances) with intragastric administration. It has been established that among the studied substances, compound 6042 was the most toxic, and the least toxic – 6049.

Conclusions. The study has found that synthesized 3-methyl-(1,3-dimethyl)-7-β-hydroxy-γ-aryloxypropyloxanthiniol-8-tioacetic acid derivatives turned out to be low toxic substances and belong to the III-IV toxicity classes. This experiment reflects the promise of research into this class of safe chemicals in further pharmacological experiments.

Key words: xanthines, acute toxicity, hyperlipidemia.

*Рецензент – проф. Скрипник І. М.
Стаття надійшла 26.08.2019 року*