

EXPERIMENTÁLNI A KLINIČESKA FARMAKOLOGIE

Кремзер О. А.

Запорізький державний медичний університет

СИНТЕЗ ТА ДОСЛІДЖЕННЯ ВЛАСТИВОСТЕЙ ПОХІДНИХ 7- ТА 8-ЗАМІЩЕНИХ ТЕОФІЛІНУ

В ряді 7-заміщених, 8-заміщених, а також 7,8-дизаміщених теофіліну виявлені речовини, які володіють високою біологічною активністю, які представляють значний інтерес для практичної медицини. З метою виявлення біологічно активних речовин серед синтезованих сполук – похідних 7,8-дизаміщених теофіліну, а також встановлення деяких закономірностей між хімічною будовою та біологічною дією всі вперше отримані сполуки (64) передані на мікробіологічні та 18 речовин (28%) на фармакологічні досліді.

Бактерицидна та фунгіцидна активність синтезованих сполук визначалась методом серійних розведень на рідкому поживному середовищі з урахуванням особливостей росту дослідженої культури. В якості поживного середовища було використано амінопептид, попередньо розбавлений дистильованою водою в два рази, рН 7,2. Мікробне навантаження складало $2,5 \cdot 10^5$ клітин амінопептиду 18 часової культури в 1 мл середовища. Для вирощування грибів використовувалось середовище Сабуро (рН 6,0-6,8). Навантаження 500000 репродуктивних тілень в 1 мл середовища. Спочатку активність досліджуваних з'єднань визначалась у відношенні окремих тест-мікробів, а при виявленні активності до тест-мікробів – досліджувався їх широкий спектр дії. Досліди проводились на 11 штаммах грам позитивних, грам негативних мікроорганізмів та грибів: стафілокок золотистий № 209-р, стафілокок гемолітичний № 295, кишкова паличка № 335, дизентерійна паличка Флекснера № 1675-Е, черевнотифозна паличка № 4446, дифтерійна паличка rw № 8, синьогнійна паличка, спори антраксіда, дріжджоподібний грибок, кислототривкий сапрофіт В₅, трихофітон. Зі всіх синтезованих сполук найбільший інтерес представляє 7-(2,3-діоксипропіл-1)-8-нітротеофілін як анти-мікробний засіб у відношенні дріжджоподібного грибка.

Відбір речовин для фармакологічних досліджень диктувався основними фізико-хімічними константами (розчинністю, значенням рН розчинів, їх стійкістю при зберіганні і т.д.), а також найбільш фізіологічно прийнятними функціональними угрупованнями. Найбільшу зацікавленість, на нашу думку, являли: 8-нітро-, 8-алліламіно-, 8-феніламіно-, 8-(3,4-диметоксифеніл)аміно-, 8-піперазино- та гідробромід 8-дітиламіноетиламіно-7-(2,3-діоксипропіл-1)-теофілін, хлорогідрат 7-(2-окси-3-дітиламінопропіл-1)-8-амінотеофіліну, а також гідробромід 7-(2-

окси-3-феноксипропіл-1)-8-піперазинотеофіліну і 9-(β-оксіетил)-7-окси-1,3-диметил-6,7,8,9-тетрагідропірімідол[2,1-f]пурин-2,4-(1*H*,3*H*)-діон.

Гостру токсичність досліджуваних сполук визначали в дослідах на білих мишах обох статей масою 18-20 г. Сполуки вводили внутрішньочеревно у фізіологічному розчині або у вигляді суспензії з ТВІН-80. Кожна доза досліджувалась на 5-6 тваринах, LD₅₀ розраховували за методом Кербера.

Нейтротропну активність вивчали за тестом потенціювання дії барбітуратів. Вплив досліджуваних сполук на тривалість етамінал-натрієвого сну вивчено на 10 групах білих шурів лінії Вістар (по 7 шурів в кожній групі). Про тривалість наркотичного ефекту судили за часом, протягом якого тварина знаходилась в бічному положенні, тобто з моменту втрати рефлексу перевертання.

Анalgетичну активність досліджували на сірих мишах при внутрішньочеревному введенні сполук. Про анаlgезуючу активність судили по зміні порогу больової чутливості у піддослідних тварин при тепловому подразненні. Еталоном порівняння слугував анальгін.

Вивчення дії отриманих сполук на артеріальний тиск проводили в гострих дослідах на кішках обох статей масою від 2 до 3,5 кг в умовах етамінал-натрієвого наркозу (50 мг/кг). Артеріальний тиск реєстрували в загальній сонній артерії за допомогою манометра по рухомій стрічці кімографа. Досліджені сполуки розчиняли у фізіологічному розчині і вводили в стегнову вену.

Вплив досліджуваних сполук на діурез вивчено на інтактних білих щурах-самцях лінії Вістар, масою 200-300 г за методикою Берхіна Е. Б.

Протизапальна активність досліджуваних сполук була вивчена на білих крисах лінії Вістар при внутрішньочеревному введенні цих сполук, для цього була використана модель формалінового запалення, еталоном порівняння слугував фенілбутазон (бутадіон). Антигіпоксичні властивості сполук вивчені на крисах лінії Вістар обох статей масою 150-200 г. Препарати вводились внутрішньочеревно за 30 хвилин до поміщення тварин у барокамери, де створювалось розрідження, відповідне підйому на висоту 10000 метрів протягом 10 хвилин. При такому розрідженні тварини знаходились до загибелі. Отримані результати зрівнювали з виживанням контрольної групи тварин та тварин, які отримували попередньо дибазол в дозі 1мг/кг маси.

Розглядаючи спектр фармакологічної дії синтезованих нами сполук можна відзначити, що всі вони володіють комплексом дії, крім того – малотоксичні. Так, знайдені сполуки з нейролептичною, гіпотензивною, діуретичною, нейтротропною та гіпотензивною діями.

Варто зазначити, що 7-(2,3-діоксіпропіл-1)-8-нітротеофілін в дозі 20 мг/кг володіє нейролептичною дією, тобто подовжує наркотичний сон в порівнянні з контрольними тваринами на 19,9%, однак зі збільшенням дози нейролептичний ефект зменшується і в дозі 50 мг/кг проявляється слабка аналептична дія. Більш сильною аналептичною дією володіє (β-оксіетил)-7-окси-1,3-диметил-6,7,8,9-те-

трагідропіримідо[2,1-*f*]пурін-2,4-(1*H*,3*H*)-діон, який в дозі 20 мг/кг зменшує тривалість наркотичного сну на 16,1%, тоді як кофеїн в дозі 10 мг/кг проявляє більш виражений ефект.

Література:

1. Лапач С. Н. Статистические методы в медико-биологических исследованиях с внедрением Excel / С. Н. Лапач, А. В. Чубенко, П. Н. Бабич. – [2 изд.], перераб. и доп. – К.: Морион, 2001. – 408 с.
2. Методичні вказівки по до клінічному вивченню лікарських засобів: Під ред. А. В. Стефанова. – К., 2001. – 567 с.