

## СКРИНІНГОВЕ ДОСЛІДЖЕННЯ СПАЗМОЛІТИЧНОЇ ДІЇ НОВИХ 7,8-ДИЗАМІЩЕНИХ ПОХІДНИХ ТЕОФІЛІНУ

Матвійчук О.П., Таран А.В., Матвійчук А.В.

*Національний фармацевтичний університет, Харків, Україна*

*matviychuklena@ukr.net*

У роботі описано результати вивчення спазмолітичної дії нових синтезованих похідних 7,8-дизаміщених похідних теофіліну для подальшої розробки засобів для корекції ниркової патології.

Однією з важливих фармакологічних властивостей майбутнього препарату з нефропротекторною дією є його здатність усувати спазми сечовивідних шляхів, а за рахунок цього зменшувати больовий синдром, покращувати відходження сечових конкрементів та полегшувати симптоматику захворювання.

Дослідження спазмолітичної дії проведене для 8 сполук-лідерів, виявлених за результатами попереднього скринінгу. Одним з методів дослідження речовин, які мають потенційний вплив на тонус міометрію, є вивчення їх впливу на рухову активність ШКТ. Вивчення впливу похідних 7,8 дизаміщених теофіліну та препарату порівняння «Спазмалгон®» (виробництва "Balkanpharma-Dupnitza AD", Болгарія) на рухову активність ШКТ проводили за методикою Sticknay J.S. з співавт. на фоні спазму, викликаного введенням розчину барію сульфату.

Як інтегральний показник, що характеризує інтенсивність перистальтики кишечника, використовували % довжини кишечника, який проходить контрастна маса на фоні спазму по відношенню до абсолютної довжини кишечника. Протягом 24 год. 50 (10 груп по 5) білих мишей обох статей масою 20-22 г витримували на голоді без обмеження доступу до води. Експериментальним тваринам вводили в/ш досліджувані речовини в дозі 1/100 ЛД<sub>50</sub>, контрольній групі – еквівалентну кількість води. Спазмалгон вводили тваринам у дозі 42 мг/кг. Через 20 хв. після введення тест-зразків та референс-зразку тваринам вводили в/ш розчин барію сульфату («Істок-плюс», Україна), ще через 20 хв. вводили контраст у вигляді 20% суспензії вугілля на 1% крохмальному розчині по 0,6 мл на тварину. Через 20 хв. після введення контрасту проводили евтаназію за допомогою дислокації шийних хребців під хлороформним наркозом. Час між введенням досліджуваних речовин та забоем тварин складав 1 год. Проводили розтин та виділяли увесь кишечник від шлунку до анального отвору, розгортали його у одну пряму лінію та вимірювали загальну довжину та шлях, який пройшов контраст, та виражали останній у відсотках.

Спазмолітичну дію розраховували у відносних величинах за формулою:

$$\frac{(B-V) \times 100}{B-K}$$

де:

К – відсоток заповнення кишечника в інтактних мишей;

Б – відсоток заповнення кишечника після введення барію хлориду;

В – відсоток заповнення кишечника після введення тест зразку

Згідно з даними літератури, у середньому в інтактних тварин вугілля за 10 хв. просувається на 30% загальної довжини кишечника. При експозиції вугілля, що складає 40 хв., довжина частини кишечника, заповненої пофарбованим вмістом, збільшується у середньому до 60-70%.

У ході проведення експерименту встановлено, що у тварин з групи інтактного контролю шлях контрасту за 20 хв. у середньому складав 44,8% від загальної довжини кишечника. Після введення розчину барію сульфату, який викликав спазм м'язів ШКТ, шлях контрасту скоротився на 19,2% порівняно з ІК.

Найактивнішою за спазмолітичним ефектом речовиною виявилась сполука № 14, яка в дозі 22 мг/кг виявила послаблювальний вплив на мускулатуру кишечника мишей у досліді. Шлях контрастної маси кишечником за 20 хв. під впливом вказаної субстанції збільшився у 2,6 рази у порівнянні з КП та на 48,9% у порівнянні з ІК, у той час, як під впливом спазмалгону – лише у 2,4 рази та на 35,9% відповідно ( $p < 0,05$ ). Субстанції № 4, № 16, № 18 та № 20 також чинили виразний вплив та послаблювали перистальтику кишечника мишей у порівнянні з КП. Шлях контрастної маси під впливом зазначених речовини достовірно збільшився в середньому у 2,2 рази порівняно з КП та на 22,7%, 35,5%, 25,9% та 27,9% відповідно порівняно з ІК ( $p < 0,05$ ).

Решта досліджуваних сполук: № 1, № 8 та № 15 також були достатньо активними за показником спазмолітичної дії на перистальтику кишечника тварин у досліді, в результаті їх застосування шлях контрасту достовірно збільшився у порівнянні з КП та сягав рівня ІК ( $p < 0,05$ ).

Отже, для субстанцій № 1, № 4, № 8, № 14, № 15, № 16, № 18 та № 20 з групи похідних 7,8-дизаміщених теофіліну встановлено виразний вплив на перистальтику кишечника мишей. Зазначені речовини послаблюють моторику шлунка та кишечника на рівні препарату порівняння спазмалгону, а сполука № 14 навіть перевищувала його ( $p < 0,05$ ).

В результаті дослідження встановлено, що сполуки чинять виразний спазмолітичний ефект. Найактивнішою за спазмолітичним ефектом виявилась речовина № 14 (7-*n*-метилбензил-8-*n*-бромобензиліденгідразинотеофілін). Шлях контрастної маси кишечником за 20 хв. під впливом вказаної субстанції збільшився у 2,6 рази у порівнянні з КП та на 48,9% у порівнянні з ІК, у той час, як під впливом спазмалгону – лише у 2,4 рази та на 35,9% відповідно ( $p < 0,05$ ). Отже, у даному досліді вона виявилася майже на 6% активнішою за спазмалгон.

Наявність додаткового спазмолітичного ефекту у потенційного нефропротектора дозволить запобігти поліпрагмазії. Це дозволить значно знизити ризик виникнення побічних ефектів, алергічних реакцій, випадків несумісності ліків та знизити вартість лікування. А їх комбінування в одній лікарській формі може бути корисним для раціоналізації знеболювальної фармакотерапії захворювань сечовидільної системи.