

Дослідження протизапальної дії дикалієвої солі 3,5-диметил-4-оксо-2-тіоксо-тієно[2,3-d]піримідин-6-карбонової кислоти

Олена Кошова, Тетяна Юдкевич, Олександр Єрьомін, Сергій Власов,

Олена Власова, Володимир Кабачний, Ганна Северіна

Національний фармацевтичний університет, м. Харків, Україна

elenko926734@gmail.com

Вступ. У фармакотерапії багатьох захворювань запального генезу провідне місце посідають нестероїдні протизапальні засоби (НПЗЗ) – найбільш широкоживані та дієві патогенетичні засоби протизапальної та знеболювальної дії. Враховуючи широке споживання НПЗЗ, важливим є питання про безпеку їх використання, оскільки, незважаючи на виразну ефективність, препарати з групи НПЗЗ займають провідне місце за частотою розвитку та важкістю побічних ефектів (ураження шлунково-кишкового тракту (ШКТ), шкіри і слизових оболонок, побічні ефекти з боку центральної нервової системи, нефро- та гепатотоксична дія, важкий бронхоспазм, гемолітична анемія, тромбоцитопенія). Особливо драматична ситуація спостерігається в нашій країні – саме НПЗЗ є причиною 50% усіх ускладнень фармакотерапії, в абсолютній більшості випадків це стосується уражень ШКТ. Важливим напрямком у вирішенні цієї проблеми є створення і впровадження в медичну практику нових протизапальних препаратів, які б були не менш ефективними, але значно безпечнішими при застосуванні, ніж існуючі НПЗЗ. Отже, незважаючи на достатньо широку номенклатуру існуючих НПЗЗ доцільність та актуальність пошуку нових високоефективних та безпечних вітчизняних засобів протизапальної та анальгетичної дії залишається актуальною.

Мета дослідження. З метою пошуку перспективних субстанцій з протизапальною та анальгезуючою активністю на базі Навчально-наукового тренінгового центру навчально-наукового інституту фармакологічних досліджень (ННТЦ МБД ННПФ НФаУ) проведено дослідження з вивчення протизапальної активності дикалієвої солі 3,5-диметил-4-оксо-2-тіоксо-тієно[2,3-d]піримідин-6-карбонової кислоти на моделі гострого запалення лапи у мишей.

Методи та об'єкти дослідження. Досліди поведені на мишах самцях з масою тіла 20±2 г. Дослідження проведені з дотриманням правил біоетики – гуманного поводження з тваринами згідно з положеннями Європейської конвенції по захисту лабораторних тварин (м. Страсбург, 1986 р.).

Антиексудативні властивості досліджували на моделі гострого набряку лапи у мишей, модельованого розчином карагенану (1%, по 0,02 мл/тварину у у стопу задньої

лапи). Об'єм стопи вимірювали за допомогою плетизмометру LE7500 (фірма «PANLAB», Італія) та виражали у мл витисненої рідини при зануренні пошкодженої лапи тварини у колбу пристрою. Ефективність дикалієвої солі 3,5-диметил-4-оксо-2-тіоксо-тієно[2,3-d]піримідин-6-карбонової кислоти (сполука під шифром Farm 191) оцінювали за здатністю зменшувати набряк ураженої лапи у порівнянні з тваринами з групи ПК в динаміці – через 1, 2, 3 та 4 години після введення карагенану. Як препарат порівняння (ПП) використовували таблетки «Диклофенак натрію» (виробництва ТОВ «Фармацевтична компанія «Здоров'я», м. Харків, Україна, серія 571112) у дозі 8 мг/кг. Досліджувану сполуку вводили мишам внутрішньошлунково в дозах 3, 5 та 10 мг/кг, у вигляді тонко диспергованих суспензій, стабілізованих емульгатором твін-80, за 1 годину до ін'єкції флоготропного агенту. Тваринам з групи позитивного контролю (ПК) вводили дистильовану воду в кількості еквівалентній масі тіла. Статистичний аналіз отриманих даних проводили за допомогою стандартного пакету статистичних програм Statistica 6.0 та Excel. Відмінності між групами вважали статистично значущими при $p < 0,05$.

Основні результати. Відповідно до отриманих даних, на моделі гострого набряку сполука Farm 191 виявляє помірну антиексудативну дію. Максимальну ефективність сполуки реєстрували за введення в дозах 5 мг/кг та 10 мг/кг – набряк лапи тварин, що отримували Farm 191 у середньому був нижчим на 49% у порівнянні з контрольними тваринами. У дозі 3 мг/кг середня АЕА сполуки Farm 191 дорівнювала 30%. Аналіз динаміки антиексудативної дії показав, що найбільшу активність сполука Farm 191 виявляє у перші 3 години дослідження, а на 4 годину її ефективність помірно знижується. Аналізуючи отримані дані можна припустити, що дана сполука може пригнічувати розвиток запалення за рахунок впливу на синтез або вивільнення таких медіаторів запалення як гістамін, серотонін, брадикінін, кініні та простагландини. Для уточнення механізмів протизапальної дії

Висновки. Таким чином, за результатами проведеного фармакологічного дослідження дикалієва соль 3,5-диметил-4-оксо-2-тіоксо-тієно[2,3-d]піримідин-6-карбонової кислоти є перспективною сполукою для подальшого фармакологічного дослідження з метою створення лікарського засобу протизапальної дії.

Дослідження фінансується Міністерством охорони здоров'я України за рахунок державного бюджету в рамках програми № 2301020 «Наукова та науково-технічна діяльність у галузі охорони здоров'я» за темою «Синтез та дослідження нових тієнопіримідинів для виявлення антимікробних та супутніх видів фармакологічної активності» (Державний реєстраційний номер: 0121U109472. Наказ МОЗ України від 17 листопада 2020 № 2651).