

Наукова робота кафедри фармакології і токсикології проводиться за комплексними темами: «Розробка та дослідження фармакологічних засобів синтетичного та рослинного походження для лікування тварин» та «Фармакологічне дослідження біологічно активних речовин і лікарських засобів синтетичного та природного походження, їх застосування в медичній та ветеринарній практиці» (сумісно з Запорізьким державним медичним університетом та НФаУ).

Багаторічний досвід роботи щодо синтезу та дослідження фармакологічної активності похідних ксантинів свідчить про виправданий інтерес науковців до цього класу сполук через їхній високий потенціал як діуретичних лікарських засобів . З'явилися результати досліджень щодо різних видів фармакологічної активності, що притаманна похідним ксантинів. Окрім діуретичної, спектр інших видів фармакологічної активності препаратів цього хімічного класу, а саме – вазо- та бронходилатуюча, антигіпоксична, цитопротекторна та антигістамінна дії, здатність стимулювати глікогеноліз, гіпохолестеринемічний, гіполіпідемічний та антиагрегантний ефекти тощо обґрунтовують можливість їхнього застосування за патологічних станів, що зумовлюють розвиток власне нефропатій . Водночас, застосування впроваджених в практику охорони здоров'я ксантинів обмежується не лише недостатньою ефективністю щодо нормалізації водно-електролітного обміну, здатністю викликати гіпокаліємію, гіперурекемію, метаболічний алкалоз, а й низкою побічних ефектів з боку шлунково-кишечного тракту, серцево-судинної та нервової систем. Сучасні дослідження вказують на необхідність удосконалення структури похідних ксантинів з метою підвищення їхньої ефективності та зниження ризику побічної дії . Впровадження нових препаратів обтяжується не лише маркетинговими, економічними, технологічними обставинами, а й недосконалими характеристиками нових синтезованих сполук, зокрема, лише одним видом активності (діуретичної). Тому актуальним є пошук сполук –

похідних ксантину, котрим притаманні, зокрема, знеболюючий та протизапальний ефекти.

На кафедрі проводяться дослідження видів фармакологічної активності (діуретичної, протизапальної, анальгетичної, антигельмінтної) похідних метилксантинів. Результати проведених досліджень дозволили виявити серед похідних 1,8-дизаміщених-7-алкіл-3-метилксантинів сполуку-лідера за діуретичною дією фуроксан, визначити механізми її реалізації, встановити наявність анальгезуючої та протинабрякової активності у даної сполуки, а також довести її ефективність за нефропатій різного генезу. Поєднання діуретичної, анальгезуючої та протизапальної дії у фуроксану експериментально обґрунтовує можливість його застосування за поєднаних патологічних станів, а також на тлі нефропатій, що супроводжуються больовим синдромом і запальним процесом.

Проводяться комплексні дослідження фармакологічної активності вперше синтезованих N-C₈-заміщених і конденсованих похідних ксантину, експериментально обґрунтуванні особливості механізмів ренальних ефектів, доцільності застосування сполуки-лідера бенфураму з сечогінною дією та нефропротекторними властивостями, які проявляються при порушеннях діяльності нирок та серця на моделях з різним патогенезом, і може бути рекомендований для корекції нефро-та кардіопатій.

При дослідженні було здійснено комп'ютерний прогноз (PASS) вперше синтезованих N-C₈-заміщених і конденсованих похідних ксантину. Встановлено, що переважна більшість сполук, вірогідно, може виявляти: депримуєчу, психостимулювальну, антигіпоксичну, анальгетичну, протизапальну, діуретичну та інші види активності.

Дослідження гострої токсичності (ЛД₅₀) 135-ти вперше синтезованих сполук при внутрішньоочеревинному введенні білим мишам і щурам показали, що 100 речовин можна віднести до IV класу малотоксичних сполук, а 35 – є практично нетоксичними речовинами V класу токсичності.

Встановлена також залежність «структура-активність» серед N-C₈-заміщених і конденсованих похідних ксантину, яка зумовлена положенням замісників та структурою радикалів.

Анальгетичну активність виявила сполука 7-β-гідрокси-γ-(4'-хлорофенокси)пропіл-8-β-карбоксіетиламінотеофілін, яка зменшувала чутливість вісцеральних ноцицепорів і кількість оцтових корчів на 50% і не поступалась в цьому відношенні дії диклофенаку натрію.

Сполука діетиламонію N-(3-метил-7-метоксіетилксантиніл-8-)-аміноетаноат виявила протизапальну активність на рівні диклофенаку натрію. Заміна діетиламонійної солі на інші замісники призводить до зменшення антиексудативної активності.

Виявлена найбільш активна за діуретичним ефектом сполука з умовною назвою бенфурам – 7-бензоілметил-8-(фурил-2)-метиламінотеофілін, яка у дозі 30 мг/кг перевищувала дію гідрохлортіазиду в 2 рази. Встановлено, що бенфурам виявляє виражений сечогінний і натрійуретичний ефекти в умовах спонтанного діурезу, водного та сольового навантаження за рахунок покращення фільтраційної функції в клубочках нирок. Перевагою бенфураму над гідрохлортіазидом є значно більша діуретична і значно менша калійуретична активність. Бенфурам при тривалому застосуванні виявляє виражений діуретичний ефект за рахунок покращення фільтраційної функції нирок і зменшення реабсорбції іонів натрію в каналцях нирок. Бенфурам зменшує об'єм внутрішньосудинної рідини і натрію у плазмі крові.. При пітуїтриновій гіпертензії бенфурам зменшує гіперліпопротеїнемію, гіперхолестерінемію, знижує вміст холестерину, активність лактатдегідрогенази в стінці аорти, активність гліколітичних ферментів і рівень холестерину в печінці. На моделях хромат калієвої, доксорубіцинової нефропатії за результатами досліджень функціонального стану нирок виявлено нефропротекторну дію бенфураму при його застосуванні з профілактичною та лікувальною метою. Бенфурам також запобігає ушкоджувальній нефротоксичній дії хромат калію і

доксорубіцину, зменшуючи патологічні зміни в морфоструктурі і функціональному стані нирок і серця.

Експериментальний нефрит характеризується зміною добового споживання рідини, добового діурезу, добового водного балансу, концентрації креатиніну сечі. Використання бенфураму при гострому нефриті значно покращує досліджувані показники до 14 діб, починаючи з 1-го тижня лікування. При експериментальній доксорубіциновій і ізадриновій нефрокардіоміопатії введення в лікувальний режим бенфураму приводить до практично повного відновлення структури серцевої тканини, а також нормалізує морфологічний стан нирок. Таким чином, лікувально-профілактичне введення бенфураму запобігає розвитку патологічних реакцій при експериментальній патології.

За результатами наукових досліджень у 2016 р. Корнієнко В.І. захистила дисертацію на здобуття наукового ступеня доктора біологічних наук за спеціальністю «фармакологія» на тему : «Пошук та розробка засобу для фармакологічної корекції нефро- та кардіопатій серед N-C₈-заміщених і конденсованих похідних ксантину»та у 2017 р. Дученко К.А. захистила дисертацію на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук за спеціальністю «фармакологія» на тему «Діуретична, анальгезуюча та протизапальна активність нового похідного 1,8-дизаміщених-7-алкіл-3-метилксантинів » . Аспірантом кафедри Пономаренком М.Г. виконується дисертація на здобуття вченого ступеня кандидата ветеринарних наук за спеціальністю «ветеринарна фармакологія і токсикологія» на тему : « Антигельмінтна, антиексудантна властивості та механізм дії структурних аналогів 3-метилксантину ».

Продовжуються дослідження щодо виявлення сполук –похідних ксантину для лікування не тільки окремих патологій, а й коморбідних станів.