УДК 615.011:547.857.4

О.П. Матвійчук, А.В. Таран, Б.А. Самура, М.І. Романенко, Л.В. Євсєєва

Національний фармацевтичний університет

Запорізький державний медичний університет

ДОСЛІДЖЕННЯ ЗАЛЕЖНОСТІ ГОСТРОЇ ТОКСИЧНОСТІ ТА ДІУРЕТИЧНОЇ АКТИВНОСТІ ВІД ХІМІЧНОЇ СТРУКТУРИ СЕРЕД ПОХІДНИХ 7-n-МЕТИЛБЕНЗИЛ-8-ЗАМІЩЕНИХ ТЕОФІЛІНУ

Проведено експериментальне дослідження залежності гострої токсичності та діуретичної активності похідних 7-п-метилбензил-8-заміщених теофіліну. Найбільшу діуретичну активність виявила сполука № 14 — 7-п-метилбензил-8-п-бромобензиліденгідразинотеофіліну, яка за 4 години збільшує водний діурез на 153,9% і за діуретичним ефектом перевищує гіпотіазид на 82,6%.

Похідні 7-п-метилбензил-8-заміщених теофіліну є перспективною групою органічних речовин для подальшого цілеспрямованого синтезу та фармакологічного скринінгу з метою створення на їх основі ефективних діуретичних препаратів.

Ключові слова: 7-п-метилбензил-8-заміщені теофіліну; гостра токсичність; діуретична активність

ВСТУП

Важливою проблемою нефрології є корекція порушень регуляції стабільності концентрації осмотичноактивних речовин у крові та інших рідинах внутрішнього середовища живого організму. Регуляція швидкості цих процесів рефлекторними механізмами забезпечує точне виконання нирками їх гомеостатичної функції. Підвищення рівня натрію в крові та міжклітинному просторі призводить до підвищення осмотичного тиску, затримки води в тканинах і утворення набряків [2, 12].

Зміни порушення функції нирок в організмі можуть бути внаслідок патологічних процесів, які перебігають у нирках або в інших системах регуляції відповідних функцій та проявляються в набряках, артеріальній гіпертонії, уремії, анемії та ін. Набряки спостерігаються при хворобах різного ґенезу: артеріальній гіпертензії, хронічній серцевій недостатності, нефротичному синдромі, хронічній нирковій недостатності, при ожирінні, нецукровому діабеті [3, 5, 8]. При лікуванні артеріальної гіпертензії використовують комбіновану фармакотерапію: блокатори ангіотензину II (валсартан, ірбесартан) та тіазидних діуретиків (гідрохлортіазид), які сприяють зниженню реабсорбції іонів натрію в проксимальних канальцях нирок, виведенню іонів магнію, кальцію та сечової кислоти [13–17].

© *О.П. Матвійчук, А.В. Таран, Б.А. Самура, М.І. Романенко, Л.В. Євсєєва, 2011*

Фармакологічна корекція екскреторної функції нирок проводиться за допомогою діуретичних засобів. При лікуванні порушень водно-електролітного балансу поряд з вираженим діуретичним ефектом сечогінні засоби проявляють небажану побічну дію: гіпокаліємію, гіпохлоремічний алкалоз, метаболічний ацидоз, гіперліпідемію, гіперглікемію, азотемію, порушення білкового обміну та ін. [12, 7], які обмежують їх застосування в практичній нефрології.

Нашу увагу привернули похідні 7-*п*-метилбензил-8-заміщених теофіліну, які були синтезовані на кафедрі біологічної хімії Запорізького державного медичного університету під керівництвом доктора фармацевтичних наук, професора Романенко М.І. [11].

Результати комп'ютерного прогнозу ймовірних видів фармакологічної активності похідних 7-*п*-метилбензил-8-заміщених теофіліну, виконаного за програмою PASS, свідчать про високу вірогідність наявності у них діуретичних властивостей, що стало підставою для проведення даних досліджень.

Робота виконана у рамках наукової програми науково-дослідних робіт Національного фармацевтичного університету по проблемі «Створення нових лікарських препаратів» (№ державної реєстрації 0198U007008).

Метою даної роботи є вивчення залежності гострої токсичності та діуретичної активності від хімічної будови похідних 7-*п*-метилбензил-

8-заміщених теофіліну у дослідах на лабораторних тваринах.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Об'єктом дослідження були 20 уперше синтезованих похідних 7-*п*-метилбензил-8-заміщених теофіліну (табл. 1). Структуру синтезованих сполук підтверджено за допомогою сучасних фізико-хімічних методів: елементного аналізу, УФ-, ІЧ-, ПМР-, мас-спектрофотометричних досліджень. Чистота синтезованих сполук контролювалася методом тонкошарової хроматографії.

Дослідження гострої токсичності проведено на інтактних білих мишах масою 18–24 г, а $ЛД_{50}$ обчислювали за методом Кьорбера [9]. Дослідження діуретичної активності проводили на білих щурах лінії Вістар масою 170–190 г за методом Є.Б. Берхіна [1, 9]. При вивченні водного діурезу щурів витримували на постійному раціоні при вільному доступі до води. Перед водним навантаженням тварин витримували протягом 2 годин без їжі та води. Потім щурам вводили внутрішньошлунково за допомогою металевого зонду досліджувані речовини в дозі 0,01 $ЛД_{50}$ у вигляді (3–5)% тонкодисперсної водної суспензії, стабілізованої твіном-80. Сечу збирали щогодини протягом 4 годин.

При проведенні експериментальних досліджень тварини знаходилися в стандартних умовах згідно з нормами і принципами Директиви Ради ЄС з питань захисту хребетних тварин, яких використовували для експериментальних і інших наукових цілей [4].

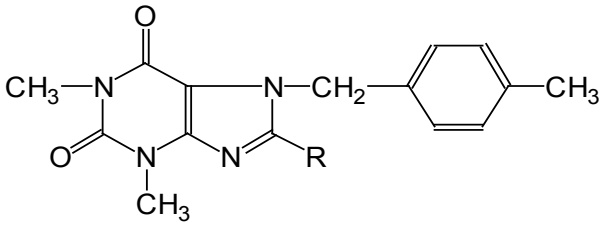
Отримані результати оброблені загальноприйнятими методами варіаційної статистики по критерію t Стьюдента з використанням програмного забезпечення «Windows-2000» та електронних таблиць Excel [6].

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Встановлено (табл. 1), що $ЛД_{50}$ похідних 7-*п*-метилбензил-8-заміщених теофіліну (спол.1–20) знаходиться в інтервалі від 1255 мг/кг до 2180 мг/кг. Найбільш токсичною виявилась сполука 15

Таблиця 1

ХІМІЧНА БУДОВА І ГОСТРА ТОКСИЧНІСТЬ 7-*п*-МЕТИЛБЕНЗИЛ-8-ЗАМІЩЕНИХ ТЕОФІЛІНУ



Сполука, №	Шифр	R (радикал)	$ЛД_{50}$ (M±m), мг/кг
1	γ–2769	Гідразиновий	1930,0±39,7
2	γ–2791	Бензиліденгідразиновий	1835,0±19,9
3	γ–2792	*п*-Метоксибензиліденгідразиновий	2065,0±19,8
4	γ–2793	*о*-Гідроксибензиліденгідразиновий	2010,0±36,8
5	γ–2794	(*а*-Метил)-бензиліденгідразиновий	2085,0±18,4
6	γ–2795	*п*-Хлоробензиліденгідразиновий	2015,0±19,9
7	γ–2796	*о*-Хлоробензиліденгідразиновий	1755,0±18,4
8	γ–2797	(*а*-Метил)-*п*-метоксибензиліденгідразиновий	1685,0±19,9
9	γ–2798	*п*-Амінодиметилбензиліденгідразиновий	2130,0±39,7
10	γ–2799	(α-Метил)-*п*-гідроксибензиліденгідразиновий	2020,0±39,5
11	γ–2802	(2′,3′-Дигідроіндолон-2′-іліден-3′) гідразиновий	1595,0±18,4
12	γ–2803	(5′-Бромо-2′,3′дигідроіндолон-2′-іліден-3) гідразиновий	1755,0±19,6
13	γ–2805	(3′,5′-Диметилпіразоліл-1′)	2070,0±39,7
14	γ–2806	*п*-Бромобензиліденгідразиновий	2180,0±36,7
15	γ–2808	(*а*-Метил)-*п*-нітробензиліденгідразиновий	1255,0±18,4
16	γ–3394	*п*-Гідроксибензиліденгідразиновий	1445,0±18,2
17	γ–3398	*п*-Фторобензиліденгідразиновий	1335,0±19,9
18	γ–3399	*п*-Етоксибензиліденгідразиновий	1715,0±16,7
19	γ–3401	(Піридин-3′-іл)метиліденгідразиновий	1745,0±18,4
20	γ–3402	(Піридин-4′-іл)метиліденгідразиновий	1590,0±36,8

($ЛД_{50}$=1255 мг/кг), яка має (*а*-метил)-*п*-нітробензиліденгідразиновий радикал у 8-му положенні молекули 7-*п*-метилбензил-8-заміщених теофіліну. Заміна у 8-му положенні (*а*-метил)-*п*-нітробензиліденгідразинового радикалу (спол. 15) на *п*-фторобензиліденгідразиновий (спол. 17), *п*-гідроксибензиліденгідразиновий (спол. 16), (піридин-4′-іл)метиліденгідразиновий (спол. 20), (2′,3′-дигідроіндолон-2′-іліден3′)гідразиновий (спол. 11), (*а*-метил)-*п*-метоксибензиліденгідразиновий (спол. 8), *п*-етоксибензиліденгідразиновий (спол. 18), (5 -бромо-2′,3′дигідроіндолон-2′-іліден-3′) гідразиновий (спол. 12), (піридин-3’-іл)метиліденгідразиновий (спол. 19), *о*-хлоробензиліденгідразиновий (спол. 7), *о*-гідроксибензиліденгідразиновий (спол. 7), бензилиденгідразиновий (спол. 2), гідразиновий (спол. 1), *о*-гідроксибензиліденгід-разиновий (спол. 4), *п*-хлоробензиліденгідразиновий (спол. 6), хлоробензиліденгідразиновий (спол. 10), *п*-метоксибензиліденгідразиновий (спол. 3), (*а*-метил)-бензиліденгідразиновий (спол. 5) і *п*-амінодиметилбензиліденгідразиновий (спол. 9) приводить до зниження гострої токсичності. Найменш токсичною ($ЛД_{50}$=2180 мг/кг) була сполука 14, яка має у 8-му положенні *п*-бромобензиліденгідразиновий радикал. Згідно з класифікацією К.К. Сидорова [10] всі 20 сполук відносяться до практично нетоксичних речовин.

Більшість похідних 7-*п*-метилбензил-8-заміщених теофіліну виявила діуретичну активність, яка знаходилась в інтервалі від 23,2% до 153,9%. Виражений діуретичний ефект проявила сполука 14, яка має *п*-бромобензиліденгідразиновий радикал у 8-му положенні молекули 7-*п*-метилбензил-8-заміщених теофіліну. Вказана речовина в дозі 21,8 мг/кг збільшує діурез на 153,9%. Заміна в 8-му положенні *п*-бромобензиліденгідразинового (спол. № 14) радикалу на гідразиновий (спол. № 1), *о*-гідроксибензиліденгідразиновий (спол. № 4), *п*-гідроксибензиліденгідразиновий (спол. № 16), (*а*-метил)-*п*-нітробензиліденгідразиновий (спол. № 15), *о*-хлоробензиліденгідразиновий (спол. № 7) та *п*-етоксибензиліденгідразиновий (спол. № 18) приводить до зниження діуретичної активності з 153,9% до 86,2%. Введення (2′,3′-дигідроіндолон-2′-іліден-3′)-гідразинового (спол. № 11) та (5′-бромо-2′,3′дигідроіндолон-2′-іліден-3′)-гідразинового (спол. 12) радикалів у 8-е положення молекули 7-*п*-метилбензил-8-заміщених теофіліну сприяє проявленню антидіуретичної актив-

Таблиця 2

ДІУРЕТИЧНА АКТИВНІСТЬ 7-*п*-МЕТИЛБЕНЗИЛ-8-ЗАМІЩЕНИХ ТЕОФІЛІНУ (*п*=7)

Сполука №	Шифр	Доза, мг/кг	Діурез через			
			2 години		4 години	
			(M ± m), мл	% до контролю	(M ± m), мл	% до контролю
1	γ–2769	19,3	2,36±0,10*	177,4	6,81±0,11**	240,6
2	γ–2791	18,4	1,36±0,12	102,3	3,47±0,13*	122,6
3	γ–2792	20,7	1,34±0,13	100,8	3,39±0,12*	119,8
4	γ–2793	20,1	3,13±0,10**	235,3	6,21±0,15*	219,4
5	γ–2794	20,9	1,96±0,09*	147,4	4,64±0,10*	163,9
6	γ–2795	20,2	1,86±0,12*	139,8	5,06±0,15*	178,8
7	γ–2796	17,6	2,67±0,14**	200,8	5,60±0,22*	197,9
8	γ–2797	16,9	1,21±0,12	91,0	3,20±0,14	113,1
9	γ–2798	21,3	1,67±0,13*	125,6	3,71±0,12*	131,1
10	γ–2799	20,2	1,59±0,15	119,5	3,56±0,18*	125,8
11	γ–2802	16,0	0,53±0,12**	39,9	2,43±0,21	85,9
12	γ–2803	17,6	0,36±0,10**	27,1	2,34±0,15	82,7
13	γ–2805	20,7	0,67±0,12*	50,4	3,23±0,13	114,1
14	γ–2806	21,8	2,87±0,12**	215,8	7,17±0,23**	253,4
15	γ–2808	12,6	1,66±0,12*	124,8	5,84±0,19**	206,4
16	γ–3394	14,5	2,63±0,13**	197,7	5,97±0,16**	210,9
17	γ–3398	13,4	2,16±0,11*	162,4	4,41±0,18*	155,8
18	γ–3399	17,2	2,70±0,16**	203,0	5,24±0,19*	185,2
19	γ–3401	17,5	1,56±0,18*	117,3	3,37±0,20	119,1
20	γ–3402	15,9	2,94±0,13**	221,1	5,81±0,23**	205,3
Гіпотіазид		25,0	2,24±0,14*	168,4	4,83±0,16*	170,7
Контроль		–	1,33±0,10	100	2,83±0,16	100

Примітка: Достовірні відмінності: * — $p<0,05$ та ** — $p<0,01$ відповідно, в порівнянні з контролем.

ності. Сполуки № 11 та № 12 зменшували діурез на 13,8% та 16,7%, відповідно. Діуретична дія сполуки № 14 перевищує активність гіпотіазиду на 82,6%.

ВИСНОВКИ

1. Найбільший діуретичний ефект виявила сполука № 14 – 7-n-метилбензил-8- n-бромобензиліденгідразин, яка збільшує діурез на 153,9 % і за діуретичним ефектом перевищує гіпотіазид на 82,6%.
2. Похідні 7-п-метилбензил-8-заміщених теофіліну є перспективною групою органічних сполук для подальшого синтезу та фармакологічного скринінгу з метою створення на їх основі ефективних діуретичних препаратів.

ПЕРЕЛІК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ ІНФОРМАЦІЇ

1. Берхин Е.Б. // Хим. фарм. журн. — 1977. — Т.11, № 5. — С. 3-11.
2. Глезер Г.А. Диуретики: руковод. для врачей. — М.: Интербук-бизнес, 1993. — 352 с.
3. Деревянченко Л.И. Новейший справочник лекарственных препаратов. — Белгород: Книжный клуб «Клуб семейного досуга», 2008. — С. 199-207.
4. Доклінічні дослідження лікарських засобів / За ред. О.В.Стефанова. — К.: ВД «Авіценна», 2001. — 528 с.
5. Зверев Я.Ф., Брюханов В.М. Фармакология и клиническое использование экстремального действия диуретиков. — М.: Медицинская книга; Н.Новгород: НГМА, 2000. — 256 с.
6. Лапач С.Н., Чубенко А.В., Бабич П.Н. Статистические методы в медико-биологических исследованиях с использованием EXCEL. — К.: Морион, 2000. — 320 с.
7. Машковский М.Д. Лекарственные средства. Изд. 15-е, перераб., испр. и доп. — М.: ООО «Изд-во Новая Волна», 2009. — 1206 с.
8. Наточин Ю.В. // Успехи физиол. наук. — 1988. — Т. 19, № 1. — С. 3-23.
9. Сернов Л.Н., Гацура В.В. Элементы экспериментальной фармакологии. — М.: Медицина, 2000. — С. 308-328.
10. Сидоров К.К. О классификации токсичности ядов при парентеральных способах введения / К.К. Сидоров // Токсикол. новых пром. хим. в-в. — М., 1973. — Вып. 13. — С. 47-60.
11. Романенко М.І., Шарапова Т.А., Самура Б. А., Шкода О.С. // Досягнення та перспективи розвитку фармацевтичної галузі України: Матер. VI Нац. з'їзду фармацевтів України. — Х.: Вид-во НФаУ, 2005. — С. 112-113.
12. Шейман Д.А. Патофизиология почки / Пер. с англ. — 2-е изд., испр. — М.-С.Пб.: БИНОМ-Невский Диалект, 1999. — 206 с.
13. Bahlmann L., Pagel H., Klaus S. // Resuscitation. — 2000. — Vol. 47, №1. — P. 191-194.
14. Chrysant S.G. // Expert. Rev. Cardiovasc. Ther. — 2008. — Vol. 6, № 3. — P. 305-314.
15. Malacco E., Omboni S. // Adv. Ther. — 2007. — Vol. 24, № 5. — P. 1006-1015.
16. Neldam S., Edwards C. // J. Clin. Hypertens. (Greenwich). — 2008. — Vol. 10, № 8. — P. 612-618.
17. Ofili E.O., Cable G., Neutel J.M. // J. Womens Health. — 2008. — Vol. 17, № 6. — P. 931-938.

УДК 615.011:547.857.4

О.П. Матвийчук, А.В. Таран, Б.А. Самура, Н.И. Романенко, Л.В. Евсеева

ИССЛЕДОВАНИЕ ЗАВИСИМОСТИ ОСТРОЙ ТОКСИЧНОСТИ И ДИУРЕТИЧЕСКОЙ АКТИВНОСТИ ОТ ХИМИЧЕСКОЙ СТРУКТУРЫ СРЕДИ ПРОИЗВОДНЫХ 7-*n*-МЕТИЛБЕНЗИЛ-8-ЗАМЕЩЕННЫХ ТЕОФИЛЛИНА

Проведено экспериментальное исследование зависимости острой токсичности и диуретической активности производных 7-*n*-метилбензил-8-замещенных теофиллина. Наибольшую диуретическую активность обнаружило соединение № 14 — 7-*n*-метилбензил-8-*n*-бромобензилиденгидразинотеофиллина, которая увеличивает водный диурез на 153,9% и по диуретическому эффекту превышает гипотиазид на 82,6%.

Производные 7-*n*-метилбензил-8-замещенных теофиллина являются перспективной группой органических веществ для последующего проведения целенаправленного синтеза и фармакологического скрининга с целью создания на их основе эффективных диуретических препаратов.

Ключевые слова: 7-*n*-метилбензил-8-замещенные теофиллина; острая токсичность; диуретическая активность

UDC 615.011:547.857.4

O.P. Matviychuk, A.V. Taran, B.A. Samura, N.I. Romanenko, L.V. Evseeva

STUDY OF DEPENDENCE OF ACUTE TOXICITY AND DIURETIC ACTIVITY FROM CHEMICAL STRUCTURE OF 7-*n*-METHYLBENZYL-8-SUBSTITUTED THEOPHYLLINUM

Experimental research of dependence of acute toxicity and diuretic activity of derivatives of 7-*n*-methylbenzyl-8-substituted of Theophyllinum has been conducted. The most diuretic activity has compound № 14 — 7-*n*-methylbenzyl-8-*n*-bromobenzylidenhydrazino-Theophyllin, which increases diuresis on 153,9% and by diuretic effect exceeds hypotiazid on 82,6%. Derivatives of 7-*n*-methylbenzyl-8-substituted of Theophyllin are the perspective group of organic substances for the subsequent purposeful synthesis and pharmacological scrining with the aim of creation on their basis effective diuretic drugs.

Key words: 7-*n*-methylbenzyl-8-substituted Theophyllinum; acute toxicity; diuretic activity

Адреса для листування:
61034, м. Харків, вул. Єлізарова, 11, кв.121
Тел. (057) 715-86-69

Надійшла до редакції:
08.04.2011