

Рекомендована д.м.н., професором І.Л.Диким

УДК 615.011:547.857.4

ДОСЛІДЖЕННЯ ГОСТРОЇ ТОКСИЧНОСТІ І ДІУРЕТИЧНОЇ АКТИВНОСТІ АМОНІЙНИХ СОЛЕЙ 1,7-ДИ- ТА 1,3,7-ТРИМЕТИЛІМІДАЗО[1,2-f]КСАНТИНІЛ-8-ОЦТОВОЇ КИСЛОТИ

В.І.Корнієнко, Б.А.Самура, Н.І.Романенко, М.В.Глущенко

Харківська державна зооветеринарна академія
Національний фармацевтичний університет
Запорізький державний медичний університет

Представлені результати дослідження впливу на діяльність нирок 17 вперше синтезованих сполук у ряду амонійних солей 1,7-ди- і 1,3,7-триметилімідазо[1,2-f]ксантиніл-8-оцтової кислоти. Показано, що досліджувані речовини збільшували діурез за 4 години спостереження на 41,8-128,2%. Найбільшу активність виявила сполука №13 — піперидинова сіль 1,3,7-триметилімідазо[1,2-f]ксантиніл-8-оцтової кислоти, яка за діуретичним ефектом перевищує в 1,96 рази гіпотіазид.

Діуретичні препарати відносяться до одних із найбільш широко застосовуваних у клінічній практиці. На теперішній час вони використовуються при різних стадіях і формах артеріальної гіпертензії, ниркової недостатності та інших захворювань. Регуляція балансу натрію і води — одна з найважливіших гомеостатичних функцій організму. Порушення балансу складу внутрішньоклітинної і позаклітинної рідин організму відіграє важливу роль при різних патологічних станах організму людини. Діуретичні препарати впливають на функції нирок і їх дія спрямована на вирівнювання змін водно-електролітного балансу в організмі. Знання механізмів регуляції водно-натрієвого балансу при патологічних станах є важливим для розробки напрямків проведення раціональної і безпечної фармакотерапії діуретичними препаратами [3, 8, 9].

При серцевій недостатності накопичення рідини частіше відбувається в інтерстиційному просторі нижніх кінцівок. Збільшення позаклітинного об'єму рідини супроводжується утворенням набряків [2, 10, 11]. При лікуванні артеріальної гіпертензії використовується комбінована фармакотерапія блокаторами ангіотензину II та тiazидними діуретиками [13, 15].

При хронічних захворюваннях у людей похилого віку з порушеним метаболізмом і зниженою

функцією ряду органів і систем застосовують такі діуретичні препарати як гідрохлортіазид, фуросемід, буфенокс, спіронолактон, клопамід, етакринова кислота та ін. Проте при проведенні лікування діуретиками зареєстровані небажані побічні ефекти: гіпокаліємія, гіпонатріємія, гіпохлоремічний алкалоз, метаболічний ацидоз, загострення цукрового діабету, гіперліпідемія, порушення білкового обміну, алергічні реакції та інші, внаслідок чого їх застосування обмежують [7, 12, 14].

У створенні нових діуретичних препаратів, що чинять вплив на життєво важливі функції організму, важлива роль належить цілеспрямованому синтезу нових сполук на основі використання принципу комплементарності структур лікарської речовини і рецептора, принципу модифікації молекул з метою поліпшення їх кінетичних і динамічних властивостей [4]. Пошук нових діуретичних засобів є актуальною задачею сучасної фармакології.

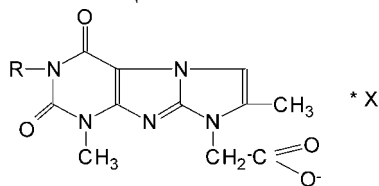
Метою цього дослідження було вивчення гострої токсичності і діуретичної активності вперше синтезованих амонійних солей 1,7-ди- і 1,3,7-триметилімідазо[1,2-f]ксантиніл-8-оцтової кислоти.

Матеріали та методи

Об'єктом дослідження були обрані 17 синтезованих сполук у ряду амонійних солей 1,7-ди- і 1,3,7-триметилімідазо[1,2-f]-ксантиніл-8-оцтової кислоти.

Гостру токсичність досліджуваних речовин вивчали в дослідах на інтактних білих безпородних мишах масою 18-24 г, а ЛД₅₀ обчислювали за методом Кьорбера [5]. Дослідження діуретичної активності синтезованих речовин вивчено на білих щурах лінії Вістар масою 140-175 г за методом Є.Б.Берхіна [1]. При вивченні водного діурезу щурів тримали на постійному раціоні при вільному доступі до води. До водного навантаження тварин витримували протягом 2 год без їжі та

Таблиця 1
Хімічна будова амонійних солей 1,7-ди-
і 1,3,7-триметил-імідазо[1,2-f]ксантиніл-
8-оцтової кислоти



Сполука	R ₁	X	ЛД ₅₀ , (M±m) кг/кг
1	H	Етилендіаміно	>5000
2	H	N,N-ди(β-гідроксіетил)аміно	>5000
3	H	γ-і-пропоксіетиламіно	2250,0±79,6
4	H	Метиламіно	2575,0±83,9
5	H	4'-метилпіперидино	3050,0±163,6
6	H	Діетаноламіно	3780,0±191,1
7	H	Етиламіно	4140,0±196,4
8	H	Піролідино	3900,0±168,5
9	H	Моноетаноламіно	2525,0±83,9
10	H	Морфоліно	4050,0±154,8
11	H	Піперидино	1625,0±88,0
12	CH ₃	Гексаметиленіміно	2710,0±95,5
13	CH ₃	Піперидино	3600,0±81,7
14	CH ₃	Діетаноламіно	4000,0±352,2
15	CH ₃	Морфоліно	720,0±116,3
16	CH ₃	Моноетаноламіно	3350,0±159,3
17	CH ₃	4'-метилпіперидино	3650,0±159,3

води. Потім за допомогою спеціального металевого зонда внутрішньошлунково вводили щурам досліджувані речовини в дозі 0,01 ЛД₅₀ у вигляді 3-5% тонкодисперсної водної суспензії, стабілізованої твіном-80, яка являє собою продукт оксіетилювання моноолеату сорбітану (ВФС-42-167-72), одночасно з водним навантаженням у кількості 3% від маси тіла. Сечу збирали щогодини протягом 4 год. Одержані результати були оброблені загальноприйнятими методами варіаційної статистики за Стьюдентом з використанням програмного забезпечення "Windows-95", електронних таблиць Excel і пакету математичної обробки Mathcad-5.0 [5].

Результати та їх обговорення

Встановлено, що гостра токсичність амонієвих солей 1,7-диметилімідазо[1,2-f]ксантиніл-8-оцтової кислоти (табл. 1) знаходилась в інтервалі від 1625 до 4140 мг/кг. Найбільш токсичною (ЛД₅₀ = 1625 мг/кг) виявилася піперидинова сіль 1,7-диметилімідазо[1,2-f]ксантиніл-8-оцтової кислоти (спол. №11). Токсичність інших амонієвих солей 1,7-диметилімідазо[1,2-f]ксантиніл-8-оцтової кислоти можна розташувати за зменшенням токсичності у наступній послідовності: γ-і-пропоксіетиламінова (спол. №3), моноетаноламінова (спол. №9), метиламінова (спол. №4), 4'-метилпіперидинова (спол. №5), діетаноламінова (спол. №6), піролідінова (спол. №8), морфолінова (спол. №10), етиламінова (спол. №7), етилендіамінова (спол. №1) і N,N-ди-(β-гідроксіетил)амінова (спол. №2).

Гостра токсичність амонієвих солей 1,3,7-триметилімідазо[1,2-f]ксантиніл-8-оцтової кислоти знаходилась у діапазоні від 720 до 4000 мг/кг. Найбільш токсичною (ЛД₅₀ = 720 мг/кг) була мор-

Таблиця 2

Вплив амонієвих солей 1,7-ди- та 1,3,7-триметилімідазо[1,2-f]ксантиніл-8-оцтової кислоти на діурез у білих щурів лінії Вістар (n = 7)

Сполука	Доза, мг/кг	Діурез через ...			
		2 год		4 год	
		(M ± m), мл	у % до контролю	(M ± m), в мл	у % до контролю
1	2	3	4	5	6
1	50,0	3,87±0,25**	193,5	4,23±0,35*	143,8
2	50,0	4,17±0,22**	208,5	5,18±0,25*	176,2
3	25,8	2,37±0,36*	118,5	3,07±0,46	104,4
4	25,8	4,07±0,22**	203,5	5,24±0,23*	178,2
5	30,5	4,53±0,3**	226,5	5,07±0,2*	172,4
6	37,8	3,93±0,23**	196,5	4,93±0,26*	167,7
7	41,4	3,77±0,26*	188,5	4,86±0,08*	165,3
8	39,0	4,27±0,21**	213,5	5,10±0,06*	173,5
9	25,4	2,56±0,28*	128,0	3,17±0,3	107,8
10	40,5	5,30±0,85**	265,0	5,76±0,77**	195,9

Продовження табл. 2

1	2	3	4	5	6
11	16,3	4,39±0,22**	219,5	4,50±0,24*	153,1
12	27,1	4,64±0,36**	232,0	5,27±0,4*	179,3
13	35,0	6,24±0,49**	312,0	6,71±0,46**	228,2
14	40,0	3,40±0,13*	170,0	4,27±0,25*	145,2
15	7,2	4,41±0,17**	220,5	5,12±0,22*	174,1
16	33,5	4,43±0,11**	221,5	5,21±0,13**	177,2
17	36,5	3,20±0,16*	160,0	4,17±0,11*	141,8
Гіпотіазид	25	3,10±0,16*	150,5	4,87±0,21*	165,6
Контроль	—	2,0±0,07	100	2,94±0,06	100

Примітка: * і ** — достовірність результатів при $p < 0,05$ і $p < 0,01$, відповідно, у порівнянні з контролем.

фолінова сіль 1,3,7-триметилімідазо[1,2-f]ксантиніл-8-оцтової кислоти. Заміщення у 3-му положенні молекули морфолінової солі 1,7-диметилімідазо[1,2-f]ксантиніл-8-оцтової кислоти атому водню (спол. №10) на метильний радикал (спол. №15) привело до збільшення гострої токсичності в 5,6 рази. Найменш токсичною була діетаноламінова сіль 1,3,7-триметилімідазо[1,2-f]ксантиніл-8-оцтової кислоти, ЛД₅₀ якої дорівнює 4000 мг/кг.

Аналіз результатів дослідження діуретичної активності (табл. 2) показує, що більшість амонійних солей (спол. №1-11) збільшує кількість виділеної сечі в інтервалі від 43,8 до 95,9% ($p < 0,05$).

Виражену діуретичну активність мають морфолінова (спол. №10) і метиламінова (спол. №4) солі 1,7-диметилімідазо[1,2-f]ксантиніл-8-оцтової кислоти, які у дозах 40,5 і 25,8 мг/кг збільшують водний діурез на 95,9 і 78,2% ($p < 0,01$ відповідно). Діуретичну активність інших амонійних солей можна розташувати за зменшенням активності у наступній послідовності: N,N-ди(β-гідроксіетил)амінова (спол. №2), піролідінова (спол. №8), 4'-метилпіперидінова (спол. №5), діетаноламінова (спол. №6), етиламінова (спол. №7), піперидінова (спол. №11) і етилендіамінова (спол. №1), які збільшують екскрецію сечі у щурів у межах від 43,8 до 72,4% ($p < 0,05$). Моноетаноламінова (спол. №9)

і γ-і-пропоксиетиламінова (спол. №3) солі не справляють впливу на екскреторну діяльність нирок.

Серед амонієвих солей 1,3,7-триметилімідазо[1,2-f]ксантиніл-8-оцтової кислоти (спол. №12-17) найбільш виражену діуретичну активність виявила сполука №13 (піперидінова сіль 1,3,7-триметилімідазо[1,2-f]ксантиніл-8-оцтової кислоти), яка у дозі 35 мг/кг збільшувала кількості виділеної сечі на 128,2%. Інші амонійні солі цього ряду (спол. №12, 14-17) збільшували водний діурез у середньому на 41,8-79,3%.

Таким чином, найбільш виражену діуретичну дію має сполука №13, яка перевищує дію препарату порівняння гіпотіазиду на 62,6% ($p < 0,05$) і була відібрана для подальших досліджень.

ВИСНОВКИ

1. Встановлено, що з вивчених 17 амонійних солей 1,7-ди- і 1,3,7-триметилімідазо[1,2-f]ксантиніл-8-оцтової кислоти одна сполука відноситься до помірно токсичних, п'ять є практично нетоксичними, а одинадцять речовин — відносно нешкідливими.

2. Піперидінова сіль 1,3,7-триметилімідазо[1,2-f]ксантиніл-8-оцтової кислоти (сполука №13) виявляє найбільш виражений діуретичний ефект, збільшує діурез на 128,2% і за дією перевищує ефект гіпотіазиду на 62,6%.

ЛІТЕРАТУРА

1. Берхін Е.Б. // *Хім.-фарм. журн.* — 1977. — Т. 11, №5. — С. 3-11.
2. Глезер Г.А. *Диуретики. Руководство для врачей.* — М.: Интербук-бизнес, 2003. — 386 с.
3. Машковский М.Д. *Лекарственные средства.* — Изд. 15-е, перераб., испр. и доп. — М.: ООО "Изд-во Новая волна", 2005. — 1200 с.
4. Прийменко Б.А., Самура Б.А., Прийменко А.О. // *Запорожский мед. журн.* — 2004. — №1. — С. 26-27.
5. Сернов Л.Н., Гацура В.В. *Элементы экспериментальной фармакологии.* — М.: Медицина, 2000. — С. 308-328.
6. Сидоров К.К. // *Токсикология новых промышленных химических веществ.* — 1973. — Вып. 13. — С. 47-60.
7. Bertucci C., Nanni B., Salvadori P., Brown C. // *Drug Dev. Ind. Pharm.* — 2002. — №1. — P. 33-38.
8. Ciacoa C.P. // *Dev. Pharmacol. Ther.* — 2005. — №4. — P. 212-220.
9. Fujisava T., Kato Y., Terada A. et al. // *J. Asthma.* — 2002. — Vol. 39, №1. — P. 21-27.
10. Malacco E., Omboni S. // *Adv. Ther.* — 2007. — Vol. 24, №5. — P. 1006-1015.
11. Manning G., Joy A., Mathias C.J. et al. // *J. Hum. Hypertens.* — 2006. — №7. — P. 443-448.
12. Ofili E.O., Cable G., Neutel J.M. // *J. Womens Health.* — 2008. — Vol. 17, №6. — P. 931-938.

13. Shimosawa T., Gohchi K., Yatomi Y. // *J. Hypertens Res.* — 2007. — Vol. 30, №9. — P. 831-837.
14. Tuomilehto J., Tykarski A., Baumgart P. // *Blood Press.* — 2008. — Vol. 24, №1. — P. 1-9.
15. Wong S.G., Card J.W., Racz W.J. // *Toxicol. Lett.* — 2000. — Vol. 116, №3. — P. 171-181.

УДК 615.011:547.857.4

ИССЛЕДОВАНИЕ ОСТРОЙ ТОКСИЧНОСТИ И ДИУРЕТИЧЕСКОЙ АКТИВНОСТИ АММОНИЙНЫХ СОЛЕЙ 1,7-ДИ- И 1,3,7-ТРИМЕТИЛИМИДАЗО[1,2-*f*]КСАНТИНИЛ-8-УКСУСНОЙ КИСЛОТЫ

В.И.Корниенко, Б.А.Самура, Н.И.Романенко, М.В.Глушенко
Представлены результаты исследования воздействия на деятельность почек 17 впервые синтезированных соединений в ряду аммониевых солей 1,7-ди- и 1,3,7-триметилимидазо[1,2-*f*]ксантинилен-8-уксусной кислоты. Показано, что изучаемые соединения увеличивали диурез за 4 часа наблюдения на 41,8-128,2%. Наибольшую активность проявило соединение №13 — пиперидиновая соль 1,3,7-триметилимидазо[1,2-*f*]ксантинилен-8-уксусной кислоты, которая по диуретическому эффекту превосходит в 1,96 раза гипотиазид.

UDC 615.011:547.857.4

THE STUDY OF THE ACUTE TOXICITY AND THE DIURETIC ACTIVITY OF AMMONIUM SALTS OF 1,7-DI- AND 1,3,7-TRIMETHYLIMIDAZO[1,2-*f*]XANTHINYL-8-ACETIC ACID

V.I.Kornienko, B.A.Samura, N.I.Romanenko, M.V.Glushchenko
The research results of the effect of 17 compounds synthesized for the first time in the range of ammonia salts of 1,7-di- and 1,3,7-trimethylimidazo[1,2-*f*]xanthinyl-8-acetic acid on kidneys have been presented in the article. It has been shown that the compounds studied increased diuresis in 43,8-128,2% within 4 hours of observation. The highest activity has been shown by the compound №13 — piperidine salt of 1,3,7-trimethylimidazo[1,2-*f*]xanthinyl-8-acetic acid, which exceeds hypothiazide in 1,96 times by its diuretic effect.