

**ПЕРСПЕКТИВИ ВИКОРИСТАННЯ НОВИХ ПОХІДНИХ ТЕОФІЛІНУ
ЯК ДІУРЕТИЧНИХ ЗАСОБІВ З ГІПОАЗОТЕМІЧНОЮ АКТИВНІСТЮ**

Матвійчук О. П., Єрмоєнко Р. Ф., Матвійчук А. В., Должикова О. В., Козар В. В.

Національний фармацевтичний університет, м. Харків, Україна

Кафедра клінічної лабораторної діагностики

matviychukelen@gmail.com

Поширеність і зростання частоти захворювань нирок залишається важливою медико-соціальною проблемою в Україні та в усьому світі. У результаті прогресування гострої ниркової недостатності порушується екскреція продуктів білкового обміну, водно-електролітний баланс, осмотична рівновага, втрачається роль нирок у підтримці стабільного артеріального тиску, еритропоезу тощо [5]. Відомо, що похідні теофіліну беруть участь у регуляції багатьох процесів і виявляють різноманітну фармакологічну дію. Протизапальна дія похідних теофіліну, відновлення реологічних властивостей крові та вплив на тонус судин є важливими ланками профілактики ускладнень при нирковій патології [2]. На підставі результатів попередніх досліджень слід вважати доцільним вивчення діуретичних та гіпоазотемічних властивостей, які є складовими нефропротекторного ефекту. Враховуючи те, що асортимент ефективних гіпоазотемічних препаратів на сучасному фармацевтичному ринку обмежений і представлений в основному лікарськими засобами рослинного походження, особливого значення набуває дослідження впливу на азотовидільну функцію нирок [4].

Мета дослідження – експериментальне обґрунтування можливості застосування нових похідних теофіліну для нормалізації функціонального стану нирок в умовах їх гострого пошкодження.

Об'єкт і методи дослідження. Досліджено 20 нових похідних теофіліну, вперше синтезованих на кафедрі біологічної хімії Запорізького державного медичного університету під керівництвом проф. М. І. Романенка. Оцінку впливу сполуки-лідера, виявленої за результатами скринінгу, дозою 35 мг/кг (ЕД₅₀) на видільну функцію нирок інтактних щурів при одnorазовому в/ш введенні проводили за умов спонтанного сечовиділення, водного та сольового навантаження (3%), а також тривалого застосування протягом 14 діб в умовах водного навантаження. Видільну функцію нирок оцінювали за показниками екскреції іонів натрію, калію та креатиніну, швидкості клубочкової фільтрації, показниками реабсорбції натрію та води, вмістом у плазмі ендogenous креатиніну. У сечі визначали вміст креатиніну за реакцією Яффе, сечовини – з діацетилмонооксимом, вміст загального білка – за реакцією з сульфосаліциловою кислотою, рівень натрію і калію – методом фотометрії полум'я. Концентрацію іонів натрію і калію у плазмі крові – методом полум'яної фотометрії, вміст сечовини і креатиніну – за допомогою наборів хімреактивів фірми «Філісіт», Україна [1]. Вивчення гіпоазотемічної дії нового похідного теофіліну проводили на моделях гострого пошкодження нирок етиленгліколем та гліцеролом. Етиленгліколеву інтоксикацію викликали підшкірним введенням щурам етиленгліколю дозою 0,6 мл/100 г, міоглобінуричне пошкодження нирок моделювали одноразовим введенням щурам 50% водного розчину гліцеролу (1 мл на 100 г маси тіла) у м'язи задніх кінцівок [3]. Вплив досліджуваної сполуки на морфоструктуру нирок досліджували на моделі міоглобінового ураження нирок. Вивчення нешкідливості проводили при в/ш введенні мишам та щурам протягом 30 діб. Ульцерогенну дію досліджували при в/ш введенні сполуки інтактним щурам та щурам з експериментальними етаноловими виразками шлунка за методом Marazzi-Uberti. Макроскопічне дослідження шлунка і кишечника проводили на 15-у добу. Ступінь ушкодження ШКТ оцінювали в балах від 1 до 5.

Результати досліджень та їх обговорення. В результаті проведених досліджень встановлено, що нове похідне теофіліну збільшувало спонтанний діурез у щурів у 2,6 рази,

екскрецію креатиніну – на 17,9 % відносно контролю ($p \leq 0,05$), спостерігалася тенденція до збільшення швидкості клубочкової фільтрації, що свідчить про покращання фільтраційної функції нирок. При водному навантаженні досліджувана сполука викликає збільшення діурезу та екскреції креатиніну на 164,3 та 15,6 %, відповідно, порівняно з контролем та на 89,3 % перевищує сечогінний ефект гіпотіазиду ($p \leq 0,05$). При застосуванні досліджуваної речовини в умовах сольового навантаження у щурів зареєстроване збільшення діурезу, екскреції креатиніну та іонів натрію у 2,9 рази, на 18,0 та 63,0 %, відповідно, відносно контролю ($p \leq 0,05$). Гіпоазотемічна дія сполуки характеризується зниженням вмісту креатиніну та сечовини в сироватці крові відносно контрольної патології. Інформативний показник в умовах експерименту був кліренс сечовини, який на тлі застосування нового похідного теофіліну підвищився у 18,0 разів порівняно з етиленгліколевою нефропатією та підвищення рівня екскреції креатиніну у 3,2 рази ($p \leq 0,05$). У результаті вивчення гіпоазотемічної дії досліджуваної речовини встановлено, що за рядом показників ефект сполуки перевищував дію хофітолу та канефрону. На тлі профілактично-лікувального введення досліджуваної речовини зареєстровано зменшення дистрофічних порушень в паренхімі нирок 62,5 % щурів ($p \leq 0,05$). Домінували ниркові клубочки з виразним рисунком капілярних петель, еритроцити у капілярах розташовані центрально, видно просвіт капілярів, що свідчить про відновлення кровотоку. Зберігалася підвищена розпушеність апікальних відділів нефроцитів, наявність циліндрів у просвіті каналців юкстамедулярних нефронів. Практично незмінними залишилися прямі каналці мозкового шару та збиральні трубочки.

При щоденному в/ш введенні нового похідного теофіліну протягом 30 діб негативного впливу на функції життєво важливих органів та систем організму щурів та мишей не виявлено. Дозою 35 мг/кг при в/ш застосуванні протягом 14 діб речовина не чинить ульцерогенної дії на слизову оболонку шлунку інтактних щурів та погіршення стану слизової оболонки шлунку тварин з етаноловими виразками.

Висновки. У дослідженні наведено нове теоретичне та експериментальне вирішення актуального завдання фармакології – оптимізація фармакологічної корекції ниркової патології. В ході дослідження встановлено, що нова сполука в ряду похідних теофіліну нормалізує порушення водно-електролітного обміну, за діуретичною та гіпоазотемічною активністю не поступається відомим препаратам нефропротекторної дії – канефрону і хофітолу, а за деякими показниками навіть випереджає їх. Результати досліджень свідчать про перспективність подальшого вивчення нових сполук з групи похідних теофіліну з метою створення нових вітчизняних лікарських засобів з діуретичною, нефропротекторною та гіпоазотемічною активністю.

Література

1. Камышников В. С. Клинико-биохимическая лабораторная диагностика. Справочник: В 2 т., Т. 1.; 2-е изд. – Мн.: Интерпрессервис, 2003. – 495 с.
2. Кишкан І. Г., Косуба Р. Б. Метилксантини: сучасний стан та перспективи застосування (огляд літератури) // Буковинський медичний вісник. – 2017. – Т. 21. – № 1 (81).
3. Методи експериментального моделювання ураження нирок для фармакологічних досліджень: метод. реком. ДФУ України / С. Ю. Штриголь, В. М. Лісовий, І. А. Зупанець та ін. – К., 2009. – С. 9-10.
4. Сметаніна К. І. Рослинні ліки. Проблеми розробки лікарських засобів рослинного походження // Фармацевтичний часопис. – 2011. – № 2. – С. 95-97.
5. Смирнов А.В., Каюков И. Г., Добронравов В. И. Острое повреждение почек – новое понятие в нефрологии // Клиническая нефрология. – 2016. – № 1. – С. 11-15.