

УДК 615.011:547.857.4

А.В. ТАРАН, В.И. КОРНИЕНКО, Б.А. САМУРА, Н.И. РОМАНЕНКО, О.А. МАРТЫНЮК,
Д.Н. ЮРЧЕНКО, В.А. НИКОЛАЕВ

*Национальный фармацевтический университет
Запорожский государственный медицинский университет*

ИССЛЕДОВАНИЕ ДИУРЕТИЧЕСКОЙ АКТИВНОСТИ АММОНИЕВЫХ СОЛЕЙ 7,8-ДИЗАМЕЩЕННЫХ 3-МЕТИЛКСАНТИНА

Проведено исследование диуретической активности аммонийных солей 7,8-дизамещенных 3-метилксантина. Установлено, что наибольшую диуретическую активность проявила аммонийная сукцинатная соль 7-β-феноксипропил-8-пиперазино-3-метилксантина (соед. №11), которая увеличивает диурез на 76,9% и по диуретическому эффекту превосходит гипотиазид на 13,9%.

Аммониевые соли 7,8-дизамещенных 3-метилксантина являются перспективной группой органических веществ для дальнейшего проведения целенаправленного синтеза и фармакологического скрининга с целью создания на их основе эффективных препаратов для усиления экскреторной функции почек.

Ключевые слова: аммониевые соли 7,8-дизамещенных 3-метилксантина; диуретическая активность; почечная экскреция электролитов

ВСТУПЛЕНИЕ

Важной проблемой современной фармакологии и нефрологии является поиск новых фармакологических средств для фармакологической коррекции гомеостаза и жизненно важных функций организма.

Изменение водно-электролитного состава внутриклеточной и внеклеточной жидкостей может стать причиной различных патологических состояний. Нарушение почечной экскреции электролитов играет значительную роль в развитии гипертензивных состояний [2, 8].

Почечный транспорт электролитов и воды — сложный многокомпонентный процесс, который реализуется на различных уровнях и находится под контролем многочисленных регуляторных факторов: нервных, гормональных, гуморальных, физико-химических и др. Диуретические препараты позволяют оказывать регулирующее влияние на выравнивание водно-электролитного баланса в организме [9, 14, 16].

Несмотря на высокую терапевтическую эффективность диуретические препараты: гидрохлортиазид, фуросемид, клопамид, этакриновая кислота и др. [3, 10] могут вызывать нежелательные побочные эффекты: гипокалиемию, головокружение, головную боль, метаболический ацидоз, гиперлипидемию, гипергликемию и другое,

которые ограничивают их практическое применение [8, 12, 15].

Для лечения гипертензивных состояний применяют комбинированную фармакотерапию, включающую диуретик гидрохлортиазид и гипотензивный препарат лорсартан, валсартан, ирбесартан, оказывающий влияние на сердечно-сосудистую систему и функцию почек [3, 11, 13].

В связи с этим поиск диуретических средств является актуальной задачей современной экспериментальной фармакологии. В последние годы проявляется значительный интерес к синтезу новых производных ксантина. С целью модификации молекул ксантина для улучшения их кинетических и динамических свойств синтезированы новые соединения в ряду 7,8-дизамещенных 3-метилксантина [4, 6, 7]. На основании результатов компьютерного прогноза нами были отобраны аммонийные соли 7,8-дизамещенных 3-метилксантина.

Исследование выполнено в соответствии с основным планом научно-исследовательских работ Национального фармацевтического университета и является фрагментом НИР «Создание новых лекарственных препаратов» (государственная регистрация № 0108U007008).

Целью настоящего исследования явилось экспериментальное исследование диуретической активности аммониевых солей 7,8-дизамещенных 3-метилксантина на крыс.

© А.В. Таран, В.И. Корниенко, Б.А. Самура, Н.И. Романенко, О.А. Мартынюк, Д.Н. Юрченко, В.А. Николаев, 2010

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Объектом исследования были 15 синтезированных веществ в ряду аммониевых солей 7,8-дизамещенных 3-метилксантина. Структура синтезированных веществ подтверждена с помощью современных физико-химических методов элементного анализа, УФ-, ИК-, ПМР- и масс-спектрометрических методов исследования, а чистота синтезированных соединений контролировалась методом тонкослойной хроматографии.

Исследование диуретической активности синтезированных веществ проведено на белых крысах линии Вистар обоого пола массой 160–185 г по методу Е.Б. Берхина [1, 5]. При изучении водного диуреза крыс содержали на постоянном рационе при свободном доступе к воде. До водной нагрузки животных выдерживали в течение 2 ч без пищи и воды. Затем крысам вводили внутривенно с помощью специального металлического зонда исследуемые вещества в дозе 0,05 ЛД₅₀ в виде 3-5%-ной тонкодисперсной водной суспензии, стабилизированной твином-80, одновременно с водной нагрузкой 3% от массы тела. Мочу собирали через каждый час в течение 4 ч. При проведении экспериментальных исследований животные находились в стандартных условиях согласно с нормами и принципами Директивы Совета ЕС по вопросам защиты хребетных животных, которых используют для экспериментальных и других научных целей [3].

Полученные результаты обработаны общепринятыми методами вариационной статистики по критерию t Стьюдента с использованием программного обеспечения «Windows-2000», электронных таблиц Excel и пакета математической обработки Mathcad-5.0 [1, 5].

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Анализ результатов исследования влияния аммониевых солей 7,8-дизамещенных 3-метилксантина на выделительную функцию почек лабораторных животных показал (табл.), что соединения №1, №3, №4, №6, №9–11, №13–14 увеличивают водный диурез на 30,8–76,9%.

Наибольший диуретический эффект оказали сукцинатная 7-β-фенокси-этил-8-пиперазино-3-метилксантина (соед. №11) и оксалатная 7-β-фенокси-этил-8-пиперазино-3-метилксантина (соед. №10) аммониевые соли, которые стимулировали выделение мочи на 76,9% (p<0,05) и 73,1% (p<0,05), соответственно. Замена в 7-м положении молекулы 3-метилксантина β-фенокси-этильного (соед. №10) радикала на β-гидроксиэтильный (соед. №9) заместитель приводит к уменьшению диуретического эффекта на 26,9%. Введение пиперазинового фраг-

мента (соед. №3) в 8-е положение молекулы 3-метилксантина вместо тиацетатного радикала (соед. №14) приводит к снижению мочегонного действия.

При замене в 7-м положении молекулы 3-метилксантина β-фенокси-этильного радикала (соед. №3) на этаноатный (соед. №5 и №7), а в 8-м — пиперазинового (соед. №3) радикала на атом водорода (соед. №5 и №7) приводит к утрате диуретической активности морфолиниевой (соед. №5) и пиперазиниевой (соед. №7) аммониевых солей. Наибольший антидиуретический эффект оказал пиперазиний 7-этанат-3-метилксантина (соед. №7), который в дозе 13,3 мг/кг вызывал уменьшение диуреза на 22,3%.

ВЫВОДЫ

1. Наибольший диуретический эффект оказала аммониевая сукцинатная соль 7-β-феноксиэтил-8-пиперазино-3-метилксантина (соед. №11), которая стимулировала выделение мочи на 76,9% и по диуретическому эффекту превосходит гипотиазид на 13,9%.
2. Аммонийные соли 7,8-дизамещенных 3-метилксантина являются перспективной группой для поиска веществ, влияющих на выделительную функцию почек, и отбора активных для дальнейшего доклинического изучения.

СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННЫХ ИСТОЧНИКОВ ИНФОРМАЦИИ

1. Берхин Е.Б. Методы изучения действия новых химических соединений на функцию почек / Е.Б. Берхин // Хим.-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.: Изд-во Новая волна, 2009. — 1206 с.
4. Прийменко Б.А. О взаимодействии 7-арилметил-8-бром-3-метилксантина с гидроксил-амином / [Б.А. Прийменко, И.Н. Романенко, А.О. Прийменко, Н.И. Романенко и др.] // Актуальні питання фармацевтичної та медичної науки та практики. Зб. наукових статей. — Вип. XV, Т. 3. — Запоріжжя: Вид-во ЗДМУ, 2006. — С. 215.
5. Сернов Л.Н., Гацура В.В. Элементы экспериментальной фармакологии. — М., 2000. — 352 с.
6. Синтез, фізико-хімічні та біологічні властивості деяких 8-(піразоліл-1)ксантинів / [М.І.Романенко, Т.А.Шарапова Б.А.Самура, О.С.Шкода та ін.] // [Досягнення та перспективи розвитку фармацевтичної галузі Украї-

**ДИУРЕТИЧЕСКАЯ АКТИВНОСТЬ АММОНИЕВЫХ СОЛЕЙ
7,8-ДИЗАМЕЩЕННЫХ 3-МЕТИЛКСАНТИНА (n=7)**

7,8-Дизамещенные 3-метилксантина (n=7). Соединение №	Доза, мг/кг	Диурез через			
		2 часа		4 часа	
		(M ± m), мл	% к контролю	(M ± m), мл	% к контролю
1	15,3	3,0±0,05	136,3	4,0±0,07	137,9
2	12,3	2,5±0,03	131,6	3,6±0,04	133,3
3	13,5	3,4±0,04	154,5	4,4±0,06	151,7
4	9,3	3,3±0,12	150,	4,1±0,07	141,4
5	10,3	1,4±0,02	87,5	2,2±0,05	84,6
6	11,8	2,5±0,08	156,3	3,4±0,11	130,8
7	13,3	1,7±0,03	93,2	2,1±0,08	77,7
8	14,8	2,4±0,06	150,0	2,8±0,10	107,7
9	13,5	2,9±0,011	181,3	3,8±0,13	146,2
10	17,8	4,1±0,13	256,3	4,5±0,15	173,1
11	16,8	3,4±0,16	212,5	4,6±0,16	176,9
12	19,8	2,1±0,12	110,5	3,5±0,04	129,6
13	17,0	3,1±0,07	163,2	3,9±0,07	144,4
14	22,3	3,1±0,09	163,2	4,2±0,09	155,6
15	19,3	2,7±0,05	142,1	3,3±0,06	122,2
Контроль	—	1,9±0,09	100	2,7±0,11	100
Гипотиазид	25,0	2,8±0,11	147,4	4,4±0,10	163,0

- ни]: Матер. VI Нац. з'їзду фармацевтів України.- Х.: Вид-во НФаУ, 2005. — С. 112-113.
7. Цианэтилирование производных 6Н-8-метилимидазо(1,2-*f*)ксантина / [Б.А. Прийменко, И.Н. Романенко, А.О. Прийменко, Н.И. Романенко и др.] // Актуальні питання фармацевтичної та медичної науки та практики. Зб. наукових статей. — Вип. XV, Т. 3. — Запоріжжя: Вид-во ЗДМУ, 2006. — С. 214.
 8. Шейман Д.А. Патологическая физиология почки / Пер. с англ. — 2-е изд., испр. — М. — СПб.: Изд-во БИНОМ — Невский Диалект, 1999. — 206 с.
 9. Chrysant S.G. Aliskiren-hydrochlorothiazide combination for the treatment of hypertension / S.G. Chrysant // *Expert. Rev. Cardiovasc. Ther.* — 2008. — Vol. 6, №3. — P.305-314.
 10. Ciacoa C.P. Diuretics, hypochloremia, and outcome in bronchopulmonary dysplasia patients / C.P. Ciacoa // *Dev. Pharmacol. Ther.* — 2005. — № 4. — P. 212-220.
 11. Manning G. Double-blind, parallel, comparative multicentre study of a new combination of diltiazem and hydrochlorothiazide with individual components in patients with mild or moderate hypertension / [G. Manning, A. Joy, C.J. Mathias et al.] // *J. Hum. Hypertens.* — 2006. — № 7. — P. 443-448.
 12. Malacco E., Omboni S. Antihypertensive efficacy of zofenopril plus hydrochlorothiazide fixed combination for treatment in metabolic syndrome / E. Malacco, S. Omboni // *Adv. Ther.* — 2007. — Vol. 24, № 5. — P. 1006-1015.
 13. Neldam S., Edwards C. Results of increasing doses of hydrochlorothiazide in combination with an Angiotensin receptor blocker in patients with uncontrolled hypertension / S. Neldam, C. Edwards // *J. Clin. Hypertens. (Greenwich).* — 2008. — Vol. 10, №8. — P. 612-618.
 14. Ofili E.O. Efficacy and safety of fixed combinations of irbesartan/hydrochlorothiazide in hypertensive women: the inclusive trial / E.O. Ofili, G. Cable, J.M. Neutel // *J. Womens Health.* — 2008. — Vol. 17, № 6. — P. 931-938.
 15. Reversible binding of ethacrynyng acid to human serum albumin: difference circular dichroism study / [C. Bertucci, B. Nanni, P. Salvadori, C. Broun] // *Drug Dev. Ind. Pharm.* — 2002. — P. 33-38.
 16. Shimosawa T., Gohchi K., Yatomi Y. Effectiveness of add-on low-dose diuretics in combination therapy for hypertension: losartan/hydrochlorothiazide vs. candesartan/amlodipine / T. Shimosawa, K. Gohchi, Y. Yatomi // *J. Hypertens. Res.* — 2007. — Vol. 30, № 9. — P. 831-837.

УДК 615.011:547.857.4

**А.В. Таран, В.І. Корнієнко, Б.А. Самура, М.І. Романенко,
О.О. Мартинюк, Д.М. Юрченко, В.О. Ніколаєв**
**ДОСЛІДЖЕННЯ ДІУРЕТИЧНОЇ АКТИВНОСТІ АМОНІЄВИХ
СОЛЕЙ 7,8-ДИЗАМІЩЕНИХ 3-МЕТИЛКСАНТИНУ**

Проведено дослідження діуретичної активності амонієвих солей 7,8-дизаміщених 3-метилксантину. Встановлено, що найбільшу діуретичну активність виявила сполука № 11, яка збільшує діурез на 76,9% і за діуретичним ефектом перевищує ефект гіпотіазиду на 13,9%.

Амонієві солі 7,8-дизаміщених 3-метилксантину є перспективною групою органічних сполук для подальшого проведення цілеспрямованого синтезу і фармакологічного скринінгу з метою створення на їх основі ефективних препаратів для посилення екскреторної функції нирок.

Ключові слова: амонійні солі 7,8-дизаміщених 3-метилксантину; діуретична активність; ниркова екскреція електролітів

UDC 615.011:547.857.4

**A.V. Taran, V.I. Korniyenko, B.A. Samura, M.I. Romanenko,
O.O. Martyniuk, D.M. Yurchenko, V.O. Nikolayev**
**RESEARCH OF DIURETIC ACTIVITY OF AMMONIUM SALTS
OF 7,8-DY 3-METHYLXANTYN DERIVATES**

Research of diuretic activity of ammonium salts of 7,8-dy 3-methylxantyn derivates. It is set that connection found out most diuretic activity 11, which increases a diuresis on 76,9% and after a diuretic effect exceeds the effect of hypothiazide on 13,9%.

Ammonium salts of 7,8-disubstituted 3-methylxanthine is a promising group of organic compounds for further implementation of targeted synthesis and pharmacological screening in order to create on their basis of effective drugs to enhance the excretory function of kidneys.

Key words: ammoniacal salts of 7,8-dy 3-methylxantyn derivates; diuretic activity; kidneys excretion of electrolytes

Адреса для листування:

61002, м. Харків, вул. Мельнікова, 46, кв. 2.

Таран А.В.

Тел: (050) 419-38-05.

e-mail: avtaran07@rambler.ru

Надійшла до редакції: 14.06.10

