

Рекомендована д.м.н., професором А.І.Березняковою

УДК 615.011:547.857.4

ДОСЛІДЖЕННЯ ДІУРЕТИЧНОЇ АКТИВНОСТІ ПОХІДНИХ 3-МЕТИЛ-7-АЛКІЛ-8-МОРФОЛІНОКСАНТИНІВ

І.В.Кіреєв

Національний фармацевтичний університет

Проведено експериментальне дослідження впливу на функцію нирок 14 вперше синтезованих сполук у ряду 3-метил-7-алкіл-8-морфоліноксантинів. В експериментах на щурах встановлено, що досліджувані сполуки збільшували діурез за 4 год спостереження на 23,8-118,9% ($p < 0,05$). Найбільшу активність виявила сполука №8 — 3-метил-7-(γ -хлорбензтеніл-2)-8-морфоліноксантину, яка за діуретичним ефектом перевищувала у 1,8 рази препарат порівняння гіпотіазид. Механізм діуретичного ефекту сполуки №8 обумовлений зниженням реабсорбції і збільшенням екскреції іонів натрію.

Важливою проблемою клінічної медицини є фармакологічна корекція регуляції балансу натрію і води, яка є однією з найважливіших гомеостатичних функцій. Корекція балансу внутрішньоклітинних і позаклітинних рідин організму спрямована на вирівнювання змін водно-електролітного балансу організму, що супроводжується утворенням набряків. При серцевій недостатності накопичення рідини частіше відбувається в інтерстиційному просторі нижніх кінцівок. У хворих з артеріальною гіпертензією застосовується комбінована фармакотерапія з використанням блокторів ангіотензину II і тiazидних діуретиків [2, 4, 8]. При хронічній нирковій недостатності з порушеним метаболізмом і зниженою функцією ряду органів і систем застосовують діуретичні препарати: гідрохлортiazид, фуросемід, буфенокс, клопамід, етакринову кислоту тощо [5, 11, 13].

Поряд з вираженою сечогінною дією діуретичні препарати викликають ряд небажаних побічних ефектів: гіпокаліємію, гіпохлоремічний алкалоз, метаболічний ацидоз, гіперкальціємію, гіперліпідемію, гіперглікемію, азотемію, порушення білкового обміну та ін. [12, 15], що обмежує їх застосування.

Ксантини відіграють важливу роль у регуляторних процесах життєдіяльності організму людини [9, 14].

Метою цього дослідження було вивчення діуретичної активності похідних 3-метил-7-алкіл-8-мор-

фоліноксантинів у дослідях на білих щурах і з'ясування механізму діуретичної активності найбільш активної речовини.

Матеріали та методи

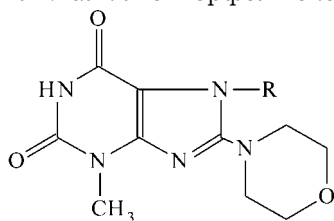
Об'єктом дослідження були обрані 14 синтезованих сполук у ряду 3-метил-7-алкіл-8-морфоліноксантинів. Структура речовин підтверджена за допомогою сучасних фізико-хімічних методів елементного аналізу, УФ-, ІК-, ПМР- і мас-спектрометричних методів дослідження, зустрічним синтезом, а чистота контролювалася методом тонкошарової хроматографії.

Гостру токсичність 14 сполук у ряду 3-метил-7-алкіл-8-морфоліноксантинів вивчили в дослідях на інтактних білих мишах масою 18-24 г. ЛД₅₀ обчислювали по методу Кербера [6]. Дослідження діуретичної активності даних сполук проводили на білих щурах масою 145-180 г за методом Є.Б.Берхіна [1, 3]. При вивченні водного діурезу щурів витримували на постійному раціоні при вільному доступі до води. Перед водним навантаженням тварин витримували протягом 2 год без їжі та води. Потім щурам вводили внутрішньошлунково за допомогою спеціального металевого зонду досліджувані речовини в дозі 0,01 ЛД₅₀ у вигляді 3-5% тонкодисперсної водної суспензії, стабілізованої твіном-80, що 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. Для вивчення механізму діуретичного ефекту сполуки №8 був досліджений її вплив на водний діурез, екскрецію електролітів у плазмі крові щурів з експериментальним водним і сольовим навантаженням. Кількість електролітів у сечі визначали за допомогою методу полум'яної фотометрії з використанням полум'яного фотометра ПАЖ-2 [1].

Результати обробляли прийнятими методами варіаційної статистики за критеріями t Стьюдента з використанням програмного забезпечення "Windows-95", електронних таблиць Excel і пакету математичної обробки Mathcad-5.0.

Таблиця 1

Гостра токсичність похідних
3-метил-7-алкіл-8-морфоліноксантинів



Сполука №	R	ЛД ₅₀ , (M±m) мг/кг
1	етил	415,0±16,4
2	бензил	370,5±14,5
3	β-феноксіетил	672,0±24,6
4	пентил	435,0±27,9
5	гексил	118,5±16,4
6	гептил	82,5±4,9
7	ноніл	200,0±10,8
8	γ-хлорбензтеніл-2	77,0±3,9
9	β-гідроксіетил	335,0±21,0
10	β, γ-діоксипропіл	1140,5±39,8
11	β-гідроксіетилфеніл	854,6±26,7
12	β-гідрокси-γ- <i>n</i> -нітрофеноксіетил	448,0±17,9
13	β-гідрокси-γ-феноксіпропіл	715,0±31,4
14	β-гідрокси-γ- <i>n</i> -нітрофеноксіпропіл	412,5±19,5

Результати та їх обговорення

Результати вивчення гострої токсичності 3-метил-7-алкіл-8-морфоліноксантинів (сполуки №1-14) представлені в табл. 1.

Аналіз отриманих результатів показує, що гостра токсичність зазначених сполук знаходилася в інтервалі від 77 до 1140,5 мг/кг. Найбільш токсичною була сполука №8, яка містить у молекулі 3-метил-7-алкіл-8-морфоліноксантину γ-хлорбензтенільний радикал. Заміна γ-хлорбензтенільного радикалу (спол. №8) на гептильний (спол. №6), гексильний (спол. №5), нонільний (спол. №7), β-гідроксіетил (спол. №9), бензильний (спол. №2), β-гідрокси-γ-*n*-нітрофеноксіпропільний (спол. №14) призводить до зниження гострої токсичності. Гостра токсичність цих сполук знаходилася в інтервалі від 77 до 412,5 мг/кг. Відповідно до класифікації К.К.Сидорова [7] з вивчених 14 заміщених 3-метил-7-алкіл-8-морфоліноксантинів одна сполука відноситься до малотоксичних, а 11 є практично нетоксичними речовинами.

Аналіз даних дослідження діуретичної активності (табл. 2) свідчить, що більшість 3-метил-7-алкіл-8-морфоліноксантинів (спол. №1-14) збільшує кількість виділюваної сечі в інтервалі від 23,8 до 118,9% ($p < 0,05$).

Виражену діуретичну активність чинить сполука №8, яка містить у 7 положенні молекули 3-метил-8-морфоліноксантину γ-хлорбензтенільний радикал і у дозі 3,9 мг/кг збільшує діурез на 118,9% ($p < 0,01$). Заміна γ-хлорбензтенільного радикалу (спол. №8) на βγ-діоксипропільний (спол. №10), β-гідроксіетильний (спол. №9), β-гідрокси-γ-*n*-ніт-

Таблиця 2

Вплив похідних 3-метил-7-алкіл-8-морфоліноксантинів на діурез у щурів лінії Вістар ($n = 7$)

Сполука №	Доза, мг/кг	Діурез через ...			
		2 години		4 години	
		(M±m), мл	у % до контролю	(M±m), мл	у % до контролю
1	2	3	4	5	6
1	20,8	1,80±0,11	115,7	3,16±0,19*	132,8
2	18,5	2,10±0,08*	132,1	3,49±0,24*	146,6
3	33,6	1,36±0,06	85,5	2,01±0,12	84,5
Контроль	—	1,59±0,09	100	2,67±0,14	100
4	21,8	1,71±0,07	104,3	2,68±0,09	109,8
5	5,9	1,82±0,05	110,0	2,86±0,11	117,2
6	4,1	1,95±0,09	118,9	3,11±0,13*	127,5
7	10,0	1,51±0,13	92,1	2,27±0,08	93,0
8	3,9	2,87±0,16	175,0**	5,34±0,24**	218,9
9	16,8	2,45±0,18*	149,4	4,16±0,17*	170,5
10	57,0	2,61±0,15*	159,1	4,48±0,21*	183,6
Контроль	—	1,64±0,14	100	2,44±0,28	100
11	42,7	1,87±0,09	119,9	3,12±0,11*	123,8

Продовження табл. 2

1	2	3	4	5	6
12	22,4	1,94±0,12*	124,4	3,42±0,13*	135,7
13	35,8	2,11±0,14*	135,3	3,56±0,16*	141,3
14	20,6	2,32±0,18*	148,7	3,87±0,19*	153,6
Гіпотіазид	50,0	2,38±0,08*	126,9	4,12±0,17*	165,5
Контроль	—	1,56±0,16	100	2,49±0,21	100

Примітка: *, ** — вірогідність результатів при $p < 0,05$ і $p < 0,01$, відповідно, у порівнянні з групою контролю.

Таблиця 3

Вплив 3-метил-7-γ-хлорбензтеніл-8-морфоліноксантин гіпотіазиду на екскрецію сечі, електролітів у щурів після водного і сольового навантаження

Умови експерименту	Доза, мг/кг	Кількість тварин у групі	Діурез за 4 години		Екскреція Na ⁺		Екскреція K ⁺	
			(M±m), мл	у % до контролю	(M±m), мкмоль/хв	у % до контролю	(M±m), мкмоль/хв	в % до контролю
Водне навантаження								
Контроль	—	10	2,81±0,16	100	99,80±3,40	100	21,91±0,12	100
Сполука №8	6,5	10	6,43±0,12**	228,8	124,71±4,30*	124,9	25,11±0,08	114,6
Гіпотіазид	25,0	10	4,92±0,11*	175,0	116,52±3,70*	116,7	28,42±0,11*	129,7
Сольове навантаження								
Контроль	—	10	2,40±0,13	100	108,41±3,70	100	25,61±0,15	100
Сполука №8	6,5	10	5,91±0,16**	246,3	139,82±4,80*	128,9	28,21±0,11	110,1
Гіпотіазид	25,0	10	4,14±0,13**	172,5	131,32±4,10*	121,1	31,72±0,09**	123,8

Примітка: *, ** — вірогідність результатів при $p < 0,05$ і $p < 0,01$, відповідно, у порівнянні з групою контролю.

рофеноксипропільний (спол. №14), бензильний (спол. №2), β-гідроксietилфенільний (спол. №11) призводить до зниження діуретичної активності даних речовин.

Таким чином, найбільш виражену діуретичну дію виявила сполука №8, яка перевищує дію гіпотіазиду на 53,4% ($p < 0,05$).

Введення у молекулу 3-метилксантину β-фен-оксietильного (спол. №3) і нонільного (спол. №7) радикалів сприяє прояву антидіуретичної активності.

Для подальшого вивчення механізмів діуретичної активності сполуки №8 був досліджений її вплив на екскрецію натрію і калію.

У досліді з водним навантаженням сполука №8 збільшувала сечовиділення у білих щурів на 128,6% ($p < 0,01$) і за діуретичною дією перевищувала гіпотіазид на 53,6% ($p < 0,05$). Екскреція натрію під впливом сполуки №8 збільшилася на 24,9% ($p < 0,05$), а екскреція калію мала тенденцію до збільшення на 14,6% ($p < 0,05$). Гіпотіазид збільшував екскрецію натрію на 16,7% ($p < 0,05$) і калію на 29,7% ($p < 0,05$).

Таким чином, у досліді з водним навантаженням сполука №8 за діуретичною активністю перевищувала гіпотіазид у 1,7 рази. Перевагою сполуки №8 є здатність у 2 рази менше виводити калій

у порівнянні з гіпотіазидом. Під дією сполуки №8 у дозі 6,5 мг/кг (табл. 3) після сольового навантаження діурез у щурів збільшився на 145,8% ($p < 0,01$). Під впливом гіпотіазиду у дозі 25 мг/кг після сольового навантаження діурез збільшився на 72,3% ($p < 0,05$).

Екскреція натрію під впливом сполуки №8 збільшилася на 28,9% ($p < 0,05$), гіпотіазиду — на 21,1% ($p < 0,05$). Рівень екскреції калію збільшився під дією сполуки №8 на 10,1% ($p > 0,05$) і гіпотіазиду — на 23,8% ($p < 0,05$). Отже із сольовим навантаженням сполука №8 збільшує виведення натрію на 7,8% більше, ніж гіпотіазид, а калію — на 13,8% менше у порівнянні з гіпотіазидом.

Більш виражений діуретичний ефект сполуки №8 у порівнянні з гіпотіазидом, очевидно, пов'язаний із пригніченням активного транспорту натрію у каналцях нефрону та збільшенням його екскреції із сечею.

ВИСНОВКИ

1. Сполука №8 — 3-метил-7-γ-хлорбензтеніл-8-морфоліноксантин, яка проявила діуретичні властивості, перевищувала дію гіпотіазиду на 53,4%.

2. Діуретична активність сполуки №8 пов'язана зі зменшенням реабсорбції натрію і збільшенням його екскреції із сечею у каналцях нирок.

ЛІТЕРАТУРА

1. Берхин Е.Б. // Хим.-фарм. журн. — 1977. — Т. 11, №5. — С. 3-11.
2. Глезер Г.А. Диуретики: Руководство для врачей. — М.: Интербук-бизнес, 1993. — 352 с.
3. Доклінічні дослідження лікарських засобів / За ред. О.В.Стефанова. — К.: Авіценна, 2001. — 528 с.
4. Зверев Я.Ф., Брюханов В.М. Фармакология и клиническое использование экстремального действия диуретиков. — М.: Медицинская книга; Н. Новгород: Изд-во НГМА, 2000. — 256 с.
5. Машковский М.Д. Лекарственные средства. — Изд. 15-е, перераб., испр. и доп. — М.: ООО "Издательство Новая волна", 2005. — 1200 с.
6. Сернов Л.Н., Гацура В.В. Элементы экспериментальной фармакологии. — М.: Медицина, 2000. — С. 308-328.
7. Сидоров К.К. // Токсикология новых пром. хим. веществ. — М., 1973. — Вып. 13. — С. 47-60.
8. Шейман Д.А. Патологическая физиология почки. — Пер. с англ.; 2-е изд., испр. — М.-С.Пб.: БИНО — Невский Диалект, 1999. — 206 с.
9. Flack J.M. // Int. J. Clin. Pract. — 2007. — Vol. 61, №12. — P. 2093-2102.
10. Fujisava T., Kato Y., Terada A. et al. // J. Asthma. — 2002. — Vol. 39, №1. — P. 21-27.
11. Malacco E., Omboni S. // Adv. Ther. — 2007. — Vol. 24, №5. — P. 1006-1015.
12. Ofili E.O., Cable G., Neutel J.M. // J. Womens Health. — 2008. — Vol. 17, №6. — P. 931-938.
13. Shimomura 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 ДИУРЕТИЧЕСКОЙ АКТИВНОСТИ
ПРОИЗВОДНЫХ 3-МЕТИЛ-7-АЛКИЛ-8-МОРФОЛИНО-
КСАНТИНОВ

И.В.Киреев

Проведено экспериментальное исследование влияния на функцию почек 14 впервые синтезированных соединений в ряду 3-метил-7-алкил-8-морфолиноксантинов. В экспериментах на крысах установлено, что исследуемые соединения увеличивали диурез за 4 часа наблюдения на 23,8-118,9% ($p < 0,05$). Наибольшую активность проявило соединение №8 — 3-метил-7-(γ-хлорбензотенил-2)-8-морфолиноксантина, которое по диуретическому эффекту превышало в 1,8 раза препарат сравнения гипотиазид. Механизм диуретического эффекта соединения №8 обусловлен снижением реабсорбции и увеличением экскреции ионов натрия.

UDC 615.011:547.857.4

THE RESEARCH OF THE DIURETIC ACTIVITY AMONG
7-SUBSTITUTED-3-METHYL-8-MORPHOLINOXANTHINES

I.V.Kireev

The experimental study of the influence of 14 compounds synthesized for the first time among 7-substituted-3-methyl-8-morpholinoxanthines on the functional activity of kidneys has been carried out. The introduction of studied substances resulted in the increase of diuresis in 23,8-118,9% ($p < 0,05$) for 4 hours of observation in albino rats. The most marked diuretic action was manifested by the compound №8 — 3-methyl-7-(γ-chlorbenzoteni-2) 8- morpholinoxanthine, which exceeds 1,8 times the reference medicine — hypothiazide. The mechanism of the diuretic effect of the compound 8 is stipulated by decrease of reabsorption and increase of sodium ions excretion.