

Дослідження діуретичної активності похідних 3-метил-7-алкіл-8-морфоліноксантинів

І.В.Кіреєв, Б.А.Самура, О.М.Литвинова, В.А.Волковой

Національний фармацевтичний університет
Харків, Україна

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 години спостереження на 23,8-118,9% ($p < 0,05$). Найбільшу активність виявила сполука №8 – 3-метил-7-(γ -хлорбензотеніл-2)-8-морфоліноксантин, яка за діуретичним ефектом перевищувала в 1,8 разу препарат порівняння гіпотіазид. Механізм діуретичного ефекту сполуки №8 обумовлений зниженням реабсорбції і збільшенням екскреції іонів натрію.

Ключові слова: діуретична активність.

ВСТУП

Важливою проблемою клінічної медицини є фармакологічна корекція регуляції балансу натрію і води, яка є однією з найважливіших гомеостатичних функцій. Корекція балансу внутрішньоклітинної і позаклітинної рідини організму спрямована на вирівнювання змін водно-електролітного балансу організму і супроводжується утворенням набряків. При серцевій недостатності накопичення рідини частіше відбувається в інтерстиційному просторі нижніх кінцівок. У хворих на артеріальною гіпертензією застосовується комбінована фармакотерапія з використанням блокаторів ангіотензину II і тiazидних діуретиків [2]. При хронічній нирковій недостатності з порушеним метаболізмом і зниженою функцією ряду органів і систем застосовують діуретичні препарати: гідрохлортіазид, фуросемід, буфенокс, клопамід, етакринову кислоту та ін. [6, 11].

Поряд з вираженою сечогінною дією діуретичні препарати викликають ряд небажаних побічних ефектів: гіпокаліємія, гіпохлоремічний алкалоз, метаболічний ацидоз, гіперкальціємія, гіперліпідемія, гіперглікемія, азотемія, порушення білкового обміну та ін. [12, 16], які обмежують їх застосування.

Ксантини відіграють важливу роль у регуляторних процесах життєдіяльності організму людини [11, 14, 15].

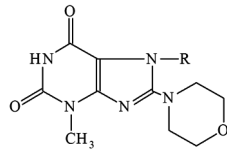
Метою дослідження було вивчити діуретичну активність похідних 3-метил-7-алкіл-8-морфоліноксантинів у дослідах на білих щурах і з'ясувати механізм діуретичної активності найбільш активної речовини.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

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 досвідах на інтактних білих мишах масою 18-24 г. ЛД₅₀ обчислювали за методом Кербера [9]. Дослідження діуретичної активності даних сполук проводили на білих щурах масою 145-180 г за методом Є.Б.Берхіна [1]. 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 спеціального металевго зонда досліджувані речовини в дозі 0,01 ЛД₅₀ у виді 3-5% тонкодисперсної водної суспензії, стабілізова-

ТАБЛИЦЯ 1



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

Спол. №	R	ЛД ₅₀ , (M±m) мг/кг
1	етил	415,0±16,4
2	бензил	370,5±14,5
3	β-феноксietил	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-гідроксietил	335,0±21,0
10	β, γ-диоксипропіл	1140,5±39,8
11	β-гідроксietилфеніл	854,6±26,7
12	β-гідрокси-γ-п-нітрофеноксietил	448,0±17,9
13	β-гідрокси-γ-феноксипропіл	715,0±31,4
14	β-гідрокси-γ-п-нітрофеноксипропіл	412,5±19,5

ної твіном-80, що являє собою продукт оксидетилування моноолеата сорбітану (ВФС-42-167-72), одночасно з водним навантаженням у кількості 3% від маси тіла. Сечу збирали щого-

дини протягом 4 годин. Для вивчення механізму діуретичного ефекту сполуки №8 був досліджений її вплив на водний діурез, екскрецію електролітів у плазмі крові щурів з експериментальними 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 Стюдента з використанням програмного забезпечення «Windows-95», електронних таблиць Excel і пакета математичної обробки Mathcad-5.0.

**РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ
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, які 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),

ТАБЛИЦЯ 2

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

Спол. №	Доза, мг/кг	Діурез через			
		2 години		4 години	
		M±m, мл	у % до контролю	M±m, мл	у % до контролю
1	20,8	1,8±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
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

Примітки: *, ** – 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-морфоліноксантину та гіпотіазиду на екскрецію сечі у щурів після водного та сольового навантаження

Умови експерименту	Доза, мг/кг	Кількість тварин у групі	Діурез за 4 години	
			М±m, мл	у % до контролю
Водне навантаження				
Контроль	-	10	2,8±0,16	100
Сполука № 8	6,5	10	6,4±0,12**	228,6
Гіпотіазид	25,0	10	4,9±0,11*	175,0
Сольове навантаження				
Контроль	-	10	2,4±0,13	100
Сполука №8	6,5	10	5,9±0,16**	245,8
Гіпотіазид	25,0	10	4,3±0,13**	172,3

Примітки: *, ** – достовірність результатів при $p < 0,05$ і $p < 0,01$ відповідно в порівнянні з контролем.

нонільний (спол. №7), β-гідроксиетил (спол. №9), бензильний (спол. №2), β-гідрокси-γ-п-нітрофеноксипропільний (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 [10], з вивчених 14 заміщених 3-метил-7-алкіл-8-морфоліноксантинів одна сполука відноситься до малотоксичних і 11 є практично нетоксичними речовинами.

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

Виражену діуретичну активність має сполука №8, яка містить у 7 положенні молекули 3-метил-8-морфоліноксантину γ-хлорбензтенільний радикал і в дозі 3,9 мг/кг збільшує діурез на 118,9% ($p < 0,01$). Заміна γ-хлорбенз-

тенільного радикалу (спол. №8) на β, γ-диоксипропільний (спол. №10), β-гідроксиетильний (спол. №9), β-гідрокси-γ-п-нітрофеноксипропільний (спол. №14), бензильний (спол. №2), β-гідроксиетилфенільний (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 в молекулу 3-метилксантину β-феноксietiльного (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 досліджах 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 досліджах з водним навантаженням сполука №8 за діуретичною активністю перевищувала гіпотіазид в 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, 4) після сольового навантаження діурез у щурів збільшився на 145,8% ($p < 0,01$). Під впливом гіпотіазиду в 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% ($p > 0,05$)

ТАБЛИЦЯ 4
Вплив 3-метил-7-γ-хлорбензтеніл-8-морфоліноксантину та гіпотіазиду на екскрецію електролітів у щурів після водного та сольового навантаження

Умови експерименту	Доза, мг/кг	Кількість тварин у групі	Екскреція Na+		Екскреція K+	
			М±m, мкмоль/хв.	у % до контролю	М±m, мкмоль/хв.	у % до контролю
Контроль	-	10	99,8±3,4	100	21,9±0,12	100
Сполука №8	6,5	10	124,7±4,3	124,9	25,1±0,08	114,6
Гіпотіазид	25,0	10	116,5±3,7*	116,7	28,4±0,11	129,7
Контроль	-	10	108,4±3,7	100	25,6±0,15	100
Сполука №8	6,5	10	139,8±4,8*	128,9	28,2±0,11*	110,1
Гіпотіазид	25,0	10	131,3±4,1*	121,1	31,7±0,09*	123,8

Примітки: *, ** – достовірність результатів при $p < 0,05$ і $p < 0,01$ відповідно в порівнянні з контролем.

і гіпотіазиду на 23,8% ($p < 0,05$). Отже, із сольовим навантаженням сполука №8 збільшує виведення натрію на 7,8% більше, чим 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 в каналцях нефрона 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

- Берхин Е.Б. // Хим. фарм. журн. — 1977. — Т. 11, №5. — С. 3-11.
- Глезер Г.А. Диуретики. Руководство для врачей. — М.: Интербук-бизнес, 1993. — 352 с.
- Шейман Д.А. Патофизиология почки. Пер. с англ.; 2-е изд., испр. — М.-СПб.: БИНО — Невский Диалект, 1999. — 206 с.
- Доклінічні дослідження лікарських засобів / За ред. О.В. Стефанова. — К.: Авіцена, 2001. — 528 с.
- Зверев Я.Ф., Брюханов В.М. Фармакология и клиническое использование экстремального действия диуретиков. — М.: Медицинская книга; Н. Новгород: Изд-во НГМА, 2000. — 256 с.
- Машковский М.Д. Лекарственные средства. Изд. 15-е, перераб., испр. и доп. — М.: Новая волна, 2005. — 1200 с.
- Сернов Л.Н., Гацура В.В. Элементы экспериментальной фармакологии. — М.: Медицина, 2000. — С. 308-328.
- Сидоров К.К. // Токсикология новых пром. хим. веществ. — М., 1973. — Вып. 13. — С. 47-60.
- Flack J.M. // Int. J. Clin. Pract. — 2007. — Vol. 61, №12. — P. 2093-2102.
- Malacco E, Omboni S. // Adv. Ther. — 2007. — Vol. 24, №5. — P. 1006-1015.
- Ofilii E.O., Cable G., Neutel J.M. // J. Womens Health. — 2008. — Vol. 17, №6. — P. 931-938.
- Shimosawa T., Gohchi K., Yatomi Y. // J. Hypertens. Res. — 2007. — Vol. 30, №9. — P. 831-837.
- Fujisava T., Kato Y., Terada A. et al. // J. Asthma. — 2002. — Vol. 39, №1. — P. 21-27.
- Tuomilehto J., Tykarski A., Baumgart P. // Blood Press. — 2008. — Vol. 24, №1. — P. 1-9.
- Wong S.G., Card J.W., Racz W.J. // Toxicol. Lett. — 2000. — Vol. 116, №3. — P. 171-181.

И.В.Киреев, Б.А.Самура, О.Н.Литвинова, В.А.Волковой. Исследование диуретической активности производных 3-метил-7-алкил-8-морфоліноксантинов. Харьков, Украина.

Ключевые слова: диуретическая активность.

Проведено експериментальное исследование влияния на функцию почек 14 впервые синтезированных соединений в ряду 3-метил-7-алкил-8-морфоліноксантинов. 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 -хлорбензтеніл-2)-8-морфоліноксантин, которое по диуретическому эффекту превышало в 1,8 раза препарат сравнения гипотіазид. Механизм диуретического эффекта соединения №8 обусловлен снижением реабсорбции и увеличением экскреции ионов натрия.

I.V.Kireyev, B.A.Samura, O.N.Litvinova, V.A.Volkovoy. Experimental study of the diuretic activity among 7-substituted-3-methyl-8-morpholinioxanthines. Kharkiv, Ukraine.

Key words: diuretic activity.

The experimental study of influence on functional activity of kidney of 14 compounds among 7-substituted-3-methyl-8-morpholinioxanthines synthesized for the first time and also some mechanisms of this action were studied. The introduction of studied substances resulted in an increase of diuresis by 23,8-118,9% ($p < 0,05$) for 8 hours of observation in albino rats. The most marked diuretic action was manifested by compound №8 — 3-methyl-7-(γ -chlorbenzetenil-2)-8-morpholinioxanthines which excelled reference agents hydrochlorothiazide by 1,8 times. The mechanism of the diuretic effect of compound 1 is connected not only with a decrease of reabsorption and increase of excretion of sodium in realization of its pharmacodynamic effects.

Надійшла до редакції 13.02.2011 р.