

Medicines. - 1999. - V. 159 (16). - P.1957-1958.

12. Miller L.G. Herbal medicinals: selected Clinical considerations focusing on known or potential drug-herb interactions / L.G. Miller // Archives of Internal Medicine. - 1998. - V. 158 (20). - P. 2200-2211.

13. WHO monographs on selected medicinal plants. Volume 1. Geneva (CHE): World Health Organization, 1999. - 57 p.

#### Резюме

**Карабут Л.В.** Дослідження анальгетичної та протизапальної активності рослинних зборів з таволгою в'язолистою.

Встановлено, що рослинні збори з таволгою в'язолистою мають помірну протизапальну і анальгетичну активність. Найбільша протизапальна дія виявлена в настоею зі збору № 13, до складу якого входять трава з суцвіттям таволги в'язолистої, трава з суцвіттям підмаренника справжнього, листки мучниці звичайної, плоди ялівця звичайного та кореня вовчуга колючого. Анальгетична дія виявилася найбільшою у настоею зі збору № 9, вона становила 23,2%, та суттєво поступалася препарату порівняння, яким був анальгін - 45,6%.

**Ключові слова:** протизапальна активність, анальгетична активність, таволга в'язолиста.

#### Резюме

**Карабут Л.В.** Исследование анальгетической и противовоспалительной активности растительных сборов с таволгой вязолистной.

Установлено, что растительные сборы с таволгой вязолистной обладают умеренной противовоспалительной и анальгетической активностью. Максимальный противовоспалительный эффект выявлен у настоею из сбора № 13 в состав которого входит трава с цветками таволги вязолистной, трава с цветками подмаренника настоящего, листья толкнянки обыкновенной, плоды можжевельника обыкновенного, корень стальника колючего. Наибольшим анальгетическим действием обладал настоею из сбора № 9, он составлял 23,2%, но существенно уступал препарату сравнения, каким был анальгин - 45,6%.

**Ключевые слова:** противовоспалительная активность, анальгетическая активность, таволга вязолистная.

#### Summary

**Karabut L.V.** A Study in analgetic and anti-inflammatory activity of herbal species containing honeysweet.

Herbal species containing honeysweet have been shown to possess a moderate analgetic and anti-inflammatory activity. The strongest anti-inflammatory effect was found in extract from species №13 including grass with flowers of honeysweet, grass with flowers of fleawort, leaves of bearberry, fruits of juniper, roots of rest-harrow. The strongest analgetic effect was found in extract from species № 9; it was equal to 23,2 %, substantially lower than in comparison drug analgin - 45,6 %.

**Key words:** anti-inflammatory activity, analgetic activity, honeysweet.

**Рецензент:** д.мед.н., проф. Л.В.Савченкова

Проблеми екологічної та медичної генетики і клінічної імунології

УДК 615.011:547.857.4

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

І.В. Кіреєв

Національний фармацевтичний університет (Харків)

#### Вступ

Регуляція балансу натрію і води - одна з найважливіших гомеостатичних функцій організму. Баланс складу внутрішнь-оклітинної та позаклітинної рідин організму відіграє найважливішу роль у процесах життєдіяльності організму. Функція нирок та механізми, які її регулюють, постійно спрямовані на вирівнювання змін водно-електролітного балансу організму. Знання механізмів, що регулюють водно-натрієвий баланс у фізіологічних і патологічних ситуаціях, є вкрай важливим для розробки методів раціональної фармакотерапії діуретичними препаратами [3].

Порушення обміну натрію проявляються первинно як зміни об'єму тіла. Збільшення позаклітинного об'єму характеризується наявністю надлишку рідини і супроводжується утворенням набряків. При серцевій недостатності накопичення рідини частіше відбувається в інтерстиційному просторі нижніх кінцівок [2].

При важкій патології у літніх людей з наявністю важких і хронічних захворювань, з порушеним метаболізмом і зниженою функцією ряду органів і систем застосовують діуретичні препарати: гідрохлортіазид, фуросемід, буфенокс, клопамід, етакрино-ву кислоту та ін. [6, 11]. Разом з вираженою сечогінною дією діуретичні препарати можуть викликати цілий ряд небажаних побічних ефектів: гіпокаліємію, гіпохлоремічний алкалоз, метаболічний ацидоз, гіперкальціємію, гіперліпідемію, гіперглікемію, азотемію, порушення білкового обміну та ін. [12, 16].

У зв'язку із цим пошук нових діуретичних засобів є актуальним завданням сучасної фармакології. Ксантини відіграють

Актуальні проблеми фармації та фармакотерапії

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

**Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами:** робота виконана у відповідності з планами плану науково-дослідних робіт (НДР) Національного фармацевтичного університету і є фрагментом НДР "Створення нових лікарських препаратів" (номер державної реєстрації 02.93.0002479 шифр теми ВН 10.08.0029.93), а також цільової програми створення високоефективних протизапальних і діуретичних лікарських препаратів.

**Метою** цього дослідження було вивчення діуретичної активності похідних 3-метил-7-алкіл-8-морфоліноксантинів у дослідках на безпородних білих щурах і з'ясування механізму діуретичної активності найбільш активної речовини.

#### Матеріали і методи дослідження

Об'єктом дослідження було обрано 14 синтезованих сполук у ряді 3-метил-7-алкіл-8-морфоліноксантинів. Гостру токсичність досліджуваних речовин вивчили у дослідках на інтактних білих нелінійних мишах масою 18-24 г.  $LD_{50}$  обчислювали за методом Кьорбера [9].

Дослідження діуретичної активності сполук, що вивчалися, проводили на безпородних білих щурах масою 145-170 г за методом Є.Б.Берхіна [1]. Для вивчення механізму діуретичного ефекту відібраної речовини №8 було досліджено його вплив на водний діурез, екскрецію електролітів у плазмі крові у щурів з експериментальними водними і сольовими навантаженнями. Кількість електролітів у сечі визначали за допомогою методу полум'яної фотометрії з використанням полум'яного фотометра ПАЖ-2 [1]. Досліджувані речовини у дозі 0,05  $LD_{50}$  і препарат порівняння гіпотіазид вводили внутрішньошлунково за допомогою металевого зонда.

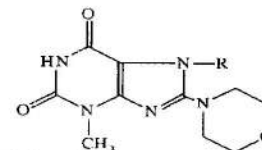
Отримані дані оброблені загальноприйнятими методами варіаційної статистики за Стьюдентом з використанням програмного забезпечення "Windows-95", електронних таблиць Excel і пакету математичної обробки Mathcad-5.0. Недостовірними вважали відмінності у порівнянні з контролем при  $p < 0,05$ .

#### Отримані результати та їх обговорення

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

Таблиця 1

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



Сполука №	R	$LD_{50}$ ( $M \pm m$ ), мг/кг
1	Етил	415,0±16,4
2	Бензил	370,5±14,5
3	$\beta$ -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	$\gamma$ -Хлорбензетил-2	77,0±3,9
9	$\beta$ -Гідроксietил	335,0±21,0
10	$\beta, \gamma$ -Диоксипропіл	1140,5±39,8
11	$\beta$ -Гідроксietилфеніл	854,6±26,7
12	$\beta$ -Гідрокси- $\gamma$ - <i>n</i> -нітрофеноксietил	448,0±17,9
13	$\beta$ -Гідрокси- $\gamma$ -феноксипропіл	715,0±31,4
14	$\beta$ -Гідрокси- $\gamma$ - <i>n</i> -нітрофеноксипропіл	412,5±19,5

Аналіз отриманих результатів показує, що гостра токсичність вказаних сполук знаходилася в інтервалі від 77 до 1140,5 мг/кг. Найбільш токсичною була речовина №8, яка містила у молекулі 3-метил-7-алкіл-8-морфоліноксантину  $\gamma$ -хлорбензетильний радикал. Заміна  $\gamma$ -хлорбензетильного радикалу (спол. №8) на гептільний (спол. №6), гексильний (спол. №5), нонільний (спол. №7),  $\beta$ -гідроксietил (спол. №9), бензильний (спол. №2),  $\beta$ -гідрокси- $\gamma$ -*n*-нітрофеноксипропільний (спол. №14) приводила до зниження токсичності. Гостра токсичність цих речовин 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 1 сполука відноситься до малотоксичних і 11 є практично нетоксичними речовинами. Наявність у 7-му положенні заміщених 3-метил-7-алкіл-8-морфоліноксантинів β-феноксietильного, β-гідрокси-γ-феноксипропільного, β-гідроксietильного і β,γ-діоксипропільного замісників сприяла зменшенню гострої токсичності досліджуваних сполук.

Аналіз даних дослідження діуретичної активності показує, що більшість 3-метил-7-алкіл-8-морфоліноксантинів (спол. №1-14) збільшують кількість сечі, що виділяється, на 23,8-118,9% (табл. 2).

Таблиця 2

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

Сполука №	Доза, мг/кг	Діурез через ...			
		2 години		4 години	
		у мл	у % до контролю	у мл	у % до контролю
1	20,8	1,84 ± 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
Фуросемід	10,0	3,29 ± 0,13**	210,9	7,52 ± 0,12**	302,0
Адіурекрин	2 ОД	0,56 ± 0,11**	35,9	1,27 ± 0,06**	51,0
Контроль	-	1,56 ± 0,16	100	2,49 ± 0,21	100

Виражену діуретичну активність мала сполука №8, яка містить у 7-му положенні молекули 3-метил-8-морфоліноксан-

тину γ-хлорбензтенільний радикал і у дозі 3,9 мг/кг збільшувала діурез на 118,9%. Заміна γ-хлорбензтенільного радикалу (спол. №8) на β,γ-діоксипропільний (спол. №10), β-гідроксietильний (спол. №9), β-гідрокси-γ-п-нітрофеноксипропільний (спол. №14), бензильний (спол. №2), β-гідроксietильний (спол. №11) призводила до зниження діуретичної активності.

Таким чином, найбільш вираженою діуретичною дією справляла сполука №8, яка перевищувала дію гіпотіазиду на 53,4%. Введення у молекулу 3-метилксантину β-феноксietильного (спол. №3) і нонільного (спол. №7) замісників сприяло прояву антидіуретичної активності. Найбільший антидіуретичний ефект виявила сполука №3, яка зменшувала виведення сечі у щурів на 15,5%.

Для вивчення деяких боків механізму діуретичної активності сполуки №8 було досліджено її вплив на екскрецію натрію і калію. У дослідах 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 дослідах 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 порівняно з гіпотіазидом.

Під дією сполуки №8 у дозі 6,5 мг/кг (табл.3) після сольового навантаження діурез у щурів збільшувався на 145,8% (p<0,01). Під впливом гіпотіазиду в дозі 25 мг/кг у тих самих умовах 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 мав тенденцію до збільшення: під дією сполуки №8 - на 10,1% (p>0,05), а гіпотіазиду - на 23,8% (p<0,05). Отже, за даними експерименту з сольовим навантаженням сполука №8 збільшувала виведення натрію на 7,8% більше, чим гіпотіазид, а калію - на 13,8% менше у порівнянні з гіпотіазидом.



Таблиця 3  
Вплив сполуки № 8 та гіпотіазиду на екскрецію сечі, електролітів у щурів після водного і сольового навантаження

Умова експерименту	Доза мг/кг	Кількість тварин у групі	Діурез за 4 години		Екскреція Na <sup>+</sup>		Екскреція K <sup>+</sup>	
			у мл	у % до контролю	у мкмоль/хв.	у % до контролю	у мкмоль/хв.	у % до контролю
Водне навантаження								
Контроль	-	10	2,8±0,16	100	99,8±3,4	100	21,9±0,12	100
Сполука №8	6,5	10	6,4±0,12**	228,6	124,7±4,3	124,9	25,1±0,08	114,6
Гіпотіазид	25,0	10	4,9±0,11*	175,0	116,5±3,7*	116,7	28,4±0,11	129,7
Сольове навантаження								
Контроль	-	10	2,4±0,13	100	108,4±3,7	100	25,6±0,15	100
Сполука №8	6,5	10	5,9±0,16**	245,8	139,8±4,8*	128,9	28,2±0,11*	110,1
Гіпотіазид	25,0	10	4,3±0,13**	172,3	131,3±4,1*	121,1	31,7±0,09*	123,8

Примітка: \* та \*\* - достовірність результатів при  $p < 0,05$  та  $p < 0,01$ , відповідно, у зрівнянні з контролем.

Попередніми дослідженнями, проведеними А.А.Лебедевим [7], встановлено, що механізм дії тіазидних діуретиків у біофізичному плані полягає у пригніченні активного транспорту натрію в базальній мембрані без істотного впливу на проникність як індивідуальних клітинних мембран, так і міжклітинних проміжків. Більш виражений діуретичний ефект сполуки №8, у порівнянні з гіпотіазидом, мабуть, пов'язаний з пригніченням активного транспорту натрію у каналцях нефрона і збільшенням його екскреції з сечею.

#### Висновки

1. Серед вивчених 3-метил-7-алкіл-8-морфоліноксантинів найбільш активною була сполука №8 - 3-метил-7-γ-хлорбензотеніл-8-морфоліноксантин, яка збільшувала діурез на 118,9% і за дією перевищувала ефект гіпотіазиду на 53,4%.

2. Механізм діуретичної активності сполуки №8 є наслідком зменшення реабсорбції натрію в каналцях нефрону і збільшенням його екскреції з сечею.

3. В подальшому вважаємо доцільним продовжити роботу у напрямку вивчення інших фармакологічних ефектів 3-метил-7-алкіл-8-морфоліноксантинів.

#### Література

1. Берхин Е.Б. Методы изучения действия новых химических соединений на функцию почек / Е.Б. Берхин // Химико-фармацевтический журнал. - 1977. - Т.11, № 5. - С. 3-11.
2. Глезер Г.А. Диуретики : руководство для врачей / Г.А. Глезер. - М.: Интербук-бизнес, 1993. - 352 с.
3. Шейман Д.А. Патопфизиология почки / Д.А. Шейман ; пер. с англ. - [2-е изд., испр.] - М.-СПб.: Бином-Невский Диалект, 1999. - 206 с.
4. Доклінічні дослідження лікарських засобів / за ред. О.В.Стефанова. - К.: Авіцена, 2001. - 528 с.
5. Зверев Я.Ф. Фармакология и клиническое использование экстремального действия диуретиков / Я.Ф. Зверев, В.М. Брюханов. - М.: Медицинская книга; Н. Новгород: Изд-во НГМА, 2000. - 256 с.
6. Машковский М.Д. Лекарственные средства. Т.1. /

М.Д.Машковский. - [14-е изд., перераб., испр. и доп.]. - М.: Новая Волна, 2000. - 540 с.

7. Лебедев А.А. Новые представления о функции нефрона и о механизмах действия диуретиков / А.А. Лебедев // Фармакология и токсикология. - 1990. - №2. - С. 8-13.

8. Наточин Ю.В. Уровни и механизмы интеграции деятельности почки / Ю.В. Наточин // Успехи физиологических наук. - 1988. - Т.19, № 1. - С. 3-23.

9. Сернов Л.Н. Элементы экспериментальной фармакологии / Л.Н. Сернов, В.В. Гацура. - М.: Медицина, 2000. - С. 308-328.

10. Сидоров К.К. О классификации токсичности ядов при парентеральных способах введения / К.К. Сидоров // Токсикология новых пром. хим. в-в. - М., 1973. - Вып. 13. - С. 47-60.

11. Энциклопедия лекарств / гл. ред. Г.Л.Вышковский. - 12-й вып. - М: РЛС, 2005. - 1440 с.

12. 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 [e.a.] // J. Hum. Hypertens. - 1996. - № 7. - P. 443-448.

13. Muniz P. Effects of loop diuretics on angiotensin II-stimulated vascular smooth muscle cell growth / P.Muniz, A.Fortuno, G.Zalba // Nephrol. Dial. Transplant. - 2001. - Vol. 16, № 1. - P. 14-17.

14. Pentoxifylline improves circulatory and metabolic recovery after cardiopulmonary resuscitation / L. Bahlmann, H. Pagel, S. Klaus [e.a.] // Resuscitation. - 2000. - Vol.47, № 1. - P. 191-194.

15. Synergistic effect of theophylline and procaterol on interleukin-5-induced degranulation from human eosinophils / F.Takao, K.Yoshiko, T.Akihiko [e.a.], // J. Asthma. - 2002. - Vol. 39, № 1. - P. 21-27.

16. Wong S.G. The role of mitochondrial injury in bromobenzene and furosemide induced hepatotoxicity / S.G.Wong, J.W.Card, W.J.Racz // Toxicol. Lett. - 2000. - Vol. 116, № 3. - P. 171-181.

### Резюме

**Кіреєв І.В.** Дослідження діуретичної активності похідних 3-метил-7-алкіл-8-морфоліноксантинів.

Проведено експериментальне дослідження дії на функціональну діяльність нирок 14 вперше синтезованих сполук у ряді 3-метил-7-алкіл-8-морфоліноксантинів. В експериментах на щурах встановлено, що сполуки, що вивчалися, збільшували діурез за 4 години спостереження на 23,8-118,9% ( $p < 0,05$ ). Найбільшу активність проявила сполука №8 - 3-метил-7-( $\gamma$ -хлорбензтеніл-2)-8-морфоліноксантин, який за діуретичним ефектом перевищувало у 1,8 рази еталонний препарат порівняння гіпотіазид. Механізм діуретичної дії сполуки №8 обумовлений зниженням реабсорбції і збільшенням екскреції іонів натрію.

**Ключові слова:** похідні 3-метил-7-алкіл-8-морфоліноксантинів, діуретична активність, щури.

### Резюме

**Киреев И.В.** Исследование диуретической активности производных 3-метил-7-алкил-8-морфолиноксантинов.

Проведено экспериментальное исследование воздействия на функциональную деятельность почек 14 впервые синтезованных соединений в ряду 3-метил-7-алкил-8-морфолиноксантинов. В экспериментах на крысах установлено, что изучаемые соединения увеличивали диурез за 4 часа наблюдения на 23,8-118,9% ( $p < 0,05$ ). Наибольшую активность проявило соединение №8 - 3-метил-7-( $\gamma$ -хлорбензтеніл-2)-8-морфолиноксантин, которое по диуретическому эффекту превосходило в 1,8 раза эталонный препарат сравнения гипотиазид. Механизм диуретического действия соединения №8 обусловлен снижением реабсорбции и увеличением экскреции ионов натрия.

**Ключевые слова:** производных 3-метил-7-алкил-8-морфолиноксантинов, диуретическая активность, крысы.

### Summary

**Kireyev I.V.** Experimental study of the diuretic activity among 7-substituted-3-methyl-8-morpholinioxanthines.

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-( $\gamma$ -chlorbenzthenil-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.

**Key words:** among 7-substituted-3-methyl-8-morpholinioxanthines, diuretic activity, rats.

**Рецензент:** д.фарм.н., проф.В.Й.Трескач