

## ОСТРАЯ ТОКСИЧНОСТЬ И ДИУРЕТИЧЕСКАЯ АКТИВНОСТЬ ЗАМЕЩЕННЫХ 7-АЛКИЛ-8-МОРФОЛИНО-3-МЕТИЛКСАНТИНОВ

**Л.В. Григорьева, Е.П.Матвийчук, Б.А.Самура,**  
*Харьковский национальный университет им.В.Н.Каразина  
Национальный фармацевтический университет (Харьков)*

### Вступление

Регуляция баланса натрия и воды - одна из важнейших гомеостатических функций организма. Баланс состава внутриклеточной и внеклеточной жидкостей организма играет важнейшую роль в процессах жизнедеятельности организма. Функция почек и регулирующие ее механизмы постоянно направлены на выравнивание изменений водно-электролитного баланса организма. Знание механизмов регулирующих водно-натриевый баланс в физиологических и патологических ситуациях, крайне важно для разработки методов рациональной фармакотерапии диуретическими препаратами [3].

Нарушения обмена натрия проявляются первично как изменения объема тела. Увеличение внеклеточного объема характеризуется наличием избытка жидкости и сопровождается образованием отеков. При сердечной недостаточности накопление жидкости чаще происходит в интерстициальном пространстве нижних конечностей [2]. При тяжелой патологии у пожилых людей с наличием тяжелых и хронических заболеваний, с нарушенным метаболизмом и сниженной функцией ряда органов и систем применяют диуретические препараты: гидрохлортиазид, фуросемид, буфенокс, клопамид, этакриновую кислоту и др. [6, 11]. Наряду с выраженным мочегонным действием диуретические препараты могут вызывать целый ряд нежелательных побочных эффектов: гипокалиемию, гипохлоремический алкалоз, метаболический ацидоз, гиперкальциемию, гиперлипидемию, гипергликемию, азотемию, нарушения белкового обмена и др. [12, 16]. В связи с этим поиск новых диуретичес-

ких средств является актуальной задачей современной фармакологии. Ксантины играют важную роль в регуляторных процессах жизнедеятельности организма [11, 14, 15].

**Связь работы с научными программами, планами, темами:** исследование выполнено в соответствии с основным планом научно-исследовательских работ (НИР) Национального фармацевтического университета и является фрагментом НИР "Создание новых лекарственных препаратов" (№ государственной регистрации 0108U007008).

**Целью** настоящего исследования явилось экспериментальное изучение острой токсичности и диуретической активности производных 3-метил-7-алкил-8-морфолиноксантинов у крыс.

### Материалы и методы исследований

Объектом исследования были выбраны 14 синтезированных соединений в ряду замещенных 7-алкил-8-морфолино-3-метилксантинов. Острую токсичность данных соединений изучили в опытах на интактных белых нелинейных мышах массой 18-24 г ЛД<sub>50</sub> вычисляли по методу Кёрбера [9]. Структура синтезованных соединений подтверждена с помощью современных физико-химических методов: элементного анализа, УФ-, ИК-, ПМР-спектрофотометрических исследований. Чистота синтезированных соединений контролировалась методом тонкослойной хроматографии. Исследуемые вещества в дозе 0,05 ЛД<sub>50</sub> и препарат сравнения гипотиазид вводили внутривентрикулярно с помощью металлического зонда.

Полученные данные 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. Недостоверными считали различия по сравнению с контролем при  $p > 0,05$  [9].

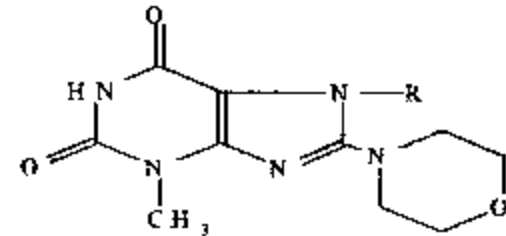
### Полученные результаты и их обсуждение

Результаты изучения острой токсичности замещенных 7-алкил-8-морфолино-3-метилксантинов (соед. № 1-14) представлены в табл. 1. Установлено, что острая токсичность указанных соединений находилась в интервале от 107,5 мг/кг до 1190,0 мг/кг. Наиболее токсичным было соединение № 8, содержащее молекуле 7-алкил-8-морфолино-3-метилксантинов  $\gamma$ -хлорбен-зтенильный

радикал. Замена  $\gamma$ -хлорбензенильного-2 радикала (соед. № 8) на гептильный (соед. № 6), гексильный (соед. № 5), нонильный (соед. № 7),  $\gamma$ -гидроксиэтил (соед. № 9), бензильный (соед. № 2),  $\beta$ -гидрокси- $\gamma$ -*n*-нитрофен-оксипропильный (соед. № 14) приводит к снижению острой токсичности. Острая токсичность этих соединений находилась в интервале от 107,5 мг/кг до 470,5 мг/кг.

Таблица 1

### Острая токсичность производных 7-алкил-8-морфолино-3-метилксантинов



Соед №	R	LD <sub>50</sub> , (M±m) мг/кг
1	Этил	415,0±16,1
2	Бензил	355,0±18,3
3	$\beta$ -феноксипропил	665,0±19,7
4	Пентил	445,0±19,6
5	Гексил	127,5±8,9
6	Гептил	107,5±9,9
7	Нонил	230,0±18,3
8	$\gamma$ -хлорбензенил-2	113,0±10,9
9	$\beta$ -гидроксиэтил	312,5±35,8
10	$\beta$ , $\gamma$ -диоксипропил	1190,0±36,3
11	$\beta$ -гидроксиэтилфенил	910,0±26,7
12	$\beta$ -гидрокси- $\gamma$ - <i>n</i> -нитрофеноксипропил	490,0±36,3
13	$\beta$ -гидрокси- $\gamma$ -феноксипропил	810,0±35,6
14	$\beta$ -гидрокси- $\gamma$ - <i>n</i> -нитрофеноксипропил	470,5±39,7

В соответствии с классификацией К.К. Сидорова [10] изученные 14 замещенных 7-алкил-8-морфолино-3-метилксантинов относятся к практически нетоксичным веществам. Наличие в 7 положении замещенных 7-алкил-8-морфолино-3-метилксантинов  $\beta$ -феноксипропильного,  $\beta$ -гидрокси- $\gamma$ -феноксипропильного, гидроксиэтилфенильного и  $\beta$ , $\gamma$ -диоксипропильного заместителей приводит к уменьшению острой токсичности исследуемых соединений.

Анализ результатов исследования диуретической активности (табл. 2) показывает, что большинство 7-алкил-8-морфолино-3-метилксантинов (соед. № 1-14) увеличивают количество

выделяемой мочи в интервале от 23,8% до 114,4% по сравнению с контрольной группой.

Таблица № 2

### Влияние производных 7-алкил-8-морфолино-3-метилксантина на водный диурез у крыс (n=7)

Соединение №№	Доза, мг/кг	Диурез через ...			
		2 часа		4 часа	
		(M ± m) мл	в % к контролю	(M ± m) в мл	в % к контролю
1	20,8	1,84 ± 0,11	117,9	3,16 ± 0,19*	126,9
2	17,8	2,10 ± 0,08*	134,7	3,49 ± 0,24*	140,2
3	33,3	1,36 ± 0,06	87,2	2,01 ± 0,12	80,7
4	22,3	1,71 ± 0,07	109,6	2,68 ± 0,09	107,6
5	5,6	1,82 ± 0,05	116,7	2,86 ± 0,11	114,8
6	5,4	1,95 ± 0,09	125,0	3,11 ± 0,13*	124,9
7	10,0	1,51 ± 0,13	96,8	2,27 ± 0,08	91,2
8	3,9	2,87 ± 0,16	183,9	5,34 ± 0,24**	214,4
9	16,8	2,45 ± 0,18*	157,1	4,16 ± 0,17*	167,1
10	53,8	2,61 ± 0,15*	167,3	4,48 ± 0,21*	179,9
11	42,7	1,87 ± 0,09	119,9	3,12 ± 0,11*	123,8
12	18,2	1,94 ± 0,12*	124,4	3,42 ± 0,13*	135,7
13	40,5	2,11 ± 0,14*	135,3	3,56 ± 0,16*	141,3
14	23,5	2,32 ± 0,18*	148,7	3,87 ± 0,19*	153,6
Гипотиазид	25,0	2,38 ± 0,08*	126,9	4,12 ± 0,17*	165,5
Фуросемид	10,0	3,29 ± 0,13**	210,9	7,52 ± 0,12**	302,0
Адиурекрин	2 ЕД	0,56 ± 0,11**	35,9	1,27 ± 0,06**	51,0
Контроль	—	1,56 ± 0,16	100	2,49 ± 0,21	100

Примітка: \*, \*\* - вероятность результатов при  $p < 0,05$  и  $p < 0,01$ , соответственно, в сравнении с контролем.

Выраженную диуретическую активность проявило соединение № 8, содержащее в 7 положении молекулы 7-алкил-8-морфолино-3-метилксантинов  $\gamma$ -хлорбензенильный радикал, которое в дозе 3,9 мг/кг увеличивает диурез на 114,4%. Замена  $\gamma$ -хлорбензенильного радикала (соед. № 8) на  $\beta$ , $\gamma$ -диоксипропильный (соед. № 10),  $\beta$ -гидроксиэтильный (соед. № 9),  $\beta$ -гидрокси- $\gamma$ -*n*-нитрофеноксипропильный (соед. № 14), бензильный (соед. № 2),  $\beta$ -гидроксиэтилфенильный (соед. № 11), приводит к снижению диуретической активности. Гипотиазид в дозе 25 мг/кг увеличивает за 4 часа водный диурез у крыс на 65,5%.

Таким образом, наиболее выраженным диуретическим действием обладает соединение № 8, которое превышает действие гипотиазида на 48,9%.



Введение в молекулу 3-метилксантина β-феноксипропилового (соед. № 3) и нонильного (соед. № 7) заместителей способствует проявлению антидиуретической активности. Данные вещества уменьшают количество выделяемой мочи за 4 часа на 8,8% и 19,3%, соответственно. Наибольший антидиуретический эффект оказывает соединение № 3, которое уменьшает выведение мочи у крыс на 19,3%, но по активности уступает антидиуретическому эффекту адиурекрина на 29,7%.

Ранее проведенными исследованиями А.А.Лебедевым [7] установлено, что действие активного транспорта натрия в области базальной мембраны существенно не влияет на проницаемость как индивидуальных клеточных мембран, так и межклеточных промежутков. Выраженный диуретический эффект соединения № 8, по сравнению с гипотиазидом, по-видимому, связан с угнетением активного транспорта натрия в канальцах нефрона и увеличением его экскреции с мочой.

#### Выводы

1. Среди изученных веществ в ряду 3-метил-7-алкил-8-морфолиноксантинов наиболее активным оказалось соединение № 8 - 3-метил-7-γ-хлорбензотенил-8-морфолиноксантина, которое увеличивало диурез на 114,4% и по действию превышает мочегонный эффект гипотиазида на 48,9%, но уступает активности фуросемида.

2. Производные 7-алкил-8-морфолино-3-метилксантинов являются перспективной группой веществ для дальнейшего проведения целенаправленного синтеза и фармакологического скрининга с целью отбора наиболее активных фармакологических веществ для регуляции деятельности почек.

#### Литература

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 / Г.А.Глезер. - М.: Интербук-бизнес, 1993. - 352 с.

3. Джеймс А.Шейман. Патологическая физиология почки / Джеймс А.Шейман; пер. с англ. - [2-е изд., испр.]. - М.: БИНОМ; СПб.: Невский Диалект, 1999. - 206 с.

4. Доклінічні дослідження лікарських засобів / за ред. О.В.Стефанова. - Київ: Авіцена, 2001. - 528 с.

5. Зверев Я.Ф. Фармакология и клиническое использование экстремального действия диуретиков / Я.Ф.Зверев, В.М.Брюханов. - М.: НГМА, 2000. - 256 с.

6. Машиковский М.Д. Лекарственные средства / М.Д.Машиковский. - [14-е изд., перераб., испр. и доп.]. - М.: Новая Волна, 2008. - 1208 с.

7. Лебедев А.А. Новые представления о функции нефрона и о механизмах действия диуретиков / А.А.Лебедев // Фармакол. и токсикол. - 1990. - Вып.2. - С.8-13.

8. Наточин Ю.В. Уровни и механизмы интеграции деятельности почки / Ю.В.Наточин // Успехи физиол. 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. 12-й вып. / Гл. ред. Г.Л.Вышковский. - РЛС-2005, 2004. - 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 [et al.] // 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 [et al.] // Resuscitation. - 2000. - V.47, № 1. - P.191-194.

15. Synergistic effect of theophylline and procaterol on interleukin-5-induced degranulation from human eosinophils / Fujisawa Takao, Kato Yoshiko, Terada Akihiko [et al.] // 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.* - 2007. - Vol. 116(3). - P. 171-181.

#### Резюме

Григорьева Л.В., Матвийчук Е.П., Самура Б.А. Острая токсичность и диуретическая активность замещенных 7-алкил-8-морфолино-3-метилксантинов.

Проведено экспериментальное исследование острой токсичности и диуретической активности 14 впервые синтезированных соединений в ряду 7-алкил-8-морфолино-3-метилксантинов. В опытах на крысах установлено, что исследуемые соединения увеличивали диурез за 4 часа наблюдения на 23,8-114,4% ( $p < 0,05$ ). Наибольшую диуретическую активность проявило соединение № 8 - 3-метил-7-( $\gamma$ -хлорбензотенил-2)-8-морфолиноксантина, которое по диуретическому эффекту превосходило в 1,8 раза эталонный препарат сравнения гипотиазид.

**Ключевые слова:** замещенные 7-алкил-8-морфолино-3-метилксантинов, острая токсичность, диуретическая активность.

#### Резюме

Григор'єва Л.В., Матвійчук О.П., Самура Б.А. Гостра токсичність та діуретична активність заміщених 7-алкіл-8-морфоліно-3-метилксантинів.

Проведено експериментальне дослідження гострої токсичності та діуретичної активності 14 вперше синтезованих сполук у ряду 7-алкіл-8-морфоліно-3-метилксантинів. В досліді на щурах встановлено, що досліджувані сполуки збільшували діурез за 4 години спостереження на 23,8-114,4% ( $p < 0,05$ ). Найбільшу діуретичну активність виявила сполука № 8 - 3-метил-7-( $\gamma$ -хлорбензотенил-2)-8-морфоліноксантину, яка за діуретичним ефектом перевищувала в 1,8 раза еталонний препарат порівняння гіпотіазид.

**Ключові слова:** заміщені 7-алкіл-8-морфоліно-3-метилксантинів, гостра токсичність, діуретична активність.

#### Summary

Grigorieva L.V., Matviychuk E.P., Samura B.A. Acute toxicity and diuretic activity of 7-alkyl-8-morpholino-3-methylxanthines substituted.

The experimental study of acute toxicity and influence on functional activity of kidney of 14 compounds among 7-alkyl-3-methyl-8-morpholinoxanthines substituted, which were primary synthesized. The introduction of studied substances resulted in an increase of diuresis by 23,8-118,9% ( $p < 0,05$ ) for 4 hours of observation in rats. The most marked diuretic action was manifested by compound №8 - 3-methyl-7-( $\gamma$ -chlorbenzoteni-2) 8- morpholinoxanthines which excelled reference agents hydrochlorothiazide by 1,8 times.

**Key word:** 7-alkyl-8-morpholino-3-methylxanthines substituted, acute toxicity, diuretic activity.

Рецензент: д.мед.н., проф. В.Д.Лук'ячук

УДК 615.28:615.451.16:582.948.2

## ВИВЧЕННЯ АНТИМІКРОБНОЇ АКТИВНОСТІ ЕКСТРАКТІВ З СИРОВИНИ РОСЛИН РОДИНИ ШОРСТКОЛИСТІ

Т.М. Гонтова, О.П. Хворост, Т. П. Осолодченко

Національний фармацевтичний університет,  
Інститут мікробіології та імунології ім. І. І. Мечнікова  
НАМН України (Харків)

### Вступ

Згідно даних літератури рослини, завдяки різноманітному хімічному складу мають широкий спектр біологічної дії на організм людини [6, 10]. Проводячи роботу по вивченню представників родини шорстколисті, ми звернули увагу на те, що деякі види мали виражений антимікробний ефект [1, 2, 4, 7, 9, 11, 12, 13]. В доступній нам літературі знайдено відомості, що синяк звичайний проявляв антибактеріальну активність по відношенню до *Mycobacterium tuberculosis* [7], екстракт з культури клітин *Arnebia euchroma* мав стійкий фунгістатичний ефект по відношенню до культур роду *Candida* sp. та *Trichosporon* sp. та подавляв ріст *Pseudomonas aeruginosa* [1]. За даними Шинкаренко Ю.В. [8] масляні екстракти листя деяких представників родини шорстколисті виявляли антибактеріальні властивості по відношенню до ряду умовно-патогенних мікроорганізмів.

**Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами:** робота була виконана відповідно до планів науково-дослідних робіт Національного фармацевтичного університету з проблеми "Фармакогностичне вивчення біологічно-активних речовин, створення лікарських засобів рослинного походження" (№ державної реєстрації 0103U000476).

**Метою** роботи був вибір перспективних видів родини шорстколисті для подальшої поглибленої роботи на підставі проведення вивчення антимікробної активності густих екстрактів.

### Матеріали та методи дослідження

Для проведення експерименту на території Харківської області було заготовлено надземну частину (НЧ) (трава) та підзем-