

УДК 615.011:547.857.4

ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНЕ ДОСЛІДЖЕННЯ ДІУРЕТИЧНОЇ АКТИВНОСТІ В РЯДУ 7,8-ДИЗАМІЩЕНИХ МЕТИЛКСАНТИНІВ

©І.Б. Самура, М.І. Романенко

Запорізький державний медичний університет

Резюме: проведено експериментальне дослідження впливу на функціональну активність нирок п'яти вперше синтезованих сполук ряду 8-заміщених 3-метил-7-β-гідрокси-γ-(2'-метилфенокси) пропілксантину.

Експериментально на щурах встановлено, що досліджувані сполуки збільшували діурез за 4 години спостереження на 60,9-115,7% (p<0,05). Найбільшу активність проявила сполука 4 – 3-метил-7-β-гідрокси-γ-(2'-метилфенілокси)пропін-8-етиламіноксантин, яка за діуретичним ефектом переважала еталонні препарати порівняння гіпотиазид і теофілін в 1,3 та 1,5 раза відповідно.

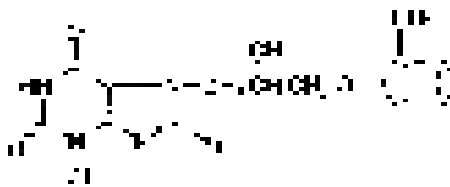
Механізм діуретичного ефекту сполуки 4 обумовлений не лише зниженням реабсорбції і збільшенням екскреції іонів натрію, але й підвищенням ниркового кровотоку та покращанням клубочкової фільтрації як результат участі простагландинової системи в реалізації його фармакодинамічних ефектів.

Ключові слова: 7,8-дизаміщені метилксантини, діуретична активність, дослідження.

ВСТУП. Пошук нових лікарських засобів, що покращують функціональну активність нирок, є однією з актуальних проблем сучасної експериментальної фармакології. Синтез модифікованих аналогів БАР природного походження є пріоритетним напрямком наукових досліджень для вирішення цього питання. Протизапальна і дезінтоксикаційна дія метилксантинів, нормалізація реологічних властивостей крові є важливими

ланками профілактики ускладнень при нирковій патології [2, 4, 6, 7].

Метою даної роботи було експериментальне дослідження впливу на функціональну активність нирок і вивчення деяких механізмів діуретичного ефекту п'яти сполук в ряду 8-заміщених 3-метил-7-β-гідрокси-γ-(2'-метилфенілокси)пропілксантину, синтез яких здійснений на кафедрі біохімії ЗДМУ (табл.1).

Таблиця 1. Гостра токсичність 8-заміщених 7-β-гідрокси-γ-(2'-метилфенілокси)пропілксантину

Спол. № за/п	R ₁	ЛД ₅₀ (M ± m) мг/кг
1	(3,4-диметоксибенз)іліденгідразино	810,0 ± 28,6
2	Аміно	985,0 ± 33,5
3	Метиламіно	820,0 ± 28,8
4	Етиламіно	740,0 ± 24,7
5	Піролідіно	610,0 ± 34,6

МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ. Вивчення діуретичної активності досліджуваних сполук проводили на білих щурах лінії Вістар вагою 130-170 г за методом Є.Б. Берхіна [1,3]. Для вивчення деяких сторін діуретичного ефекту відібраної сполуки № 4 були проведені дослідження його впливу

на діурез, екскрецію електролітів, рівень простагландинів у щурів з водним і сольовим навантаженням. Вміст електролітів вимірювали за допомогою методу полум'яної фотометрії [1], простагландинів – радіоімунологічним методом з використанням ізотопів Н³ [5]. Досліджувані

речовини в дозі 0,05 ЛД₅₀ та препарати порівняння гіпотіазид і теофілін вводили внутрішньошлунково за допомогою спеціального металевого зонда.

РЕЗУЛЬТАТИ Й ОБГОВОРЕННЯ. Аналіз отриманих результатів показує, що всі досліджувані

сполуки стимулюють видільну функцію нирок у щурів, підвищують сечовиділення за 4 години спостереження у межах від 60,9 % (p<0,05) до 115,7 % (p<0,01) (табл. 2).

Серед досліджених сполук найбільшу активність проявила сполука № 4 – 3-метил-7-β-гідрокси-

Таблиця 2. Вплив 8-заміщених 7-β-гідрокси-γ-(2'-метилфенілокси)пропілксантину на діурез у щурів (n=7)

Сполука № за/п.	Доза, мг/кг	Діурез			
		через 2 години		через 4 години	
		мл	% до контролю	мл	% до контролю
1	40,5	2,73±0,08	121,9	4,7±0,18*	160,9
2	49,3	2,86±0,06*	127,7	5,1±0,07*	174,5
3	41,0	2,54±0,10	113,4	5,4±0,12*	190,1
4	37,0	2,92±0,11*	130,4,1	6,3±0,11**	215,7
5	30,5	3,04±0,12*	135,7	5,29±0,07*	186,3
Теофілін	25	2,83±0,14*	126,3	4,23±0,15*	148,9
Гіпотіазид	50	2,97±0,10*	132,6,5	4,87±0,14*	171,5
Контроль	-	1,92±0,16	100	2,84±0,16	100

γ-(2'-метилфенілокси)пропіл-8-етиламіноксантин, яка через 4 години підвищувала діурез у тварин на 115,7 % (p<0,01). Заміна в сполуці № 4 етиламінного радикалу на метиламінний (сполука № 3) приводило до збільшення кількості сечі за 4 години на 90,1 % (p<0,05). Найменшу діуретичну активність серед досліджуваних сполук проявила сполука № 1, яка за 4 години підвищувала діурез на 60,9 % (p<0,05). Порівняно з еталонними засобами гіпотіазидом і теофіліном, сполука № 4 проявила в 1,3 і 1,5 раза відповідно більшу активність. Для вивчення деяких сторін сечогінної дії серед досліджуваних сполук була відібрана сполука № 4, яка підлягла подальшому поглибленому дослідженню механізмів діуретичного ефекту.

Досліджено вплив сполуки № 4 на діурез у щурів і екскрецію електролітів після водного і сольового навантажень (табл. 3). Порівняльний аналіз даних, отриманих з дослідів з водним навантаженням, показав, що сполука № 4 підвищувала діурез у щурів на 120,5 % (p<0,01) і за діуретичною дією перевищувала гіпотіазид на 53,7 % (p<0,05), а теофілін – на 75,7 % (p<0,05). Екскреція натрію під впливом сполуки № 4 підвищувалась на 29,2 % (p<0,05), а екскреція калію мала лише тенденцію до підвищення на 1,9 %. Гіпотіазид підвищував екскрецію натрію на 27,7 %, калію – на 14,9 %, а теофілін – на 19,3 % і 8,4 % відповідно. Таким чином, в експерименті з водним навантаженням сполука № 4 за діуретичною активністю перевищувала гіпотіазид в 1,3 раза, а теофілін – в 1,5 раза. Перевагою сполуки № 4 є її здатність на 13 % менше виводити калій порівняно з гіпотіазидом і на 6,5 % менше порівняно з теофіліном.

Вивчення впливу сполуки № 4 на діурез і екскрецію електролітів після сольового навантаження (табл. 3) показало, що під дією сполуки № 4 діурез підвищувався на 175,6 %, під впливом гіпотіазиду – на 87 %, а під дією теофіліну – на 65,2 %. Екскреція натрію підвищувалась під впливом сполуки № 4 на 20 %, гіпотіазиду – на 32,1 % і теофіліну на 17,6 %. Рівень виведення калію мав тенденцію до підвищення під впливом сполуки № 4 – на 2,6 %; гіпотіазид підвищував його виведення на 18,7 %, а теофілін – на 7,2 %.

Беручи до уваги, що простагландин ПГЕ₂ підвищує нирковий кровобіг [4], нами були проведені дослідження впливу сполуки № 4 на рівень ПГЕ₂ в плазмі крові щурів (табл. 4). Встановлено, що після введення сполуки № 4 кількість ПГЕ₂ підвищувалось на 22,4 % у інтактних тварин; після водного та сольового навантажень рівень простагландинів підвищувався на 30,2 % і 39,3 % відповідно. Під впливом гіпотіазиду рівень ПГЕ₂

Таблиця 3. Вплив сполуки № 4, гіпотіазиду і теофіліну на екскрецію сечі і електролітів у білих щурів після водного і сольового навантажень (n=7)

Умови експерименту	Доза, мг/кг	Діурез за 4 години		Екскреція Na ⁺		Екскреція K ⁺	
		(M ± m), мл	% до контролю	(M ± m), мк моль/мл	% до контролю	(M ± m), мк моль/мл	% до контролю
Водне навантаження							
Контроль	-	2,92±0,14	100	94,5±2,8	100	26,2±0,12	100
Сполука № 4	37,0	6,44±0,12**	220,5	122,1±1,4*	129,2	26,7±0,96*	101,9
Гіпотіазид	50	4,87±0,14*	166,8	120,7±3,4*	127,7	30,1±0,15*	114,9
Теофілін	25	4,23±0,15*	144,9	112,7±2,4*	119,3	28,4±0,21	108,4
Сольове навантаження							
Контроль	-	2,3±0,13	100	112,6±3,8	100	23,5±0,10	100
Сполука № 4	37,0	6,34±0,11**	275,6	135,1±1,53*	120,0	24,1±0,78	102,6
Гіпотіазид	50	4,3±0,15*	187,0	148,7±3,11*	132,1	27,9±0,08*	118,7
Теофілін	25	3,8±0,12*	165,2	132,4±1,14*	117,6	25,2±0,11	107,2

в плазмі щурів підвищувався на 17,2 %, 22,2 % і 24,6 % відповідно в групах інтактних тварин, а також після водного та сольового навантажень. Після введення теофіліну кількість ПГЕ₂ також підвищувалась у інтактних щурів – на 15,5 %, а після водного та сольового навантажень – відповідно на 19 % і 21,3 %.

Таким чином, проведені дослідження показали, що сполука № 4 підвищує вміст ПГЕ₂ у тварин і за даним ефектом перевищує гіпотіазид і теофілін. Це свідчить про участь в реалізації діуретичного фармакодинамічного ефекту сполуки № 4 простагландинової системи і, як наслідок, покращання ниркової мікроциркуляції і підвищення клубочкової фільтрації.

ВИСНОВКИ. В експериментах на щурах показано, що деякі 8-заміщені 3-метил-7-β-гідрокси-γ-(2'-метилфенілокси) пропілксантину проявляють діуретичний ефект, найбільший – сполука 4 – 3-метил-7-β-гідрокси-γ-(2'-метилфенілокси)пропіл-8-етиламіноксантин, яка перевищувала еталонні препарати порівняння гіпотіазид і теофілін в 1,3 і 1,5 раза відповідно.

Механізм діуретичного ефекту сполуки № 4 пов'язаний не лише із зниженням реабсорбції і підвищенням екскреції іонів натрію, але й з підвищенням ниркового кровотоку та покращанням клубочкової фільтрації як результат участі простагландинової системи в реалізації його фармакодинамічних ефектів.

Таблиця 4. Вплив сполуки № 1, гіпотіазиду і теофіліну на рівень простагландину ПГЕ₂ в плазмі крові у щурів (n=10)

Умови експерименту	Вміст ПГЕ ₂ , нмоль/л					
	Інтактні	% до контролю	Водне навантаження	% до контролю	Сольове навантаження	% до контролю
Контроль	5,8±0,11	100	6,3±0,08	100	6,1±0,1	100
Сполука № 4	7,1±0,12*	122,4	8,2±0,13*	130,2	8,5±0,09*	139,3
Гіпотіазид	6,8±0,13*	117,2	7,7±0,12*	122,2	7,6±0,12*	124,6
Теофілін	6,7±0,08*	115,5	7,5±0,15*	119,0	7,4±0,09*	121,3

Література

1. Берхин Е.Б. Методы изучения действия новых химических соединений на функцию почек // Хим. фарм. журн. – 1977. – Т.11, № 5. – С. 3-11.
2. Глезер М.Г., Глезер Г.А. Справочник по фармакотерапии сердечно-сосудистых заболеваний. – М.: Авиценна; Издат. об-ние «ЮНИТИ», 1996. – 584 с.
3. Доклінічні дослідження лікарських засобів / За ред. О.В. Стефанова. – К.: Видавничий дім «Авіцена», 2001. – 528 с.
4. Штрыголь С.Ю. Новые грани фармакологии инстенона: мочегонное действие в условиях экспериментальной церебральной ишемии //

Запорож. мед. журн. – 2005. – № 2 (29). – С.124-126.
5. Jaffe B.V., Bernham H.R., Parker C.W. Radioimmunoassay measurement of prostaglandin A, E and F in human plasma //J. Clin. Invest.- 1973.- Vol. 52.- P. 398-405.
6. Pentoxifylline improves circulatory and metabolic recovery after cardiopulmonary resuscitation /Bahlmann

L., Pagel H., Klaus S. et al. //Resuscitation. – 2000. – V.47, № 1.-P.191-194.

7. Synergistic effect of theophylline and procaterol on interleukin-5-induced degranulation from human eosinophils / Fujisava Takao, Kato Yoshiko, Terada Akihiko et al//J.Asthma.-2002.-Vol.39.-№1.-P.21-27.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ ДИУРЕТИЧЕСКОЙ АКТИВНОСТИ В РЯДЕ 7,8-ДИЗАМЕЩЕННЫХ МЕТИЛКСАНТИНОВ

И.Б. Самура, Н.И. Романенко

Запорожский государственный медицинский университет

Резюме: проведено экспериментальное исследование воздействия на функциональную активность почек пяти впервые синтезированных соединений в ряду 8-замещенных 3-метил-7-β-гидрокси-γ-(2'-метилфенилокси) пропилксантина.

В экспериментах на крысах установлено, что изучаемые соединения увеличивали диурез за 4 часа наблюдения на 60,9-115,7 % (p<0,05). Наибольшую активность проявило соединение № 4 -3-метил-7-β-гидрокси-γ-(2'-метилфенилокси)пропил-8-этиламиноксантин, которое по диуретическому эффекту превосходило эталонные препараты сравнения гипотиазид и теофиллин в 1,3 и 1,5 раза соответственно. Механизм диуретического эффекта соединения 4 обусловлен не только снижением реабсорбции и увеличением экскреции ионов натрия, но также увеличением почечного кровотока и улучшением клубочковой фильтрации как результат участия простагландиновой системы в реализации его фармакодинамических эффектов.

Ключевые слова: 7,8-дизамещенные метилксантины, диуретическая активность, исследования.

EXPERIMENTAL STUDY OF DIURETIC ACTIVITY AMONG 7,8-DISUBSTITUTED METHYLXANTHINES

I.B. Samura, M.I. Romanenko

Zaporizhzhian State Medical University

Summary: the experimental study of influence on kidney functional activity of 5 compounds among 8-substitutes of 3-methyl-7-β-hydroxy-γ-(2'-methylphenyloxy) propylxanthines synthesized for the first time, has been carried out.

The introduction of studied substances resulted in an increase of diuresis by 60,9-115,7 % (p<0,05) for 4 hours of observation in albino rats. The most marked diuretic action was manifested by compound 4-3-methyl-7-β-hydroxy-γ-(2'-methylphenyloxy)propyl-8-ethylaminoxanthine which excelled reference agents hydrochlorothiazide and theophylline by 1,3 and 1,5 times respectively.

The mechanism of diuretic effect of compound 4 is connected not only with a decrease of reabsorption and increase of excretion of sodium ions but also with renal blood flow enhancing and improvement of glomerular filtration as a result of participation of prostaglandin system in realization of its pharmacodynamic effects.

Key words: 7,8-disubstituted methylxanthines, diuretic activity, research.