

УДК 615.011:547.857.4

*К.А. Дученко\**, *В.І. Корнієнко\**, *Б.А. Самура\*\**, *О.В. Ладогубець\**,  
*М.І. Романенко\*\*\**, *Д.Г. Іванченко\*\*\**

*\*Харківська державна зооветеринарна академія*

*\*\*Національний фармацевтичний університет, м. Харків*

*\*\*\*Запорізький державний медичний університет*

## ДОСЛІДЖЕННЯ ГОСТРОЇ ТОКСИЧНОСТІ ТА ДІУРЕТИЧНОЇ АКТИВНОСТІ 7-(2-ГІДРОКСИ-3-Н-МЕТОКСИФЕНОКСИ)ПРОПІЛ- 8-ЗАМІЩЕНИХ ТЕОФІЛІНУ

Проведено експериментальне дослідження гострої токсичності і впливу на видільну функцію нирок лабораторних тварин вперше синтезованих 7-(2-гідрокси-3-п-метоксифенокси)пропіл-8-заміщених теофіліну. Встановлено, що найбільшу діуретичну активність виявив 7-(2-гідрокси-3-п-метоксифенокси)пропіл-8-діетиламінотеофілін (сполука 5), який у дозі 18,3 мг/кг збільшував виділення сечі у щурів на 157,6 % і за діуретичним ефектом перевищував активність гідрохлортіазиду на 73,2 %. 7-(2-гідрокси-3-п-метоксифенокси)пропіл-8-заміщених теофіліну є перспективною групою органічних речовин для подальшого проведення синтезу і дослідження діуретичної активності з метою створення на їх основі високоєфективних засобів для поліпшення видільної функції нирок.

**Ключові слова:** 7-(2-гідрокси-3-п-метоксифенокси)пропіл-8-заміщені теофіліну, гостра токсичність, діуретична активність.

Важливою проблемою клінічної нефрології є лікарська корекція порушень регуляції стабільності осмотичної концентрації фізіологічно активних речовин у плазмі крові. Регуляція рефлекторними механізмами швидкості цих процесів забезпечує виконання нирками їх ренальної функції. Підвищення рівня натрію в крові та міжклітинному просторі призводить до підвищення осмотичного тиску, затримання води в міжтканинному просторі і утворення набряків [1–3]. Симптоми хвороби людини відображають порушення тих або інших функцій нирок внаслідок патологічних процесів у нирках, які проявляються при артеріальній гіпертензії, хронічній серцевій недостатності, нефротичному синдромі, хронічній нирковій недостатності, ожирінні, нецукровому діабеті [4–6]. При лікуванні артеріальної гіпертензії використовують комбіновану фармакотерапію: β-адреноблокатори, блокатори ангіотензину II (валсартан, ірбесартан) та тіазидних діуретиків (гідрохлортіазид), які сприяють зниженню реабсорбції іонів натрію в проксимальних каналах нирок, виведенню іонів натрію, магнію, кальцію та сечової кислоти [4, 7, 8].

При лікуванні порушень водно-електролітного балансу проводиться фармакологічна корекція екскреторної функції нирок за допомогою діуретичних препаратів. Поряд з вираженим діуретичним ефектом сечогінні засоби проявляють небажану побічну дію: гіпокаліємію, гіпохлоремічний алкалоз, метаболічний ацидоз, гіперліпідемію, гіперглікемію, азотемію, порушення білкового обміну та ін. [4], які обмежують їх застосування в клінічній практиці. Пошук біологічно активних речовин, які покращують видільну функцію нирок, проводиться серед різних груп органічних сполук. Нашу увагу привернули похідні ксантину, які відіграють важливу роль в корекції діяльності організму людини [8–10].

У зв'язку з цим важливим завданням є створення нових ефективних препаратів для покращення діяльності нирок і збільшення сечовиділення при патологічних станах. Пошук нових діуретичних засобів для фармакологічної корекції діяльності нирок є важливою проблемою сучасної фармакології.

Метою даної роботи було дослідження залежності гострої токсичності і діуретичної активності від хімічної структури в ряду

© К.А. Дученко, В.І. Корнієнко, Б.А. Самура та ін., 2015

вперше синтезованих 7-(2-гідрокси-3-*n*-метоксифенокси)пропіл-8-заміщених теофіліну на лабораторних тваринах.

**Матеріал і методи.** Об'єктом дослідження були 11 сполук у ряду 7-(2-гідрокси-3-*n*-метоксифенокси)пропіл-8-заміщених теофіліну, синтез яких здійснено на кафедрі біологічної хімії Запорізького державного медичного університету\*.

Структура синтезованих сполук підтверджена за допомогою сучасних фізико-хімічних методів елементного аналізу, УФ-, ІК-, ПМР- та мас-спектрометрії, зустрічним синтезом, а чистота синтезованих речовин контролювалася методом тонкошарової хроматографії. Дані речовини є білими кристалічними порошками, без запаху, з гірким смаком. Дані сполуки не розчинні у воді, легко розчинні в диметилфомаміді, диметилсульфоксиді, практично не розчинні в ефірі, етанолі, хлороформі.

Дослідження гострої токсичності 7-(2-гідрокси-3-*n*-метоксифенокси)пропіл-8-заміщених теофіліну проведено на інтактних білих нелінійних мишах масою 20–24 г. ЛД<sub>50</sub> вираховували за методом Кьорбера [11]. Діуретичну активність даних сполук вивчали на білих щурах лінії Вістар масою 180–195 г за методом Є.Б. Берхіна [12, 13]. Досліджувані

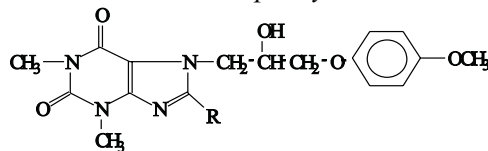
ципами «Європейської конвенції про захист хребетних тварин, які використовуються для експериментальних та інших наукових цілей» (Страсбург, 1986) [13].

Одержані результати обраховані методами варіаційної статистики з використанням *t*-критерію Стьюдента [14].

**Результати та їх обговорення.** Аналіз отриманих результатів (табл. 1) показав, що ЛД<sub>50</sub> знаходиться в інтервалі від 225 до 535 мг/кг. Найбільш токсичною була сполука 8-7-(2-гідрокси-3-*n*-метоксифенокси)пропіл-8-*n*-гексиламінотеофілін (ЛД<sub>50</sub>=225 мг/кг). Заміна у 8-му положенні *n*-гексиламінового радикалу (сполука 8) на *n*-бутиламінний (сполука 3), (4-фенілпіперазин-1-іл) (сполука 1), *n*-метилбензиламінний (сполука 9), *n*-пропіламінний (сполука 4), діетиламінний (сполука 5), (3-імідазоліл-1-)пропіламінний (сполука 2), диметиламінний (сполука 7) та *m*-толїламінний (сполука 11), етиламінний (сполука 6), аміновий (сполука 10) в молекулі 7-(2-гідрокси-3-*n*-метоксифенокси)пропіл-8-заміщених теофіліну приводить до зменшення гострої токсичності вперше синтезованих органічних сполук.

У відповідності до класифікації К.К. Сидорова [15] серед досліджених сполук у ряду

Таблиця 1. Гостра токсичність 7-(2-гідрокси-3-*n*-метоксифенокси)пропіл-8-заміщених теофіліну



Сполука	Шифр	R	ЛД <sub>50</sub> , мг/кг
1	γ-3510	(4-фенілпіперазин-1-іл)	285,0±15,8
2	γ-3133	(3-імідазоліл-1-)пропіламіно	430,0±32,4
3	γ-3132	<i>n</i> -бутиламіно	265,0±16,2
4	γ-3123	<i>n</i> -пропіламіно	335,0±16,9
5	γ-3122	діетиламіно	365,0±16,7
6	γ-3121	етиламіно	455,0±10,2
7	γ-3120	диметиламіно	438,0±7,12
8	γ-3205	<i>n</i> -гексиламіно	225,0±17,5
9	γ-3206	<i>n</i> -метилбензиламіно	296,0±6,2
10	γ-3118	<i>n</i> -метилбензиламіно	535,0±15,8
11	γ-3448	<i>m</i> -толїламіно	442,0±15,1

речовини в дозі 0,05 ЛД<sub>50</sub> та препарат порівняння гідрохлортіазид вводили внутрішньошлунково за допомогою металевго зонда. Утримання тварин і експерименти проводились у відповідності з Положеннями і прин-

7-(2-гідрокси-3-*n*-метоксифенокси)пропіл-8-заміщених теофіліну всі 11 сполук відносять до помірно токсичних.

Результати вивчення впливу 7-(2-гідрокси-3-*n*-метоксифенокси)пропіл-8-заміще-

\*Керівник – докт. фарм. наук, проф. М.І. Романенко.

них теофіліну на діяльність нирок у щурів (табл. 2) свідчать, що сполуки 1, 3–6, 8–11 стимулюють видільну функцію нирок у щурів,

нотеофіліну виявила виражений антидіуретичний ефект і за 4 год зменшувала видільну функцію нирок на 38,8 % ( $p < 0,05$ ).

Таблиця 2. Діуретична активність 7-(2-гідрокси-3-*n*-метоксифенокси)пропіл-8-заміщених теофіліну

Сполука	Шифр	Доза, мг/кг	Діурез			
			через 2 год		через 4 год	
			( $M \pm m$ ) мл	% до контролю	( $M \pm m$ ) мл	% до контролю
1	$\gamma$ -3510	14,3	2,44 $\pm$ 0,13*	178,1	4,04 $\pm$ 0,22*	146,4
2	$\gamma$ -3133	21,5	1,11 $\pm$ 0,07	81,0	1,69 $\pm$ 0,13*	61,2
3	$\gamma$ -3132	13,8	2,14 $\pm$ 0,14*	156,2	3,93 $\pm$ 0,22*	142,4
4	$\gamma$ -3123	16,8	2,54 $\pm$ 0,16*	185,4	5,71 $\pm$ 0,09#	206,9
5	$\gamma$ -3122	18,3	3,17 $\pm$ 0,19#	231,4	7,11 $\pm$ 0,28#	257,6
6	$\gamma$ -3121	22,8	2,47 $\pm$ 0,09*	180,3	5,66 $\pm$ 0,32**	205,1
7	$\gamma$ -3120	21,9	1,40 $\pm$ 0,12	102,2	2,54 $\pm$ 0,15	107,6
8	$\gamma$ -3205	11,3	2,09 $\pm$ 0,16*	152,6	4,01 $\pm$ 0,19	145,3
9	$\gamma$ -3206	14,8	2,82 $\pm$ 0,15#	205,8	6,13 $\pm$ 0,24#	222,1
10	$\gamma$ -3118	26,8	2,39 $\pm$ 0,14*	174,4	4,97 $\pm$ 0,16*	180,1
11	$\gamma$ -3448	22,1	2,71 $\pm$ 0,24*	197,8	4,26 $\pm$ 0,18*	154,3
Гідрохлортіазид		25,0	2,57 $\pm$ 0,11	186,6	5,09 $\pm$ 0,10*	184,4
Контроль		–	1,37 $\pm$ 0,05	100	2,76 $\pm$ 0,18	100

Примітка. \* $p < 0,05$  і # $p < 0,01$  достовірність відміни з контролем.

підвищують діурез за 4 години спостереження в межах від 42,8 до 157,6 %.

Серед досліджених сполук найбільшу діуретичну активність виявила 7-(2-гідрокси-3-*n*-метоксифенокси)пропіл-8-діетиламінотеофілін (сполука 5), яка сприяла збільшенню екскреції сечі у щурів на 157,6 % ( $p < 0,01$ ). Заміна у 8-му положенні молекули 7-(2-гідрокси-3-*n*-метоксифенокси)пропіл-8-заміщених теофіліну діетиламінового радикала на *n*-метилбензиламіновий (сполука 9) *n*-пропіламіновий (сполука 4) та етиламіновий (сполука 5) призводить до зменшення діуретичної активності з 157,6 до 105,1 %. 7-(2-гідрокси-3-*n*-метоксифенокси)пропіл-8-диметиламінотеофіліну (сполука 7) не впливала на видільну функцію нирок у лабораторних тварин.

Сполука 2-7-(2-гідрокси-3-*n*-метоксифенокси)пропіл-8-(3-імідазоліл-1-)-пропіламі-

Таким чином, проведені дослідження показали, що сполука 5 – 7-(2-гідрокси-3-*n*-метоксифенокси)пропіл-8-діетиламінотеофілін перевершує діуретичну дію гідрохлортіазиду на 73,2 % і може бути рекомендована для подальшого доклінічного дослідження.

### Висновки

1. Найбільшу діуретичну активність проявила сполука 5 – 7-(2-гідрокси-3-*n*-метоксифенокси)пропіл-8-діетиламінотеофілін, яка збільшувала фільтраційну діяльність нирок у щурів на 157,6 % і перевищувала діуретичний ефект гідрохлортіазиду в 1,87 раза.

2. Похідні 7-(2-гідрокси-3-*n*-метоксифенокси)пропіл-8-заміщених теофіліну є перспективною групою в хімічному та фармакологічному відношенні для пошуку і створення на їх основі активних фармакологічних речовин.

### Література

1. Глезер Г.А. Диуретики : руководство для врачей / Г.А. Глезер. – Москва: Интербук-бизнес, 1993. – 352 с.
2. Глезер М.Г. Справочник по фармакотерапии сердечно-сосудистых заболеваний / М.Г. Глезер, Г.А. Глезер. – Москва: Авиценна; Юнити, 1996. – 584 с.
3. The effect of aminophylline on renal colic: a randomized double blind controlled trial / Н. Djaladat, Р. Tajik, S.A. Fard, S. Alehashemi // South. Med. J. –2007; November. – Vol. 100. – Issue 11. – P. 1081–1084.
4. Джеймс А. Шейман. Патофизиология почки / Джеймс А. Шейман: пер. с англ. – 2-е изд., испр. – Москва – Санкт-Петербург: Бином; Невский Диалект, 1999. – 206 с.

5. Kim E.D. Editorial Comment on Djaladat's «The Effect on Aminophylline of Renal Colic» / E.D. Kim // South. Med. J. – 2007. – Vol. 100. – P. 2071–2074.
6. Ng G.Y. Aminophylline as an adjunct diuretic for neonates case series / G.Y. Ng, E.H. Baker // Int. J. Cardiol. – 2006. – Vol. 110, № 1. – P. 122–124.
7. Muniz P. Effects of loop diuretics on angiotensin II-stimulated vascular smooth muscle cell growth / P. Muniz, N. Fortuno, G. Zalba // Nephrol. Dial. Transplant. – 2001. – Vol. 5, № 1. – P. 14–17.
8. Possible involvement of organic anion and cation transporters in renal excretion of xanthine derivatives, 3-methylxanthine and enprofylline / M. Nadai, M. Kato, Yoshizumi et al. // J. Life Sci. – 2007. – Vol. 22, № 15. – P. 1175–1182.
9. Синтез та антиоксидантна дія лііденгідразинопохідних 3-метил-7-*n*-фторбензилксантину / М.І. Романенко, Д.Г. Іванченко, І.Ф. Беленічев та ін. // Запорозький медичинський журнал. – 2007. – № 4 (43). – С. 154–157.
10. Синтез та вивчення антиоксидантної дії 8-тіозаміщених 1-*n*-хлорбензилтеоброміну / Д.Г. Іванченко, М.І. Романенко, Л.В. Євсєєва та ін. // Запорозький медичинський журнал. – 2007. – № 6 (45). – С. 125–128.
11. Сернов Л.Н. Элементы экспериментальной фармакологии / Л.Н. Сернов, В.В. Гацура. – Москва, 2000. – 352 с.
12. Берлин Е.Б. Методы изучения действия новых химических соединений на функцию почек / Е.Б. Берлин // Химико-фармацевтический журнал. – 1977. – Т. 11, № 5. – С. 311.
13. Доклінічні дослідження лікарських засобів / за ред. О.В. Стефанова. – К.: Авіценна, 2001. – 528 с.
14. Лапач С.Н. Статистические методы в медико-биологических исследованиях с использованием EXCEL / С.Н. Лапач, А.В. Чубенко, П.Н. Бабич. – К.: Морион, 2000. – 320 с.
15. Сидоров К.К. О классификации токсичности ядов при парентеральных способах введения / К.К. Сидоров // Токсикология новых промышленных химических веществ. – М., 1973. – Вып. 13. – С. 47–60.

**Е.А. Дученко, В.И. Корниенко, Б.А. Самура, Е.В. Ладогубец, М.И. Романенко, Д.Г. Иванченко**  
**ИССЛЕДОВАНИЕ ОСТРОЙ ТОКСИЧНОСТИ И ДИУРЕТИЧЕСКОЙ АКТИВНОСТИ 7-(2-ГИДРОКСИ-3-*n*-МЕТОКСИФЕНОКСИ) ПРОПИЛ-8-ЗАМЕЩЕННЫХ ТЕОФИЛЛИНА**

Проведено експериментальне дослідження гострої токсичності та впливу на видільничу функцію почек лабораторних тварин вперше синтезованих 7-(2-гідрокси-3-*n*-метоксифенокси) пропил-8-заміщених теофілліна. Найбільшу діуретическу активність проявив 7-(2-гідрокси-3-*n*-метоксифенокси) пропил-8-діетиламінотеофіллін (сполучення 5), який в дозі 18,3 мг/кг збільшив виділення мочи у крыс на 157,6 % і по діуретическому ефекту перевищив активність гідрохлортиазиду на 73,2%. 7-(2-гідрокси-3-*n*-метоксифенокси) пропил-8-заміщені теофілліна являються перспективною групою органічних речовин для подальшого проведення синтезу та дослідження діуретическої активності з метою створення на їх основі висококоєфіктивних засобів для удосконалення видільничої функції почек.

**Ключевые слова:** 7-(2-гідрокси-3-*n*-метоксифенокси)пропил-8-заміщені теофілліна, гостра токсичність, діуретическа активність.

**Е.А. Duchenko, V.I. Kornienko, B.A. Samura, E.V. Ladogubets, M.I. Romanenko, D.G. Ivanchenko**  
**INVESTIGATION OF THE ACUTE TOXICITY AND DIURETIC ACTIVITY OF 7-(2-HYDROXY-3-*n*-METHOXYPHENOXY)PROPYL-8-SUBSTITUTED THEOPHYLLINE**

An experimental study of an acute toxicity and renal function effect on laboratory animals of newly synthesized 7-(2-hydroxy-3-*n*-methoxyphenoxy)propyl-8-substituted theophylline were conducted. The highest diuretic activity was shown by 7-(2-hydroxy-3-*n*-methoxyphenoxy)propyl-8-diethylaminotheophylline (compound 5), which in the dose of 18.3 mg/kg raised urine rat diuresis at 157.6% and its diuretic effect was higher than that of hydrochlorothiazide up to 73.2%. 7-(2-hydroxy-3-*n*-methoxyphenoxy)propyl-8-substituted theophyllines prospective group of organic substances for further synthesis and diuretic activity research directed on the creation of highly-effective drugs with better renal function on their core.

**Key words:** 7-(2-hydroxy-3-*n*-methoxyphenoxy)propyl-8-substituted theophylline, acute toxicity, diuretic activity.

Поступила 06.11.15