

**Проблеми та перспективи створення діуретичних засобів серед похідних
ксантиніл-7-ацетатних кислот**

Александрова К.В., Юрченко Д.М., Макоїд О.Б., Біленький С.А.

Кафедра біохімії та лабораторної діагностики

Запорізький державний медичний університет,

м. Запоріжжя, Україна

darja.yurchenko@yandex.ru

За даними ВООЗ патології серцево-судинної системи займають перше місце в світі за поширеністю. Діуретики, як найбільш доступні та ефективні засоби, повинні стати обов'язковим компонентом лікування артеріальної гіпертензії за версією рандомізованого дослідження ALLHAT (Antihypertensive and Lipid Lowering to prevent Heart Attack Trial) [2]. Важливим є той факт, що категорія пацієнтів з даною патологією – це особи похилого та старечого віку, анамнез яких обтяжений хронічними захворюваннями різних органів та систем [1].

На сьогоднішній день спектр препаратів з діуретичною дією є достатньо великим, але при їх застосуванні існують певні обмеження та протипоказання (тяжка ниркова недостатність, ураження печінки, цукровий діабет та подагра тяжкого ступеню), а також часто розвиваються небажані побічні ефекти: гіпокаліємія, гіпохлоремічний алкалоз, слабкість, диспепсичні явлення, затримка кальцію в організмі, підвищення рівню глюкози в крові, затримка сечової кислоти [6]. Проте такі порушення виникають у досить незначного відсотка людей, а користь перевищує можливий ризик.

Згідно з літературними даними, ксантинові діуретики відносяться до групи салуретиків та осмотичних діуретиків (ксантини здатні інгібувати фосфодіестеразу, що призводить до зменшення цАМФ) [5].

Ксантинова молекула є вигідним синтоном для подальшої хімічної модифікації шляхом введення різноманітних фармакофорних угруповань, оскільки вона міститься як у відомих природних (кофеїн, теобромін, теофілін), так і синтетичних лікарських засобах (трентал, дипрофілін, теокор, теофібрат та ін.). Зазначене вище мотивує доцільність вивчення діуретичної активності серед похідних ксантиніл-7-ацетатних кислот.

Продовжуючи вивчення біологічної активності [4], в якості об'єктів для дослідження діуретичної дії, згідно даних попередньо проведеного віртуального скринінгу *in silico* за допомогою програми PASS online, були обрані синтезовані на кафедрі біохімії та лабораторної діагностики похідні ксантиніл-7-ацетатних кислот (аміди, нітрили), які з вірогідністю близько 60 % можуть проявляти зазначений ефект.

Вивчення діуретичної дії отриманих сполук проводили за методом Берхіна Є. Б [3]. на безпородних щурах масою 160-210 г. Щурів отримували із розплідника «Інституту фармакології і токсикології» АМН України. Для дослідження сечогінної дії використовували серії тварин по 7 щурів в кожній групі. При дослідженні водного діурезу їх тримали на постійному раціоні харчування при вільному доступі до води. До водного навантаження тварин тримали протягом 2 год без їжі та води. Далі щурам вводили інтрагастрально за допомогою зонда сполуки, що досліджуються у вигляді водної суспензії одночасно із водним навантаженням у кількості 3 мл на 100 г ваги тіла тварини в дозі 30-50 мг/кг. В якості еталону порівняння використовували гідрохлортіазид та фуросемід в дозах 25 мг/кг та 20 мг/кг відповідно. Сечу збирали через кожні 2 години протягом 4 годин. За показник інтенсивності сечовиділення приймали кількість сечі, виділеної твариною за 4 години в перерахунку на 1000 г їх маси. Кількість сечі, виділена контрольною групою, що одержувала тільки водне навантаження, приймали за 100 %. Діуретичну активність розраховували за загальновідомою формулою.

Проведений експеримент дав змогу окреслити перспективний клас сполук з діуретичною дією, а саме амідні ксантиніл-7-ацетатних кислот, встановити кореляційну залежність комп'ютерного прогнозування біологічної активності від експериментального *in vivo* вивчення діуретичної дії, а також встановити залежність хімічної структури від проявляємої дії.

Література:

1. Chalmers J. All hats off to ALLHAT: a massive study with clear messages // J. Hypertension. – 2003. – Vol. 21. – P. 225-228.
2. Major outcomes in high-risk hypertensive patients randomized to angiotensin-converting enzyme inhibitor or calcium channel blocker vs diuretic (The antihypertensive and lipid lowering treatment to prevent heart attack trial – ALLHAT) // J. A. M. A. – 2002. – Vol. 288. – P. 2981-2997.
3. 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.
4. Вивчення діуретичної активності естерів ксантиніл-7-ацетатних і ксантиніл-8-тіоацетатних кислот / Д. М. Юрченко, К. В. Александрова, І. М. Білай, Є. С. Пругло [та ін.] // Акт. питання фармац. і мед. науки та практики. – 2012. – № 3 (10). – С. 29-31.
5. Глезер Г. А. Диуретики. Рук. для врачей. – М. : Интербук-бизнес, 2003. – 386 с.
6. Машковский М. Д. Лекарственные средства. – Изд. 15-е, перераб., испр. и доп. – М. : ООО «Издательство Новая Волна», 2005. – 1200 с.