

УДК 547.857.4:616.61:599.323.4

**Остапенко А.О., Білай І.М.**

## **ВПЛИВ N-[7-β-ГІДРОКСИ-γ-(N-ХЛОРОФЕНОКСИ)ПРОПІЛ-3-МЕТИЛКСАНТИНІЛ]-АМІНОАЛКАНОВИХ КИСЛОТ НА ФУНКЦІ НИРОК У ЩУРІВ**

ДЗ «Запорізька медична академія післядипломної освіти МОЗ України», м. Запоріжжя, Україна

*Нами було проведено дослідження з вивчення діуретичної активності вперше синтезованих похідних 3-метилксантину за умов експериментальної гіперліпідемії у щурів. Цей скринінг дозволив визначити певні закономірності між структурою досліджуваних сполук та спрямованістю й вираженістю змін впливу на функції нирок піддослідних тварин. Окрім цього з'ясовано остаточно перспективність подальших фармакологічних досліджень в цьому синтетичному рядові похідних ксантину.*

Ключові слова: експериментальна гіперліпідемія, похідні 3-метилксантину, діуретична активність, нирка, діуретики.

Публікація виконана згідно з планами проблемної комісії «Фармакологія» МОЗ України та науково – дослідної роботи Запорізького державного медичного університету «Одержання, фізико – хімічні властивості, біологічна дія та вивчення впливу ксантинових ксенобіотиків на метаболічні процеси» (2005 –2009 р.р.) (номер державної реєстрації 0105U002815, шифр теми ІН 15.00.02.01).

### **Вступ**

За даними ВООЗ атеросклероз обумовлює приблизно половину летальних випадків в цілому по популяції і є причиною близько третини летальних випадків у осіб в віці від 35 до 65 років [1]. Важливим є той факт, що при ішемічній хворобі серця, патогенетичним фактором якої є атеросклероз та порушення ліпідного обміну, розвивається серцева недостатність, набряки на нижніх кінцівках [7]. Крім того, при нефротичному синдромі, хронічній нирковій недостатності збільшується рівень ліпопротеїдів низької та дуже низької щільності, рівень холестерину і тригліцеридів [3]. При чому усім хворим з нефротичним синдромом крім сечогінних засобів призначаються статини [6].

Не дивлячись на свою ефективність, діуретики можуть призвести до досить серйозних проблем. Це пов'язано з тим, що при виведенні з організму нирками зайвої рідини, разом з нею зазвичай виводяться і солі, але на жаль далеко не в тому ж співвідношенні, що характерно для міжклітинної рідини. В результаті втрати солей, особливо калію і кальцію, можуть виникати порушення функції серця і нирок. Можуть розвиватися аритмії, м'язові судоми, порушення зору, лихоманка, шкірний висип, втрата апетиту, нудота, блювота і так далі [5].

У цій царині маємо доцільність пошуку лікарських засобів з комплексною антиатеросклеротичною дією, які б були низькотоксичними та водночас вискоєфективними для корекції та лікування станів, викликаних атеросклерозом та супутніми патологічними станами [1].

Зважаючи на те, що використовувані в сучасній медицині деякі похідні ксантину (пентоксифілін, агапурин, еуфілін) виявляють комплексність терапевтичної дії завдяки унікальному клітинному механізмові: впливові на  $A_1$ - $A_3$ -аденозинові рецептори, розташовані в більшості цікавих для нас органів, зі зрушенням активності різних ізоферментів 3',5'-фосфодіестерази  $PdE_1$ -

$PdE_5$ . дослідження їх є актуальним [4].

Багато сполук серед ксантинів мають значний порівняно з еталонними препаратами (гіпотіазид, фуросемід) діуретичний ефект (а також вазодилаторну активність), що актуально, враховуючи сумісне крокування артеріальної гіпертензії та описуваних вище захворювань [5]. Тому створення нових антиатеросклеротичних препаратів на основі похідних ксантину є перспективним завданням сучасної фармакологічної науки.

Таким чином, узагальнюючи вищесказане, можливо заключити, що засоби які б володіли комплексною дією гіполіпідемічних та сечогінних властивостей мали б широке застосування в медичній практиці.

Метою нашого дослідження є вивчення діуретичної активності нових похідних 7-β-гідрокси-γ-(моно-та дихлорофенокси)пропілксантинів.

### **Матеріали та методи дослідження,**

Вивчення діуретичної активності нових похідних 7-β-гідрокси-γ-(моно-та дихлорофенокси)пропілксантинів проводилося на моделі Yousufzai & Siddiqi, яка відтворювалася шляхом перорального введення білим нелінійним щурам атерогенної суміші, яка складалася з розчину холестерину в олійному 0,125% розчині вітаміну  $D_2$  [9]. Досліди проведені на білих нелінійних щурах обох статей вагою 260-280г. Вивчення діуретичної дії гідропропілксантину проводили за методом Берхіна Є. Б [2]. Як еталони порівняння використовували гідрохлортіазид в дозі 25 мг / кг і фуросемід в дозі 20 мг / кг.

Тварини під час експерименту знаходилися в індивідуальних обмінних клітках, які пристосовані для реєстрації та збору сечі. Щури під час експерименту отримували стандартний харчовий раціон [8].

Дослідження проводилося для сполук з ряду групи синтетичних речовин N-[7-β-гідрокси-γ-(п-хлорофенокси)пропіл-3-метилксантиніл-8-]-аміноалканових кислот.

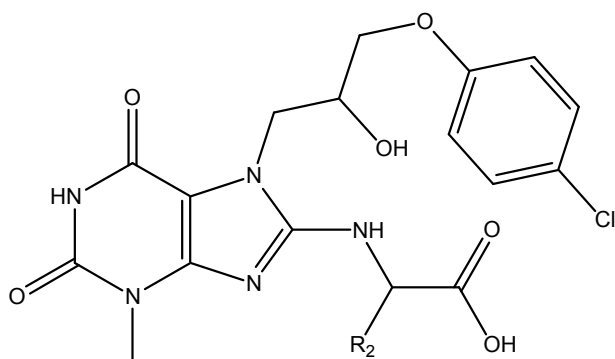


Рис. 1. Загальна формула 8-N-[7-β-гідрокси-γ-(п-хлорофенокси)пропіл-3-метилксантиніл-8-]-аміноалканових кислот

### Результати й обговорення

Аналіз отриманих даних показує, що більшість досліджуваних сполук впливає на функцію нирок, підсилюючи чи послаблюючи діурез, таким чином сполуки неоднозначно проявляють діуретичні властивості. Так, знайдені сполуки що ненабагато перевищують показники еталонів порівняння по силі діуретичної дії.

Діуретичну активність похідних N-[7-β-гідрокси-γ-(п-хлорофенокси)пропіл-3-метилксантиніл-8-]-аміноалканових кислот наведено в таблиці 1.

Серед похідних N-[7-β-гідрокси-γ-(п-хлорофенокси)пропіл-3-метилксантиніл-8-]-аміноалканових кислот (табл.1.) найбільш значною діуретичною дією володіла сполука 27 (2-[7-γ-(п-хлор-фенокси)пропіл]-3-метилксантиніл-8-]-амінопропанова кислота). Діурез підвищувався на 352,13% через 2 години та на 203,06 % через 4 години. Вищенаведені ефекти були значнішими, ніж при використанні фуросеміда, діуретична активність якого дорівнювала при цьому – 193 % через 2 години и 161,40 % через 4 години.

Сполука 27 значно перевершувала показники другого препарату порівняння гіпотіазиду - в 3,09 рази через 2 години та в 1,35 раза через 4 години.

Помірну діуретичну активність мала сполука 28 (3-феніл-2-[хлорфенокси)пропіл]-3-метилксантиніл-8-]-амінопропанова кислота) (на 73,46% через 2 години та на 17,92 % через 4 години експерименту).

Сполука 26 (2-[7-γ-(п-хлорфенокси)-β-гідрокси)пропіл]-3-метилксантиніл-8-)-амінооцтова кислота) незначно стимулювала діурез (на 44,96 %) через 2 години, а через 4 години проявляла антидіуретичний ефект(зниження на 10,82 %).

Нами виявлено ряд закономірностей між структурною будовою досліджуваних сполук та вираженістю й спрямованістю їх фармакологіч-

ного ефекту в ракурсі діуретичної активності. Отримані залежності можна викласти у вигляді наступних коротких тез:

- при переході до 8-амінокарбонових кислот 7-(β-гідрокси-γ-п-хлорфенокси)пропіл-3-метилксантинів слід зауважити, що з розгалуженням карбонового ланцюга діуретична активність підвищується.

- встановлено, що перехід в ряду від 3-феніламінопропанової кислоти (спол. 28) до аміноізопропанової кислоти (спол. 27) та до амінооцтової (спол. 26) супроводжується проявом антидіуретичної дії.

### Висновки та перспективи

1. Досліджувані похідні N-[7-β-гідрокси-γ-(п-хлорофенокси)пропіл-3-метилксантиніл-8-]-аміноалканових кислот впливають на видільну функцію нирок.

2. Найбільш виражену діуретичну дію має 2-[7-γ-(п-хлор-фенокси)пропіл]-3-метилксантиніл-8-)-амінопропанова кислота, активність якої перевершувала показники другого препарату порівняння гіпотіазиду в 3,09 рази.

3. Виявлено сполуку, що має антидіуретичний ефект, це 2-[7-γ-(п-хлорфенокси)-β-гідрокси)пропіл]-3-метилксантиніл-8-)-амінооцтова кислота.

Виявлені ефекти досліджуваних сполук можуть слугувати для цілеспрямованого синтезу похідних 7-β-гідрокси-γ-(моно-и дихлорофенокси)пропілксантинів. З іншої точки зору супровідність порушень ліпідного обміну і функцій нирок робить ці експериментальні дослідження особливо важливими та актуальними.

Пошук біологічно активних сполук серед даного класу сполук не припиняється, являється актуальним і має не лише теоретичну а й практичну значимість.

### Література

1. Авалиани В.М. Новые взгляды на механизм развития атеросклероза / В.М. Авалиани, А.В. Попов, С.И. Мартышов // Экология человека. – 2005. – № 4. – С.24–30.
2. Берхин Е.Б. Методы изучения действия новых химических соединений на функцию почек / Е.Б. Берхин // Хим.-фармац. журн. – 1977. – Т. 11, № 5. – С. 3–11.
3. Биленко М.В. Ишемические и реперфузионные повреждения органов / Биленко М.В. – М. Медицина, 1989. – С. 130-131.
4. Биохимия человека / Р. Марри, Д. Греннер, П. Мейес [и др.]. – М. : Мир, 2003. – 206 с.
5. Виноградов А.В. Мочегонные средства в клинике внутренних болезней / А.В. Виноградов. – М. : Медицина. – 1989. – 148 с.
6. Волков В.И. Дозы, эффективность и безопасность статинов / В.И. Волков // Здоров'я України. – 2004. – № 22. – С. 36-42.
7. Климов А. Н. Липиды, липопротеиды и атеросклероз / А. Н.Климов, Н. Г.Никульчева – СПб. : ПитерПресс, 1995. – 318 с.
8. Методичні вказівки по до клінічному вивченню лікарських засобів : Під ред. А.В. Стефанова. – К., 2001. – 567 с.
9. Yousufzai S. Y. K. 3-Hydroxy-3-Methylglutaric Acid and Experimental Atherosclerosis in Rats / S. Y. K.Yousufzai, M.Siddiqi // Experientia. – 1976. – V. 32, № 8. – P. 1033–1034.

Реферат

ВЛИЯНИЕ N-[7-β-ГИДРОКСИ-γ-(n-ХЛОРОФЕНОКСИ)ПРОПИЛ-3-МЕТИЛКСАНТИНИЛ]-АМИНОАЛКАНОВЫХ КИСЛОТ НА ФУНКЦИИ ПОЧЕК У КРЫС

Остапенко А. А., Белаи И. М.

Ключевые слова: экспериментальная гиперлипидемия, производные 3-метилксантина, диуретическая активность, почка, диуретики.

Мы провели исследование по изучению диуретической активности впервые синтезированных производных 3-метил-7-β-гидрокси-γ-изопропоксипропилксантина в условиях экспериментальной гиперлипидемии у крыс. Этот скрининг позволил определить некоторые закономерности между структурой соединений и направленностью и выраженностью изменений влияния на функцию почек опытных животных. Кроме того, установлена окончательно перспективность дальнейших фармакологических исследований в этом синтетическом ряду производных ксантина.

Summary

EFFECT OF N-[7-β-HYDROXY-γ-(n-CHLOROPHENOXY)PROPYL-3-METHYLXANTHINE ACID ON KIDNEY FUNCTION IN RATS

Ostapenko A. A., Belay I. M.

Key words: experimental hyperlipidemy, 3-methylxanthine derivatives, diuretic activity, kidney, diuretics.

This paper is devoted to the study of the diuretic activity produced by the new firstly synthesized 3-methylxanthine derivatives in modeled hyperlipidemia in rats. This screening enabled to detect the major dependences between the structure of the compounds and the tendencies and intensity of changes in renal functioning. Moreover, it was possible to establish the perspectives for further pharmacological studies of the synthetic line of xanthine derivatives.

УДК 615.874.25 – 06 : 616.379 – 008.64

**Полякова В.В., Кондро М.М., Савчук О.М..**

**РОЗВИТОК ПЕРЕДДІАБЕТИЧНОГО СТАНУ НА ФОНІ ВИСОКОКАЛОРИЙНОЇ ДІЄТИ**

ННЦ"Інститут біології"Київського національного університету імені Тараса Шевченка

Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького

*Досліджено вплив висококалорійної дієти (ВКД) на функціональний стан щурів. Показано, що застосування ВКД №С 11024 протягом 10 тижнів не викликало ожиріння у тварин, але призводило до розвитку переддіабетичного стану зі збільшенням рівня глюкози та глікозильованого гемоглобіну у 2,5 та 8,9 рази відповідно. Встановлено зниження маси селезінки та загальної кількості лімфоцитів.*

Ключові слова: висококалорійна дієта, переддіабетичний стан, селезінка, лімфоцити.

**Вступ**

На сьогодні, згідно висновку експертів ВОЗ, у світі спостерігається епідемія цукрового діабету [3]. Одним з факторів ризику розвитку цукрового діабету (ЦД) є ожиріння, основною причиною якого є енергетичний дисбаланс між калоріями, які споживає людина, та калоріями, які вона витрачає [1,16]. Порушення енергетичного гомеостазу супроводжується типовими змінами метаболічних процесів: посилюється утворення тригліцеридів, гіпертрофуються жирові клітини, збільшується ліполіз у жировій тканині та надходження вільних жирних кислот у печінку, відбувається підвищення синтезу ліпопротеїдів низької щільності і холестерину, знижується толерантність до вуглеводів і чутливість до інсуліну, розвивається компенсаторна гіперінсулінемія, що веде до зниження використання глюкози, збільшується утилізація жирних кислот як енергетичного субстрату, змінюється продукція гормонів та інш.

Одним з важливих наслідків порушення енергетичного метаболізму є пригнічення імунологічних функцій, що може виявлятися в цитокиновій дисрегуляції, зміні функціонування клітинної і

гуморальної ланки імунітету та порушенні чинників природної резистентності організму [8,12,15,16]. Порушення функціонування клітинної ланки імунної системи з активацією гуморального компонента, що проявляється у виникненні гіперглобулінемії, виявлені в клінічних дослідженнях за розвитку діабету 2 типу та ожиріння. Дослідження імунологічних функцій, проведені на дієт-індукованих експериментальних моделях (в основному на раціонах з високим вмістом жирів), виявили подібні ефекти в характері змін Т-клітинного імунітету [9,14,17].

**Мета дослідження.**

Метою роботи було дослідити вплив висококалорійної дієти (ВКД) на фізіологічні параметри щурів, вміст глюкози (Г) і глікозильованого гемоглобіну (ГГ) в крові та на структурні параметри імунної системи.

**Об'єкт і методи дослідження**

Дослідження проводили на білих щурах масою 210-215г, згідно Правил Європейської конвенції по захисту ссавців, що використовуються в наукових цілях. Упродовж першого тижня всі щурі отримували стандартну їжу "Purina rodent