

УДК 615.01.547:615.461.2

СКРИНІНГ ДІУРЕТИЧНОЇ АКТИВНОСТІ В РЯДУ НОВИХ ПОХІДНИХ ОКСАМІНОВИХ КИСЛОТ

С.І.Крижна, О.М.Литвинова, М.Є.Березнякова, Г.П.Фоміна

Національний фармацевтичний університет

Ключові слова: похідні оксамінових кислот; видільна функція нирок; діуретична активність

SCREENING OF THE DIURETIC ACTIVITY FROM THE SERIES OF NEW DERIVATIVES OF OXAMIC ACID

S.I.Kryzhna, O.M.Litvinova, M.E.Bereznyakova, G.P.Fomina

National University of Pharmacy

Key words: oxamic acid derivatives; excretory function of the kidneys; diuretic activity

The screening study of oxamic acid derivatives and their influence on the excretory function of the kidneys in Wistar white rats under conditions of water load has been carried out. The compounds under research are white crystalline substances of the basic character, odourless, with a distinct melting point, soluble in polar organic solvents and mineral acids. The structure and purity of the substances studied have been confirmed by modern physicochemical methods of elemental, IR and PMR spectral, chromatographic analysis and qualitative reactions. The analysis of the effect of these substances on the excretory function of the kidneys have been carried out on white male rats by the method of E.B. Berkhin using a number of animals with 7 rats in each group. The activity of the compounds studied was compared with the activity of well-known drugs – hypothiazide, furosemide and adiucreine. A number of compounds caused decrease in urine output in animals. The diuretic activity of the compounds was influenced by the chemical characteristics of the substituent and its location. As a result of the research performed substances increasing diuresis with the diuretic activity exceeding that of the reference medicine – hypothiazide – have been found. Substituted amides of arenesulphonyloxamic acid are a promising group of compounds for further pharmacological study with the aim of development of new medicines with the diuretic activity on their basis.

Важливою проблемою сучасної фармакології є створення нових, більш ефективних і менш токсичних лікарських засобів для лікування захворювань нирок та сечовивідних шляхів.

У патогенезі захворювань нирок та сечовивідних шляхів важливу роль відіграють причини, що викликають запалення, зміни реактивності організму і порушення імунітету [3].

На теперішній час використовуються десятки груп діуретичних препаратів з різним механізмом дії [10]. Вивчення механізмів регуляції функції нирок дозволило виділити і вивчити структуру ряду біологічно активних речовин: передсердний натрійуретичний фактор, ренін-ангіотензин-альдостеронову систему, простагландини та ін. [1].

При захворюваннях нирок і сечовивідних шляхів, серцево-судинній недостатності, при деяких формах патології печінки (цироз та ін.) відбувається затримка рідини з утворенням на-

бряків. У розвитку набряків будь-якого походження провідна роль належить первинній затримці натрію в організмі. Збільшення його концентрації в крові та міжклітинному середовищі призводить до підвищення осмотичного тиску і затримки рідини в тканинах [8, 9].

З'ясування механізмів регуляції функції нирок дозволяє розраховувати на створення нових високоефективних груп лікарських препаратів, що здійснюють регуляцію функції нирок. На теперішній час лікування захворювань нирок та сечовивідних шляхів здійснюється за допомогою лікарських рослин і препаратів синтетичного походження [6].

Широке застосування в клінічній практиці отримали сульфаніламідні препарати. Поряд з основною антибактеріальною дією сульфаніаміди проявляють і діуретичну дію [6, 7].

Сульфаніаміди мають здатність пригнічувати дихальний фермент карбоангідразу. При

пригніченні карбоангідрази реабсорбція натрію гальмується, збільшується його виділення з сечею і підвищується діурез. Це один з добре вивчених механізмів регуляції водно-сольового обміну та діурезу. Все це було передумовою для дослідження синтезованих у Національному фармацевтичному університеті нових сполук сульфамідного ряду на діуретичну активність [2].

Мета роботи – вивчення діуретичної активності заміщених амідів аренсульфонілоксамінових кислот.

Матеріали та методи

Для вирішення поставленого завдання в якості об'єкту дослідження були використані 44 нові хімічні речовини – заміщені амідів аренсульфонілоксамінових кислот, вперше синтезовані на кафедрі фармацевтичного аналізу та фармакогнозії Національного фармацевтичного університету.

Структура вказаних сполук підтверджена за допомогою сучасних фізико-хімічних методів елементного аналізу, ІЧ-, ПМР-

Таблиця

**Діуретична активність заміщених амідів
аренсульфонілоксамінових кислот**

Сполука	Доза, мг/кг	Діурез через			
		2 год (M±m), мл	у % до контролю	4 год (M±m), мл	у % до контролю
1	2	3	4	5	6
1	17,2	1,28±0,11	133,3	2,93±0,07	116,7
2	16,6	1,16±0,09	120,8	2,77±0,08	110,3
3	18,2	1,77±0,16*	184,4	3,42±0,09	136,2
4	19,4	2,34±0,22*	243,7	4,68±0,09*	186,4
Контроль	–	0,96±0,05	100	2,51±0,06	100
5	16,4	1,78±0,11*	148,3	3,44±0,11*	150,2
6	17,0	1,29±0,18	107,5	2,96±0,06	129,2
7	13,4	1,14±0,21	95,0	2,67±0,08	116,9
8	14,2	1,44±0,17	120,0	2,54±0,28	110,8
9	13,8	0,77±0,11*	64,2	1,83±0,18*	79,9
10	17,2	0,84±0,09*	70,0	1,92±0,07	83,8
11	21,0	1,21±0,11	100,8	2,44±0,06	106,5
12	22,6	1,44±0,18	120,0	2,36±0,09	103,1
13	20,6	2,37±0,22*	197,5	4,14±0,11*	180,8
14	21,4	1,86±0,17*	155,0	3,42±0,12*	149,3
Контроль	–	1,20 ± 0,11	100	2,29±0,14	100
15	15,0	1,04±0,16	110,7	2,96±0,11	114,7
16	45,5	0,91±0,11	96,8	2,11±0,16	81,7
17	44,3	2,45±0,09*	260,6	4,52±0,21*	175,2
18	25,5	2,04±0,07*	217,0	4,28±0,17*	165,9
19	22,8	1,59±0,09*	169,1	2,67±0,18	103,5
20	9,8	0,84±0,06	89,4	1,92±0,16*	74,4
21	30,5	1,70±0,08*	180,8	3,10±0,11	120,2
22	29,3	1,63±0,06*	173,8	4,36±0,08*	168,8
23	26,3	1,16±0,08	123,8	3,68±0,11	142,8
Контроль	–	0,94±0,04	100	2,58±0,11	100
24	23,0	1,54±0,13	126,2	2,84±0,17	122,9
25	20,5	1,68±0,12	137,2	2,74±0,22	118,6
26	63,0	2,14±0,14	175,4	5,44±0,23*	235,5
27	45,3	1,32±0,07	108,1	2,64±0,13	114,3
28	61,2	1,12±0,13	91,8	2,69±0,13	116,4
29	53,4	1,48±0,17	121,3	3,35±0,19	145,0
30	50,4	1,28±0,08	104,9	2,24±0,11	96,9
31	51,0	0,84±0,06*	68,8	1,64±0,07*	71,0
Контроль	–	1,22±0,11	100	2,31±0,09	100
32	41,5	1,53±0,12	130,7	3,14±0,18	123,6
33	40,8	0,88±0,09*	75,2	1,93±0,13*	75,9
34	45,0	1,41±0,18	120,5	2,88±0,16	113,4
35	52,0	0,81±0,14*	69,2	1,69±0,17*	66,5
36	48,4	1,61±0,13	137,6	2,82±0,13	111,0
37	42,4	1,34±0,18	114,5	3,48±0,07	137,0
Контроль	–	1,17±0,06	100	2,54±0,13	100
38	27,5	2,90±0,27*	268,5	4,71±0,17*	197,9
39	40,8	1,33±0,12	123,1	3,05±0,19	128,1

спектрального, хроматографічного аналізу та якісними реакціями, а чистота синтезованих речовин контролювалася методом тонкошарової хроматографії (ТШХ).

Досліджувані сполуки являють собою білі кристалічні речовини основного характеру без запаху, з чіткою температурою плавлення, розчинні в полярних органічних розчинниках і мінеральних кислотах. Ці синтетичні похідні вводилися лабораторним тваринам у вигляді водних розчинів або 3-5% тонкодисперсної водної суспензії, стабілізованої твіном-80, який являє собою продукт оксіетилювання моноолеат сорбітану (ВФС-42-167-72).

Вивчення впливу даних речовин (сполук 1-44) на видільну функцію нирок проводили на білих щурах-самцях масою 160-190 г за методом Є.Б.Берхіна [3, 4]. Для дослідження сечогінного ефекту використовували серії тварин по 7 щурів у кожній групі. При вивченні водного діурезу щурів утримували на постійному раціоні при вільному доступі до води. До водного навантаження тварин витримували протягом 2 годин без їжі та води. Потім щурам вводили за допомогою зонда в шлунок досліджувані речовини в дозі 0,005-0,01 ЛД₅₀ у вигляді водної суспензії одночасно з водним навантаженням у кількості 3 мл на 100 г маси тіла тварини. Сечу збирали погодинно протягом 4 годин.

Результати дослідів обробляли методом математичної статистики з використанням t-критерію Стьюдента. Значущими вважали результати P≤0,05 [5].

Результати та їх обговорення

Аналіз отриманих результатів показує, що більшість вивчених речовин в умовах водного навантаження посилює видільну функцію нирок (табл.).

Так, серед N-ацил-N-арил-аміноетиламідів аренсульфоніл-

Продовження таблиці

1	2	3	4	5	6
40	32,8	1,24±0,09	114,8	3,04±0,16	127,7
41	62,8	2,74±0,17*	253,7	4,71±0,21*	197,9
42	31,4	2,21±0,12*	204,6	2,62±0,24	110,0
43	10,7	2,14±0,08*	198,1	2,42±0,09	101,7
44	10,9	2,31±0,11*	213,9	4,21±0,31*	176,9
Контроль	–	1,08±0,07	100	2,38±0,11	100
Гіпотіазид	50,0	2,01±0,14*	164,7	4,20±0,21*	164,1
Фуросемід	20,0	3,8±0,19*	311,4	8,40±0,27*	328,1
Адіурекрин	10,0	0,7±0,12*	57,3	1,10±0,14*	42,9

Примітки:

1) * – відхилення вірогідне по відношенню до контролю, P < 0,05;

2) n=7 – кількість тварин у кожній групі.

оксамінових кислот (спол. 1-15) найбільш активним виявилася сполука 4, яка в дозі 19,4 мг/кг за 2 години збільшує діурез на 143,7%, а за 4 години – на 86,4%. У своїй структурі ця речовина має п-аміновий і фенільний (спол. 4) радикали, а їх заміна на п-метильний (спол. 2) радикал призводить до зниження діуретичних властивостей. Так, сполуки 2 і 3 збільшують діурез за 2 години на 20,8 і 84,4%, а за 4 години – на 10,3 і 36,2% відповідно. Практично неактивними виявилися сполуки 11 і 12, які в своїй структурі поєднують метильний, фенільний радикали і атом водню (спол. 11), а також 2-метильних і фенільний (спол. 12) радикали.

Більшість NR-заміщених амідів аренсульфонілоксамінових кислот (спол. 16-28) викликала посилення екскреції сечі на

14,3-135,5%. Найактивнішими були сполуки 17 і 26, що поєднують у своїй структурі 4-амінофенільний і γ -оксипропільний (спол. 17), 4-карбометоксіамінофенільний і 5-карбоксіамільний (спол. 26) радикали. Ці сполуки збільшують діурез за 4 години на 75,2 і 135,5% відповідно. Введення в оксамідну частину молекули етильного (спол. 16), бензильного (спол. 19), гептильного (спол. 20) і карбоксиметильного (спол. 21) радикалів викликає зниження діуретичної активності. Антидіуретичний ефект було виявлено у сполук 16 і 20, які зменшували сечовиділення на 18,3 і 25,6% відповідно.

В ряду N-заміщених амідів 4-(R-бензамідів)-бензолсульфонілоксамінових кислот (спол. 29-44) більшість речовин підсилює діурез на 11-97,9%. Найбільш

активними (97,9%) виявилися речовини 38 і 41, що містять у бензольному кільці нітрогрупу, а у боковому ланцюгу – етильний (38) і гідроксильний (41) радикали. Дані речовини в дозах 27,5 і 62,8 мг/кг збільшують за 2 години діурез відповідно на 168,5 і 153,7%. Сполуки 30, 31, 33 і 35 викликають зменшення діурезу в середньому на 3,1-33,5%.

Отже, на діуретичну активність сполук, що вивчалися, впливає як хімічна особливість замісника, так і його розташування, а паралельне вивчення властивостей заміщених амідів аренсульфонілоксамінових кислот дозволило більш детально інтерпретувати зв'язок хімічної структури з дією досліджуваних речовин.

ВИСНОВКИ

1. Заміщені амідів аренсульфонілоксамінових кислот в умовах водного навантаження чинять різноспрямований ефект на видільну функцію нирок у білих щурів лінії Вістар. Найбільш активними були сполуки 17 і 26, які перевищили діуретичну активність препарату порівняння – гіпотіазиду, але поступилися за силою дії фуросеміду.

2. Заміщені амідів аренсульфонілоксамінових кислот є перспективною групою сполук для подальшого фармакологічного вивчення з метою створення на їх основі лікарських препаратів з діуретичними властивостями.

ЛІТЕРАТУРА

1. Глезер Г.А. Диуретики. Руководство для врачей. – М.: Интербук-бизнес, 1993. – 352 с.
2. Гриценко І.С., Алексеєнко Т.А., Самура Б.А. // Вісник фармації. – 2012. – №2 (70). – С. 48-51.
3. Джеймс А. Шейман. Патологическая физиология почки / Пер. с англ. 2-е изд., испр. – М., С.Пб.: «Изд-во БИНОМ» – «Невский Диалект», 1999. – 206 с.
4. Доклінічні дослідження лікарських засобів: Метод. рекомендації. / За ред. О.В. Стефанова. – К.: Авіценна, 2001. – 528 с.
5. Лапач С.Н., Чубенко А.В., Бабич П.Н. Статистические методы в медико-биологических исследованиях с использованием Excel. – К.: Морион, 2000. – 320 с.
6. Машковский М.Д. Лекарственные средства. – М.: РИА «Новая волна». Издатель Умеренков, 2009. – С. 498-514.
7. Сернов Л.Н., Гацура В.В. Элементы экспериментальной фармакологии. – М., 2000. – 352 с.
8. Gupta A., Stehlik J., McNutly S. et al. // J. Am. Coll. Cardiol. – 2011. – №57. – P. 199.

9. Jenkins P.G. // *N. Engl. J. Med.* – 2011. – №364. – P. 2066-2069.

10. Jeon U.S. // *Korean J. Med.* – 2011. – №80 (1). – P. 8-14.

СКРИНІНГ ДІУРЕТИЧНОЇ АКТИВНОСТІ В РЯДУ НОВИХ ПОХІДНИХ ОКСАМІНОВИХ КИСЛОТ

С.І.Крижна, О.М.Литвинова, М.Є.Березнякова, Г.П.Фоміна

Національний фармацевтичний університет

Ключові слова: похідні оксамінових кислот; видільна функція нирок; діуретична активність

Проведені скринінгові дослідження похідних оксамінових кислот та їх впливу на видільну функцію нирок у білих щурів лінії Вістар в умовах водного навантаження. Досліджувані сполуки являють собою білі кристалічні речовини основного характеру без запаху, з чіткою температурою плавлення, розчинні в полярних органічних розчинниках, мінеральних кислотах. Будова та чистота досліджуваних речовин підтверджені сучасними фізико-хімічними методами елементного, ІЧ-, ПМР-спектрального, хроматографічного аналізів та якісними реакціями. Вивчення впливу даних речовин на видільну функцію нирок проводили на білих щурах-самцях за методом Є.Б.Берхіна, використовували серії тварин по 7 щурів у кожній групі. Активність сполук, які досліджувались, порівнювали з активністю добре відомих лікарських засобів – гіпотіазиду, фуросеміду та адіурекрину. В результаті проведених досліджень виявлені речовини, які викликають збільшення діурезу, що перевищує по діуретичній активності еталонний препарат порівняння – гіпотіазид. Ряд сполук викликав зменшення діурезу у тварин. На діуретичну активність сполук, що вивчались, впливала як хімічна особливість замісника, так і його розташування. Заміщені амідні аренсульфонілоксамінових кислот є перспективною групою сполук для подальшого фармакологічного вивчення з метою створення на їх основі лікарських препаратів з діуретичними властивостями.

СКРИНІНГ ДИУРЕТИЧЕСКОЙ АКТИВНОСТИ В РЯДУ НОВЫХ ПРОИЗВОДНЫХ ОКСАМИНОВЫХ КИСЛОТ

С.И.Крыжная, О.Н.Литвинова, М.Е.Березнякова, Г.П.Фомина

Национальный фармацевтический университет

Ключевые слова: производные оксаминовых кислот; выделительная функция почек; диуретическая активность

Проведены скрининговые исследования производных оксаминовых кислот и их влияния на выделительную функцию почек у белых крыс линии Вистар в условиях водной нагрузки. Исследуемые соединения представляют собой белые кристаллические вещества основного характера без запаха, с четкой температурой плавления, растворимые в полярных органических растворителях и минеральных кислотах. Строение и чистота исследуемых веществ подтверждены современными физико-химическими методами элементного, ИК-, ПМР-спектрального, хроматографического анализов и качественными реакциями. Изучение влияния данных веществ на выделительную функцию почек проводили на белых крысах-самцах по методу Е.Б.Берхина, использовали серии животных по 7 крыс в каждой группе. Активность исследуемых соединений сравнивали с активностью хорошо известных лекарственных средств – гипотиазида, фуросемида и адиурекрина. В результате проведенных исследований выявлены вещества, вызывающие увеличение диуреза, превышающие по диуретической активности эталонный препарат сравнения гипотиазид. Ряд соединений вызывал уменьшение диуреза у животных. На диуретическую активность изучаемых соединений влияла как химическая особенность заместителя, так и его расположение. Замещенные амиды аренсульфонилотксаминовых кислот являются перспективной группой соединений для дальнейшего фармакологического изучения с целью создания на их основе лекарственных препаратов с диуретическими свойствами.

Адреса для листування:

61002, м. Харків, вул. Мельникова, 12.

Тел. (57) 706-30-66. E-mail: klinlab@ukr.net.

Національний фармацевтичний університет

Надійшла до редакції 19.09.2014 р.