

УДК 615.254:547.472.2

<https://doi.org/10.24959/cphj.20.1534>*Н. М. Трищук, І. В. Кіреєв, К. М. Ситнік, С. В. Колісник*

Національний фармацевтичний університет, Україна

## ДОСЛІДЖЕННЯ ДІУРЕТИЧНОЇ АКТИВНОСТІ НОВИХ ПОХІДНИХ БЕНЗИЛОВОЇ КИСЛОТИ

Діуретики збільшують обсяг сечі та екскрецію натрію, а тому часто використовуються для виведення надлишку рідини з організму під час різних захворювань, зокрема при артеріальній гіпертензії, серцевій та нирковій недостатності, нефротичному синдромі, цирозі тощо.

**Мета дослідження.** Визначення діуретичної активності нових похідних бензилової кислоти.

**Матеріали та методи.** Діуретичну активність досліджуваних сполук та препаратів порівняння гіпотіазиду і фуросеміду вивчали на інтактних білих щурах масою  $200,0 \pm 20,0$  г по методу Є. Б. Берхіна. Похідні бензилової кислоти в дозах 12 мг/кг і препарати порівняння гіпотіазид і фуросемід у дозах 50 мг/кг і 20 мг/кг відповідно вводили перорально у вигляді водних розчинів за 60 хвилин до початку експерименту. Оцінювали спонтанну діуретичну активність за кількістю виділеної сечі через 2, 4 та 6 годин від початку експерименту.

**Результати.** В ході проведеного дослідження встановлено, що діуретичну активність проявляють речовини KMS-68, KMS-70 та KMS-229 через 2 години від початку експерименту. Найактивнішою виявилась сполука KMS-229 (метиловий естер 5-оксо-6,6-дифеніл-5,6-дигідро-4-Н-бензо[*d*]тієно[3,4-*b*]азепін-3-карбонової кислоти), що достовірно збільшувала об'єм виділеної сечі в 2 рази в порівнянні з контролем і вдвічі перевищувала активність гіпотіазиду.

**Висновки.** Проведено дослідження діуретичної активності нових похідних бензилової кислоти. Встановлено, що сполуки KMS-229 та KMS-70 виступають в якості діуретиків короткої дії.

**Ключові слова:** похідні бензилової кислоти; діуретична активність; метод Берхіна; гіпотіазид

*N. M. Tryschuk, I. V. Kireyev, K. M. Sytnik, S. V. Kolisnyk**National University of Pharmacy, Ukraine*

### The study of the diuretic activity of new benzyl acid derivatives

Diuretics increase the urine volume and sodium excretion, and therefore, they are often used to remove the excess fluid from the body during various diseases, including hypertension, heart and kidney failure, nephrotic syndrome, cirrhosis, and a number of other diseases.

**Aim.** To study the diuretic activity of new benzyl acid derivatives.

**Materials and methods.** The diuretic activity of the test compounds and the reference drugs – hypothiazide and furosemide was studied in intact white rats weighing  $200.0 \pm 20.0$  g by the method of Ye. B. Berkhin. Benzyl acid derivatives in the doses of 12 mg/kg and the reference drugs – hypothiazide and furosemide in the doses of 50 mg/kg and 20 mg/kg, respectively, were administered orally as aqueous solutions 60 min before the start of the experiment. A spontaneous diuretic activity was assessed by the amount of urine excreted in 2, 4 and 6 hours after the start of the experiment.

**Results.** In the course of the study it was found that the diuretic activity was shown by substances KMS-68, KMS-70 and KMS-229 in 2 hours from the beginning of the experiment. The most active was KMS-229 (5-oxo-6,6-diphenyl-5,6-dihydro-4-N-benzo[*d*]thieno[3,4-*b*]azepine-3-carboxylic acid methyl ester), which significantly increased the volume of urine excreted compared to the control and the activity of hypothiazide by 2 times.

**Conclusions.** The study of the diuretic activity of new derivatives of benzyl acid has been conducted. Compounds KMS-229 and KMS-70 have been shown to act as short-acting diuretics.

**Key words:** benzyl acid derivatives, diuretic activity, Berkhin method, hypothiazide

*Н. М. Трищук, І. В. Кіреєв, К. М. Ситнік, С. В. Колісник**Національний фармацевтичний університет, Україна*

### Исследование диуретической активности новых производных бензиловой кислоты

Диуретики увеличивают объем мочи и выведение натрия, поэтому часто используются для выведения избытка жидкости из организма при различных заболеваниях, в частности при артериальной гипертензии, сердечной и почечной недостаточности, нефротическом синдроме, циррозе и ряде других заболеваний.

**Цель исследования.** Определение диуретической активности новых производных бензиловой кислоты.

**Материалы и методы.** Диуретическую активность исследуемых соединений и препаратов сравнения гипотиазида и фуросемида изучали на интактных белых крысах массой  $200,0 \pm 20,0$  г по методу Е. Б. Берхина. Производные бензиловой кислоты в дозах 12 мг/кг и препараты сравнения гипотиазид и фуросемид в дозе 50 мг/кг и 20 мг/кг соответственно вводили перорально в виде водных растворов за 60 минут до начала эксперимента. Оценивали спонтанную диуретическую активность по количеству выделенной мочи через 2, 4 и 6 часов от начала эксперимента.

**Результаты.** В ходе проведенного исследования установлено, что через 2 часа после начала эксперимента диуретическую активность проявляют субстанции KMS-68, KMS-70 и KMS-229. Наиболее активным оказалось

соединение KMS-229 (метилловый эфир 5-оксо-6,6-дифенил-5,6-дигидро-4-Н-бензо[d]тиено[3,4-b]азепин-3-карбоновой кислоты), достоверно увеличивающее объем выделенной мочи в 2 раза по сравнению с контролем и вдвое превышающее активность гипотиазида.

**Выводы.** Проведено исследование диуретической активности новых производных бензиловой кислоты. Установлено, что соединения KMS-229 и KMS-70 выступают в качестве диуретиков короткого действия.

**Ключевые слова:** производные бензиловой кислоты; диуретическая активность; метод Берхина; гипотиазид

Диуретики збільшують обсяг сечі та екскрецію натрію, а тому часто використовуються для виведення надлишку рідини з організму при різних захворюваннях, зокрема при артеріальній гіпертензії, серцевій та нирковій недостатності, нефротичному синдромі, цирозі тощо [1].

Найчастіше з класу діуретиків застосовується група тіазидів. Одним з найбільш досконало вивчених препаратів даної групи є гіпотіазид. Основним недоліком гіпотіазиду є серйозні побічні ефекти, серед яких гіпокаліємія та метаболічний алкалоз, гіпонатріємія, гіперурикемія, гіперглікемія, дисліпідемія, еректильна дисфункція.

При застосуванні фуросеміду можливе зниження артеріального тиску, ортостатична гіпотензія, колапс, тахікардія, аритмії, зниження об'єму циркулюючої крові, запаморочення, головний біль, міастенія, судоми литкових м'язів (тетанія), парестезії, апатія, адинамія, слабкість, млявість, сонливість, сплутаність свідомості [2].

Раніше нами були проведені дослідження нової групи похідних бензилової кислоти, синтезованих на кафедрі органічної хімії Національного фармацевтичного університету. Встановлена наявність у зазначених сполук високої антигіпоксичної активності при низькій токсичності [3, 4].

Метою даної роботи було встановлення діуретичної активності нових похідних бензилової кислоти.

### Матеріали та методи

Диуретичну активність нових похідних бензилової кислоти та препаратів порівняння гіпотіазиду (еталонного препарату тіазидових діуретиків, що відноситься до сечогінних засобів середньої сили фармакологічної дії та додатково до тривалого застосування) і фуросеміду проводили на інтактних білих щурах масою  $200,0 \pm 20,0$  г по методу Є. Б. Берхіна [5, 6]. Дослідні тварини утримувались у віварії Центральної науково-дослідної лабораторії Національного фармацевтичного університету в стандартних умовах на звичайному раціоні при вільному доступі до води та їжі. До початку експерименту тварин витримували впродовж 2 годин без їжі та води. Досліджувані сполуки в дозі 12 мг/кг і препарати порівняння гіпотіазид і фуросемід у дозах 50 мг/кг і 20 мг/кг вводили перорально у вигляді водних розчинів за 60 хвилин до початку

експерименту. Тваринам контрольної групи вводили відповідний обсяг фізіологічного розчину. Для експерименту використовувались групи щурів по 7 тварин у кожній: 1 група – тварини, яким вводили гіпотіазид, 2 група – тварини, яким вводили фуросемід, 3 група – контроль, 4-19 групи тварини, яким вводили нові похідні бензилової кислоти. Оцінювали спонтанну диуретичну активність за кількістю виділеної сечі через 2, 4 та 6 годин від початку експерименту [5-7]. Статистичну обробку даних проводили з використанням параметричних методів статистики за t-критерієм Стьюдента. Рівень статистичної значущості відмінностей результатів досліджень –  $p < 0,05$  [8].

### Результати та їх обговорення

Результати вивчення диуретичної активності досліджуваних сполук та препаратів порівняння наведені у таблиці.

Введення речовин KMS-68, KMS-70 та KMS-229 приводило до достовірного збільшення диуретичної активності через 2 години від початку експерименту на 15,9 %, 70,45 % та 100 % відповідно (рис. 1). Решта досліджуваних субстанцій зменшувала об'єм виділеної сечі наступним чином: при введенні KMS-10 об'єм зменшився на 75 %, KMS-71 – на 29,55 %, KMS-230 – на 52,3 %, KMS-258 – на 26,4 %, KMS-283 – на 22,7 %. При введенні KMS-73, KMS-228, KMS-282, KMS-284 та KMS-303 діурез був взагалі відсутній.

Через 4 години від початку експерименту об'єм сечі у тварин дослідних груп порівняно з групою контролю достовірно зменшився (рис. 2). Найбільший вплив на діурез зумовили речовини: введення KMS-10 приводило до зменшення об'єму сечі на 55 %, KMS-71 – на 56,8 %, KMS-303 – на 67,6 %, KMS-73 – на 69,3 %, KMS-284 – на 74,8 %, KMS-282 – на 78,4 % та KMS-228 – на 87,4 %.

Після 6-ої години експерименту встановлено (рис. 3), що диуретична активність тварин, які отримували водні розчини похідних бензилової кислоти, зменшилась у всіх групах тварин, окрім тих, яким вводили KMS-10, KMS-19, KMS-68, KMS-229. Найбільший вплив мали речовини KMS-282, KMS-73 та KMS-228, які зменшили об'єм виділеної сечі у дослідних тварин на 51,5 %, 56,9 % та 56,9 % відповідно, порівняно з групою контрольних щурів.

Таким чином, у ході проведеного дослідження встановлено, що через 2 години від початку

Таблиця

**Вивчення діуретичної активності похідних бензилової кислоти  
у порівнянні з гіпотіазидом та фуросемідом**

Речовина	Діурез через		
	2 години, мл	4 години, мл	6 годин, мл
Контроль	0,44±0,05	1,11±0,06	1,30±0,08
KMS-10	0,11±0,03*	0,5±0,04*	1,21±0,07
KMS-19	0,49±0,03	0,75±0,11*	1,19±0,13
KMS-49	0,36±0,05	0,55±0,07*	1,13±0,03*
KMS-68	0,51±0,03*	0,74±0,05*	1,20±0,07
KMS-69	0,36±0,05	0,76±0,05*	1,04±0,05*
KMS-70	0,75±0,04*	0,96±0,03*	1,14±0,05*
KMS-71	0,31±0,05*	0,48±0,05*	0,74±0,05*
KMS-73	0*	0,34±0,05*	0,56±0,05*
KMS-228	0*	0,14±0,05*	0,56±0,05*
KMS-229	0,88±0,10*	1,09±0,06	1,26±0,05
KMS-230	0,21±0,02*	0,56±0,05*	1,00±0,04*
KMS-258	0,28±0,03*	0,65±0,04*	1,08±0,10*
KMS-282	0*	0,24±0,05*	0,63±0,09*
KMS-283	0,34±0,05*	0,70±0,04*	1,08±0,10*
KMS-284	0*	0,28±0,03*	0,91±0,05*
KMS-303	0*	0,36±0,05*	0,88±0,10*
Гіпотіазид	0,66±0,08*	1,95±0,07*	2,04±0,05*
Фуросемід	1,01±0,09*	2,18±0,1*	2,41±0,05*

Примітка. \* –  $p \leq 0,05$  по відношенню до контрольних тварин.

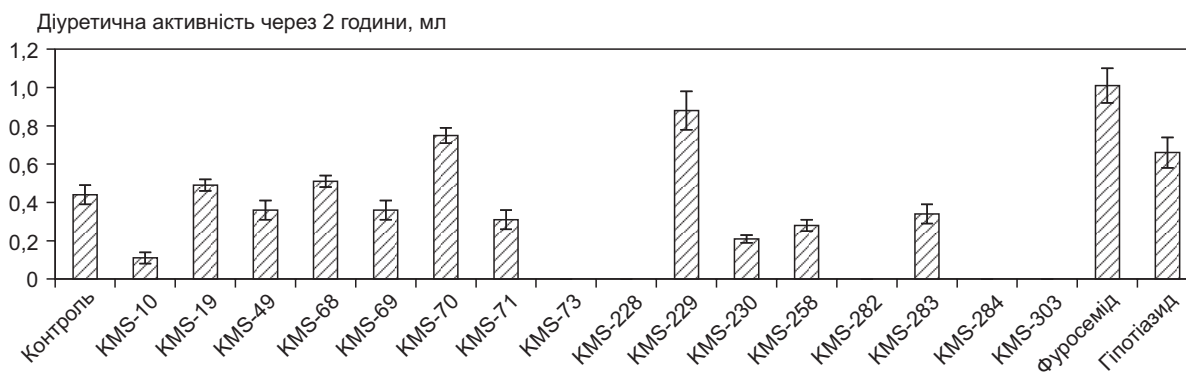


Рис. 1. Діуретична активність похідних бензилової кислоти через 2 години від початку експерименту (\* –  $p \leq 0,05$  по відношенню до контрольних тварин)

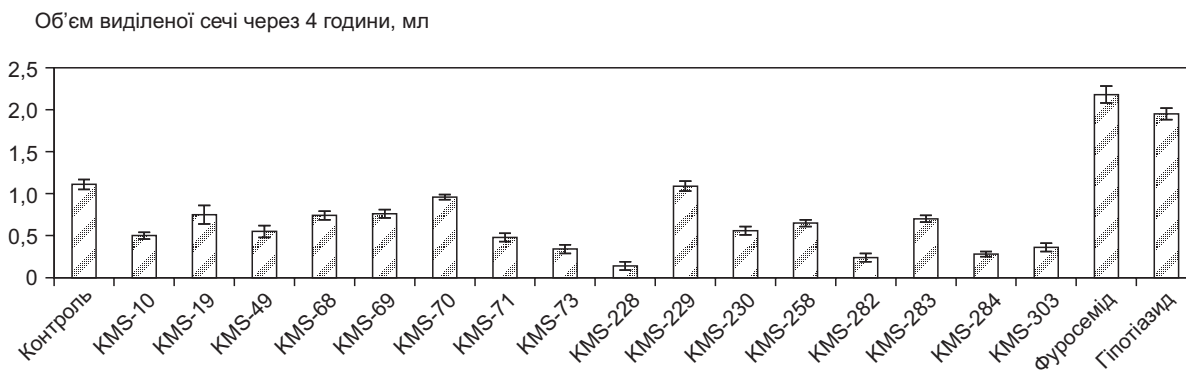


Рис. 2. Діуретична активність досліджуваних речовин через 4 години від початку експерименту (\* –  $p \leq 0,05$  по відношенню до контрольних тварин)

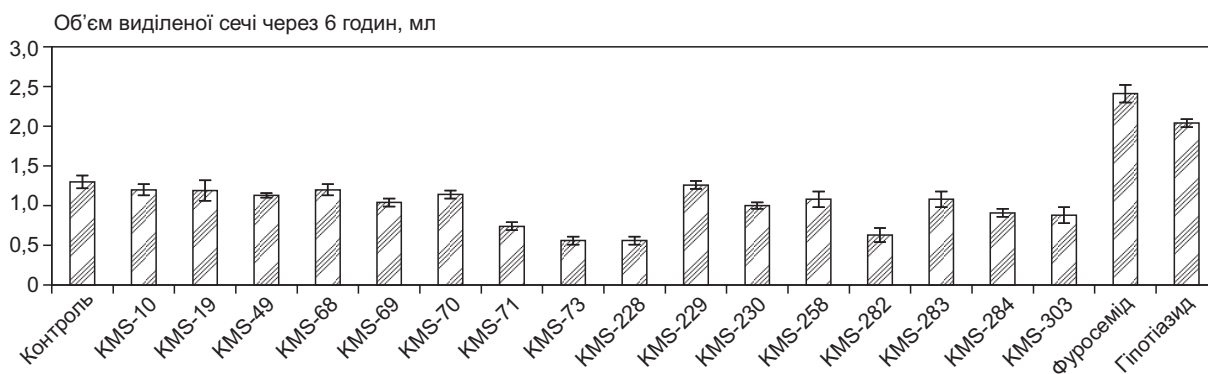


Рис. 3. Діуретична активність похідних бензилової кислоти через 6 годин від початку дослідження (\* –  $p \leq 0,05$  по відношенню до контрольних тварин)

експерименту діуретичну активність виявляють речовини KMS-68, KMS-70 та KMS-229. Найактивнішою виявилась сполука KMS-229 (метиловий естер 5-оксо-6,6-дифеніл-5,6-дигідро-4-Н-бензо[*d*]тієно[3,4-*b*]азепін-3-карбонової кислоти), що достовірно збільшувала об'єм виділеної сечі в 2 рази в порівнянні з контролем і вдвічі перевищувала активність гіпотіазиду. KMS-70 збільшувала діурез дослідних тварин на 70 % на 2 годині дослідження. Так як при введенні даних речовини на 4 та 6 годину від початку дослідження зберігався об'єм діурезу на рівні показника в групі контрольних тварин, можна

припустити, що KMS-229 та KMS-70 виступають в якості діуретиків короткої дії.

В той же час антидіуретичною активністю володіють сполуки KMS-73, KMS-228, KMS-282, KMS-284 та KMS-303, при введенні яких діурез у піддослідних тварин був взагалі відсутнім на момент першого спостереження (2 години).

#### ВИСНОВКИ

Проведено дослідження діуретичної активності нових похідних бензилової кислоти. Встановлено, що сполуки KMS-229 та KMS-70 виступають в якості діуретиків короткої дії.

**Конфлікт інтересів:** відсутній.

#### Перелік використаних джерел інформації

1. Литвинова О. Н. Изучение диуретической активности производных сукцинаминовых кислот. *Запорожский медицинский журнал*. 2008. №4 (49). С. 125-127.
2. Машковский М. Д. Лекарственные средства. Москва: Медицина, 2002. Т. 1. С.170, 477-479.
3. Tryshchuk N. M., Kireyev I. V., Kolisnyk S. V., Sytnik K. M. Determination of toxicity of new benzilic acid derivatives. *News of Pharmacy*. 2016. № 4 (88). P. 59-61.
4. Kireyev I. V., Kolisnyk S. V., Tryshchuk N. M., Sytnik K. M. The study of the antihypoxic activity of new derivatives of Benzilic Acid. *News of Pharmacy*. 2016. № 2 (86). P. 51-53.
5. Берхин Е. Б. Методы изучения действия новых химических соединений на функцию почек. *Хим. фарм. журнал*. 1977. Т. 11, № 5. С. 3-11.
6. Доклінічні дослідження лікарських засобів : метод. рек. / за ред. О. В. Стефанова. Київ : Авіцена, 2001. 528 с.
7. Пругло Є. С. Діуретична активність 3-(5-бромфуран-2-іл)-4-*R*-(4*H*)-1,2,4-тріазол-5-тіонів, їх *S*-похідних та 2-(5-бромфуран-2-іл)-5-*R'*-тіазоло[3,2-*b*][1,2,4]тріазол-6(5*H*)-онів. *Актуальні питання фармацевтичної та медичної науки та практики*. 2015. № 3 (19). С. 9-13.
8. Вивчення діуретичної активності іліденопохідних галогенідів 3,5-*R*-4*H*-аміно-*R*<sub>1</sub>-1,2,4-тріазолу / Т. С. Британова та ін. *Актуальні питання фармацевтичної та медичної науки та практики*. 2013. № 1 (11). С. 18-20.

#### References

1. Litvinova, O. N. (2008). *Zaporozhskii medicinskii zhurnal*, 4, 125-127.
2. Mashkovskii, M. D. (2002). *Lekarstvennyye sredstva*. (Vol. 1). Moscow: Meditsina, 170, 477-479.
3. Tryshchuk, N. M., Kireyev, I. V., Kolisnyk, S. V., Sytnik K. M. (2016). Determination of toxicity of new benzilic acid derivatives. *News of Pharmacy*, 4, 59-61.
4. Kireyev, I. V., Kolisnyk, S. V., Tryshchuk, N. M., Sytnik K. M. (2016). The study of the antihypoxic activity of new derivatives of Benzilic Acid. *News of Pharmacy*, 2, 51-53.
5. Berhin, E. B. (1977). *Him. farm. zhurnal*, 5, 3-11.
6. Stefanov O. V. (Ed.). (2001). *Doklinichni doslidzhennia likars'kykh zasobiv*. Kyiv: Avicena, 528.
7. Pruhlo, Ye. S. (2015). *Aktual'ni pitannia farmatsevtichnoi ta medichnoi nauky ta praktyky*, 3, 9-13.
8. Brytanova, T. S., Pruhlo, Ye. S., Hocolia, A. S., Panasenko, O. I., Knysh, Ye. H. (2013). *Aktual'ni pitannia farmatsevtichnoi ta medichnoi nauky ta praktyky*, 1, 18-20.

---

*Відомості про авторів / Information about authors / Сведения об авторах*

**Тришук Н. М.**, кандидатка медичних наук, доцентка кафедри фармакотерапії, Національний фармацевтичний університет (<https://orcid.org/0000-0002-6680-2060>). E-mail: trychshuk1@gmail.com

**Tryschuk N. M.**, Candidate of Medicine (Ph.D.), associate professor of the Department of Pharmacotherapy, National University of Pharmacy (<https://orcid.org/0000-0002-6680-2060>). E-mail: trychshuk1@gmail.com

**Тришук Н. М.**, кандидат медицинских наук, доцент кафедры фармакотерапии, Национальный фармацевтический университет (<https://orcid.org/0000-0002-6680-2060>). E-mail: trychshuk1@gmail.com

**Кіреєв І. В.**, доктор медичних наук, професор, завідувач кафедри фармакотерапії, Національний фармацевтичний університет (<https://orcid.org/0000-0002-5413-9273>). E-mail: ivkireev@ukr.net

**Kireyev I. V.**, Doctor of Medicine (Dr. habil.), professor, head of the Department of Pharmacotherapy, National University of Pharmacy (<https://orcid.org/0000-0002-5413-9273>). E-mail: ivkireev@ukr.net

**Киреев И. В.**, доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой фармакотерапии, Национальный фармацевтический университет (<https://orcid.org/0000-0002-5413-9273>). E-mail: ivkireev@ukr.net

**Ситник К. М.**, кандидат фармацевтичних наук, доцент кафедри органічної хімії, Національний фармацевтичний університет (<https://orcid.org/0000-0002-8987-9917>). E-mail: sytnik.kostiantyn@gmail.com

**Sytnik K. M.**, Candidate of Pharmacy (Ph.D.), associate professor of the Organic Chemistry Department, National University of Pharmacy (<https://orcid.org/0000-0002-8987-9917>). E-mail: sytnik.kostiantyn@gmail.com

**Сытник К. М.**, кандидат фармацевтических наук, доцент кафедры органической химии, Национальный фармацевтический университет (<https://orcid.org/0000-0002-8987-9917>). E-mail: sytnik.kostiantyn@gmail.com

**Колісник С. В.**, доктор фармацевтичних наук, професор кафедри аналітичної хімії, Національний фармацевтичний університет (<https://orcid.org/0000-0002-4920-6064>). E-mail: s\_kolesnik@nuph.edu.ua

**Kolisnyk S. V.**, Doctor of Pharmacy (Dr. habil.), professor of the Department of Analytical Chemistry, National University of Pharmacy (<https://orcid.org/0000-0002-4920-6064>). E-mail: s\_kolesnik@nuph.edu.ua

**Колесник С. В.**, доктор фармацевтических наук, профессор кафедры аналитической химии, Национальный фармацевтический университет (<https://orcid.org/0000-0002-4920-6064>). E-mail: s\_kolesnik@nuph.edu.ua

*Адреса для листування:* 61002, м. Харків, вул. Пушкінська, 53, кафедра аналітичної хімії НФаУ. Тел. (0572) 679193.

E-mail: s\_kolesnik@nuph.edu.ua

*Mailing address:* 53, Pushkinska str., Kharkiv, 61002, Ukraine, Department of Analytical Chemistry NUPh. +380 572679193.

E-mail: s\_kolesnik@nuph.edu.ua

*Адрес для переписки:* 61002, г. Харьков, ул. Пушкинская, 53, кафедра аналитической химии НФаУ. (0572) 679193.

E-mail: s\_kolesnik@nuph.edu.ua

---

Надійшла до редакції 09.06.2020 р.