

ЗАЛЕЖНІСТЬ ГОСТРОЇ ТОКСИЧНОСТІ ТА ДІУРЕТИЧНОЇ АКТИВНОСТІ ВІД ХІМІЧНОЇ СТРУКТУРИ В РЯДУ ХЛОРИДІВ 1-АЦЕТАМІДО-4-ЗАМІЩЕНИХ 1,2,4-ТРИАЗОЛУ

В.В. Шикова

Національний фармацевтичний університет, м. Харків

Проведено дослідження залежності гострої токсичності та діуретичної активності від хімічної структури серед 11 вперше синтезованих сполук в ряду заміщених хлоридів 1-ацетамідо-4-заміщених 1,2,4-триазолу.

У досліджах на білих щурах лінії Вістар встановлено, що більшість досліджуваних сполук серед заміщених хлоридів 1-ацетамідо-4-заміщених 1,2,4-триазолу збільшували діурез за 4 години спостереження на 33,5–187% ($p < 0,05$). Найбільший діуретичний ефект виявлено у хлориду 1-ацетамідо-4-(2,4-дихлорбензиліден)аміно-1,2,4-триазолу (спол. 5), який сприяв збільшенню екскреторної функції нирок на 187%. Сполука 5 перевищувала діуретичний ефект гіпотіазиду у 2,7 рази.

ВСТУП

На цей час важливою проблемою сучасної клінічної нефрології є корекція порушень у регуляції стабільності концентрації осмотично активних речовин у крові та інших рідинах внутрішнього середовища організму, їх об'єму, концентрації кожного з іонів і кислотно-основної рівноваги. Регуляція швидкості кожного з цих процесів відповідними рефлекторними механізмами забезпечує точне виконання нирками їх гомеостатичної функції. Підвищення рівня натрію у крові та міжклітинному просторі призводить до підвищення осмотичного тиску, затримання води у тканинах і утворення набряків [1]. Скарги хворої людини, симптоми хвороби відображають порушення тих або інших функцій нирок. Зміни в організмі можуть бути внаслідок патологічних процесів, які відбуваються у нирках або в інших системах регуляції відповідних функцій та проявляються набряками, артеріальною гіпертонією, уремією, анемією та ін.

Набряки спостерігаються при хворобах різного генезу: артеріальній гіпертензії, хронічній серцевій недостатності, нефротичному синдромі, хронічній нирковій недостатності, при ожирінні, нецукровому діабеті [2, 3]. При лікуванні артеріальної гіпертензії використовують комбіновану фармакотерапію: блокатори ангіотензину II (валсартан, ірбесартан) та тіазидні діуретики (гідрохлортіазид) [4–9], які сприяють зниженню реабсорбції іонів натрію у проксимальних канальцях нефронів, виведенню іонів магнію, кальцію та сечової кислоти [10–15].

У гомеостазі важливу роль відіграють механізми, які забезпечують сталість об'єму крові та всієї позаклітинної рідини, а також стабільну концентрацію у ній осмотично активних речовин та окремих іонів. При лікуванні порушень водно-електролітного балансу проводиться фармакологічна корекція екскреторної функції нирок за допомогою діуретичних засобів. Поряд з вираженим діуретичним ефектом сечогінні засоби мають небажані ефекти (гіпокаліємію, гіпохлоремічний алкалоз, метаболічний ацидоз, гіперліпідемію, гіперглікемію, азотемію, порушення білкового обміну та ін.) [16], які обмежують їх застосування у клінічній нефрології.

Пошук біологічно активних речовин, які покращують видільну функцію нирок, проводиться серед різних груп органічних сполук. Нашу увагу привернули заміщені 1,2,4-триазолу [17], які відіграють важливу роль у корекції діяльності функцій організму.

МЕТА РОБОТИ

Метою дослідження було вивчення залежності гострої токсичності та діуретичної активності від хімічної будови серед хлоридів 1-ацетамідо-4-заміщених 1,2,4-триазолу.

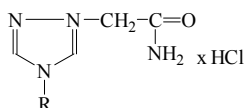
МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ

Об'єктом дослідження були 11 синтезованих сполук у ряду хлоридів 1-ацетамідо-4-заміщених 1,2,4-тріазолу. Гостру токсичність вивчали на інтактних білих мишах масою 18–24 г, а ЛД₅₀ розраховували за методом Кьорбера [18]. Дослідження діуретичної активності проводили на білих щурах лінії Вістар масою 140–190 г за методом Є.Б. Берхіна [19, 20]. При вивченні водного діурезу щурів витримували на постійному раціоні при вільному доступі до води. Перед водним навантаженням тварин утримували впродовж 2 годин без їжі та води. Потім щурам вводили внутрішньошлунково за допомогою спеціального металевого зонда досліджувані речовини дозою 0,01 ЛД₅₀ у вигляді 3–5% тонкодисперсної водної суспензії, стабілізованої твіном–80. Сечу збирали щогодини впродовж 4 годин. Одержані результати обробляли прийнятими методами варіаційної статистики за критерієм t Стьюдента з використанням програмного забезпечення “Windows–2000”, електронних таблиць Excel.

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Встановлено, що хлориди 1-ацетамідо-4-заміщених-1,2,4-тріазолу (спол. 1–11) належать до помірно токсичних та малотоксичних речовин [21]. Параметри гострої токсичності даних сполук знаходяться у діапазоні від 185 до 524 мг/кг (табл. 1).

Таблиця 1 – Гостра токсичність хлоридів 1-ацетамідо-4-заміщених 1,2,4-тріазолу



Номер сполуки	Назва радикала	Параметри гострої токсичності (мг/кг)		
		ЛД ₁₆	ЛД ₅₀	ЛД ₈₄
1	Аміно	290,0	345,0±18,3	409,0
2	<i>n</i> -Диметиламінобензиліденаміно	120,0	185,0±19,6	256,0
3	(2-Окси-5-бромбензиліден)аміно	240,0	295,0±18,4	360,0
4	<i>n</i> -Бромбензиліденаміно	220,0	315,0±18,4	340,0
5	(2,4-Дихлорбензиліден)аміно	230,0	275,0±15,9	320,0
6	(2-Оксиафтиліден)аміно	310,0	365,0±18,4	430,0
7	<i>n</i> -Метоксибензиліденаміно	390,0	455,0±18,4	510,0
8	<i>o</i> -Метоксибензиліденаміно	370,0	445,0±19,2	500,0
9	(2,4-Диметоксибензиліден)аміно	440,0	515,0±19,9	580,0
10	<i>m</i> -Нітробензиліденаміно	470,0	524,0±14,6	565,0
11	<i>o</i> -Оксибензиліденаміно	332,0	376,0±14,7	428,0

Найбільш токсичною виявилася сполука 2, яка має у 4-му положенні молекули ацетаттріазолу *n*-диметиламінобензиліденаміновий радикал. ЛД₅₀ даної речовини дорівнює 185 мг/кг. Заміна *n*-диметиламінобензиліденамінового (спол. 2) радикала на аміновий (спол. 1), 2,4-дихлорбензиліденаміновий (спол. 5), *m*-нітробензиліденаміновий (спол. 10), 2-окси-5-бромбензиліденаміновий (спол. 3), 2,4-диметоксибензиліденаміновий (спол. 9) і *o*-метоксибензиліденаміновий (спол. 8) призводить до зменшення гострої токсичності. Найменш токсичною виявилася сполука 10, ЛД₅₀ якої дорівнює 524 мг/кг.

Аналіз представлених результатів дослідження впливу на видільну функцію нирок у білих щурів лінії Вістар (табл. 2) свідчить, що більшість хлоридів 1-ацетамідо-4-заміщених 1,2,4-тріазолу (спол. 1–11) спричиняють збільшення кількості виділюваної сечі на 33,5–187%. Найбільший діуретичний ефект виявлено у хлориду 1-ацетамідо-4-(2,4-дихлорбензиліден)аміно-1,2,4-тріазолу (спол. 5), який дозою 5,5 мг/кг викликав збільшення діурезу на 187%. Заміна у 4-му положенні молекули 1,2,4-тріазолу 2,4-дихлорбензиліденамінового (спол. 5) радикала

на аміновий (спол. 1), *o*-метокси-бензиліденаміновий (спол. 8), *m*-нітробензиліденаміновий (спол. 10) і *n*-метоксибензиліденаміновий (спол. 7) призводить до зменшення діуретичного ефекту.

Таблиця 2 – Вплив 4-моно- і 3,5-дизаміщених 1,2,4-триазолу на видільну функцію нирок у білих щурів лінії Вістар ($n = 7$)

Номер сполуки	Доза, мг/кг	Діурез за 2 години, мл	У % до контролю	Діурез за 4 години, мл	У % до контролю
1	6,9	1,51 ± 0,18	134,8	4,36 ± 0,24*	182,4
2	3,7	1,25 ± 0,15	112,5	3,42 ± 0,19*	143,1
3	5,9	0,94 ± 0,14	83,9	1,92 ± 0,18	80,3
4	6,3	0,83 ± 0,16*	74,1	1,84 ± 0,11*	77,0
5	5,5	2,19 ± 0,11*	195,5	6,86 ± 0,09*	287,0
6	7,7	1,36 ± 0,13	121,4	3,19 ± 0,17	133,5
7	9,1	1,42 ± 0,12	126,8	3,74 ± 0,19*	156,5
8	8,9	1,48 ± 0,09	132,1	4,25 ± 0,19*	177,8
9	10,3	1,39 ± 0,08	124,1	4,09 ± 0,21*	171,1
10	10,5	1,56 ± 0,14	139,3	3,49 ± 0,13	146,0
11	7,5	0,94 ± 0,11*	75,8	1,82 ± 0,15*	76,2
Гіпотіазид	25,0	2,11 ± 0,18*	163,6	4,01 ± 0,19*	167,7
Адіурекрин	10,0	0,92 ± 0,07*	71,3	1,24 ± 0,09*	52,0
Контроль	–	1,29 ± 0,12	100,0	2,39 ± 0,16	100,0

Примітка. *, ** – вірогідність результатів при $p < 0,05$ і $p < 0,01$ відповідно порівняно з групою контролю

При заміні (2,4-дихлорбензиліден)амінового радикала (спол. 5) на (2-окси-5-бромбензиліден)аміновий (спол. 3) і *n*-бромбензиліденаміновий (спол. 4) замісники спостерігали зменшення кількості виділеної сечі на 19,7% та 23% відповідно.

Вплив на екскреторну функцію нирок хлоридів 1-ацетамідо-4-заміщених 1,2,4-триазолу показав, що сполука 5 перевищувала дію еталонного препарату порівняння – гіпотіазиду у 2,7 раза.

ВИСНОВКИ

1 В експериментах на щурах показано, що більшість хлоридів 1-ацетамідо-4-заміщених 1,2,4-триазолу проявляють діуретичний ефект. Найбільшу активність серед них проявила сполука 5 – хлорид 1-ацетамідо-4-(2,4-дихлорбензиліден)аміно-1,2,4-триазолу, яка перевищувала відповідну дію гіпотіазиду у 2,7 раза.

2 Хлориди 1-ацетамідо-4-заміщених 1,2,4-триазолу є перспективними речовинами у плані подальшого проведення цілеспрямованого синтезу і фармакологічного скринінгу з метою створення на їх основі фармакологічно активних речовин.

SUMMARY

The research of dependence of an acute toxicity and diuretic activity from chemical structure among the 11 pioneer synthesized substances in series of replaced chlorides 1-acetamido-4-replaced 1,2,4-triazole are carried out.

The results of experiments carried out on white rats of a line Bicmap fixed, that the majority of investigated compounds among replaced chlorides 1-acetamido-4-replaced 1,2,4-triazole increased a diuresis to 4 hours of observation by 33,5–187 % ($p < 0,05$). Greatest diuretic effect had the chloride of 1-acetamido-4-(2,4-dichlorobenzylidene)-amino-1,2,4-triazole (compound 5), which assisted for increase excretory functions of kidney on 187 %. The compound 5 exceeded diuretic effect of hydrochlorothiazide 2,7 times.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Глезер Г.А. Диуретики. Руководство для врачей. – М.: Интербук-бизнес, 1993. – 352 с.
2. Наточин Ю.В. Уровни и механизмы интеграции деятельности почки // Успехи физиол. наук. – 1998. – Т.29, №1. – С. 3–23.

3. Шейман Д.А. Патологическая почка / Пер. с англ.–2-е изд., испр. – М.; СПб.: БИНОМ; Невский диалект, 1999. – 206 с.
4. Improving blood pressure control: increase the dose of diuretic or switch to a fixed-dose angiotensin receptor blocker/diuretic? the valsartan hydrochlorothiazide diuretic for initial control and titration to achieve optimal therapeutic effect (Val-DICTATE) trial / W.B.White, D.A. Calhoun, R. Samuel et al. // J. Clin. Hypertens. – 2008. – Vol. 10, № 6. – P. 450–458.
5. Initial combination therapy with irbesartan/hydrochlorothiazide for hypertension: an analysis of the relationship between baseline blood pressure and the need for combination therapy / S. Franklin, P. Lapuerta, D. Cox, M. Donovan // J. Clin. Hypertens. – 2007. – Vol. 9, № 12. – P. 15–22.
6. Patel J. Use of furosemide and other sulfonamide nonantibiotics in patients with sulfa allergy // J. Am. Pharm. Assoc. – 2003. – Vol. 48, № 4. – P. 436.
7. Randomized, double-blinded trial evaluation of valsartan/hydrochlorothiazide combination therapy in mild to moderate essential hypertension in north-east China / S. Zhang, B. Yu, L. Li et al. // J. Int. Med. Res. – 2008. – Vol. 36, № 4. – P. 630–637.
8. Razzaghi M.R., Heidari F. A comparative study on the effect of lidocaine and furosemide on urinary output and graft function after renal transplantation // Urol J. – 2004. – Vol. 1, № 4. – P. 256–258.
9. Saunders E., Cable G., Neutel J. Predictors of blood pressure response to angiotensin receptor blocker/diuretic combination therapy: a secondary analysis of the irbesartan/hydrochlorothiazide blood pressure reductions in diverse patient populations (INCLUSIVE) study // J. Clin. Hypertens. – 2008. – Vol. 10, № 1. – P. 27–33.
10. Acute effects of low and high intravenous doses of furosemide on myocardial function in anuric haemodialysis patients: a tissue Doppler study / S.Y. Hayashi, A. Seeberger, B. Lind et al. // Nephrol. Dial. Transplant. – 2008. – Vol. 23, № 4. – P. 1355–1361.
11. Effects of mannitol alone and mannitol plus furosemide on renal oxygen consumption, blood flow and glomerular filtration after cardiac surgery / B. Redfors, K. Swärd, J. Sellgren, S.E. Ricksten // Intensive Care Med. – 2008. – № 9. – P. 32–39.
12. Ekman M, Bienfait-Beuzon C, Jackson J. Cost-effectiveness of irbesartan/hydrochlorothiazide in patients with hypertension: an economic evaluation for Sweden // J. Hum. Hypertens. – 2008. – №17. – P. 44–50.
13. Goetschalckx K., Ceuppens J., Van Mieghem W. Hydrochlorothiazide-associated noncardiogenic pulmonary oedema and shock: a case report and review of the literature // Acta Cardiol. – 2007. – Vol. 62, № 2. – P. 215–220.
14. High-Dose Furosemide and Small-Volume Hypertonic Saline Solution Infusion for the Treatment of Leg Edema in Advanced Cancer Patients / S. Mercadante, P. Villari, P. Ferrera et al. // J. Pain Symptom Manage. – 2008. – № 12. – P. 15–18.
15. Impact of intravenous furosemide on flow rate characteristics and clinic waiting times / D.J. Allen, S.H. Ewe, Kucheria R. et al. // Int. J. Urol. – 2008. – Vol. 15, № 4. – P. 344–345.
16. Машковский М.Д. Лекарственные средства: В 2 томах. – 14-е изд., перераб., испр. и доп. – М.: ООО “Новая волна”, 2000. – Т.1. – 540 с.
17. Панасенко О.І. Вивчення впливу на дію барбітуратів S-похідних 1, 2, 4-триазол-3-тіону та похідних тіазоло-(3,2-В)-1,2,4-триазолу // Медична хімія. –Т.6, №1. – 2004. – С. 23–26.
18. Сернов Л.Н., Гацура В.В. Элементы экспериментальной фармакологии. – М.: Медицина, 2000. – С. 308–328.
19. Берхин Е.Б. Методы изучения действия новых химических соединений на функцию почек // Хим.–фарм. журн. – 1977. – Т.11, № 5. – С. 3–11.
20. Доклінічні дослідження лікарських засобів / За ред. О.В.Стефанова. – К.: Видавничий дім “Авіцена”, 2001. – 528 с.
21. Сидоров К.К. О классификации токсичности ядов при парентеральных способах введения // Токсикология новых пром. хим. в-в. – М., 1973. – Вып. 13. – С. 47–60.

Шикова В.В., канд. мед. наук, доцент

Надійшла до редакції 25 листопада 2008 р.