

ИЗУЧЕНИЕ ДИУРЕТИЧЕСКОЙ АКТИВНОСТИ СОЛЕЙ ЗАМЕЩЕННЫХ АКРИДИНИЛ-9-ТИОУКСУСНЫХ КИСЛОТ

М.В. Савохина

Национальный фармацевтический университет, г. Харьков

Изучение зависимости диуретической активности от химической структуры в ряду замещенных солей акридинил-9-тиоуксусных кислот проводили на белых крысах по методу Е.Б. Берхина. В качестве препаратов сравнения использовали гипотиазид и фуросемид.

На силу диуретической активности оказывает влияние введение различных заместителей в молекулу акридинил-9-тиоуксусных кислот.

Среди 55 исследованных веществ наибольшей диуретической активностью обладает соединение 4 (калиевая соль 2-хлоракридинил-9-тиоуксусной кислоты), которое превосходит действие гипотиазида, но уступает фуросемиду.

ВВЕДЕНИЕ

Диуретики занимают важное место в арсенале современных лекарственных средств для лечения различных заболеваний [6,15].

Отеки любого происхождения, гиперводемические состояния, сосудистая, почечная или печеночная гипертензии - это далеко не полный перечень патологических состояний, которые нуждаются в назначении мочегонных средств [3,5,6,7]. Современная медицина располагает значительным количеством эффективных диуретических средств (фуросемид, этакриновая кислота, клопамид, гипотиазид, амилорид, спиронолактон и др.). Однако наряду с мочегонным эффектом, они могут оказывать побочные действия на организм больного (метаболический алкалоз, гипокалиемия, гиперлипидемия и др.) [2,5, 7,8,10,13,14,16].

В связи с этим современная экспериментальная фармакология уделяет много внимания поиску новых, более эффективных и менее токсичных диуретических препаратов [9,12].

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Исследование зависимости диуретической активности от химической структуры в ряду производных акридина как источника новых биологически активных веществ синтетического происхождения [1,11].

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Изучение влияния замещенных солей акридинил-9-тиоуксусных кислот на деятельность почек проводили на белых крысах массой 160-180 г по методу Е.Б. Берхина [4]. При изучении водного диуреза крысы содержали на постоянном пищевом рационе при свободном доступе к воде. До водной нагрузки крысы выдерживали в течение двух часов без пищи и воды. Изучаемые соединения с помощью металлического зонда вводили крысам внутривентрикулярно в дозе 0,02 ЛД₅₀ в виде тонкодисперсной водной суспензии, стабилизированной твином-80. Спустя 30 минут крысам внутривентрикулярно с помощью специального зонда вводили подогретую водопроводную воду (водная нагрузка) из расчета 3 мл на 100 г массы тела животного. Затем животных помещали в индивидуальные клетки, приспособленные для сбора мочи. Количество выделившейся мочи у крыс регистрировали через каждый час в течение 4 часов [4, 6].

Фармакологическую активность солей замещенных акридинил-9-тиоуксусных кислот сравнивали с лекарственными препаратами: фуросемидом, гипотиазидом, адиурекрином [2,8,10].

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

На основании результатов компьютерного прогноза была изучена диуретическая активность исследуемых солей акридинил-9-тиоуксусных кислот. Результаты проведенных исследований представлены в табл.1 и на рис.1.

Таблица 1 - Диуретическая активность солей замещенных акридинил-9-тиоуксусных кислот в опытах на белых крысах (n=7)

Номер соединения	Доза, мг/кг	Диурез			
		через 2 часа		через 4 часа	
		(M ± m), мл	В % к контролю	(M ± m), мл	В % к контролю
1	2	3	4	5	6
1	8,9	1,84 ± 0,14*	135,3	3,84 ± 0,11*	146,6
2	5,7	1,24 ± 0,11	91,2	2,75 ± 0,07	105,0
3	5,4	1,48 ± 0,13	108,8	2,71 ± 0,11	103,4
4	2,5	3,12 ± 0,09**	229,4	5,72 ± 0,06***	218,3
5	2,4	2,32 ± 0,21*	170,6	4,45 ± 0,13*	169,8
6	7,4	2,04 ± 0,08*	150,0	4,62 ± 0,08**	176,3
7	4,7	1,94 ± 0,07*	142,6	4,88 ± 0,12**	186,3
Контроль	-	1,36 ± 0,13	100	2,62 ± 0,11	100
8	2,1	1,86 ± 0,19*	128,3	3,48 ± 0,12*	134,4
9	5,3	1,64 ± 0,21	113,1	3,24 ± 0,09*	125,1
10	4,9	1,32 ± 0,16	91,0	1,82 ± 0,11*	70,3
11	2,7	1,98 ± 0,21*	136,6	2,98 ± 0,24	115,1
12	3,3	1,34 ± 0,18	92,4	1,94 ± 0,06*	74,9
13	2,7	1,12 ± 0,17*	77,2	2,12 ± 0,13	81,9
14	4,4	1,63 ± 0,19	112,4	3,54 ± 0,08*	136,7
Контроль	-	1,45 ± 0,13	100	2,59 ± 0,19	100
15	7,7	1,64 ± 0,16	115,5	3,92 ± 0,21*	149,0
16	1,7	1,52 ± 0,14	107,0	4,18 ± 0,08*	158,9
17	4,9	2,87 ± 0,09**	202,1	4,19 ± 0,13*	159,3
18	4,4	2,54 ± 0,11*	178,9	5,16 ± 0,11**	196,2
19	6,2	1,62 ± 0,15	114,1	2,96 ± 0,06	112,5
20	3,0	1,70 ± 0,04*	119,7	3,78 ± 0,13*	143,7
21	5,4	2,05 ± 0,11*	144,4	3,16 ± 0,09*	120,2
Контроль	-	1,42 ± 0,13	100	2,63 ± 0,21	100
22	6,5	1,29 ± 0,22	83,8	2,02 ± 0,31*	78,9
23	3,3	1,84 ± 0,08*	119,5	1,93 ± 0,24*	75,4
24	3,4	2,12 ± 0,17*	137,7	3,48 ± 0,14*	135,9
25	4,8	2,08 ± 0,14*	135,1	3,79 ± 0,22*	148,0
26	2,3	2,35 ± 0,23*	152,6	3,71 ± 0,19*	144,9
27	1,4	2,19 ± 0,16*	142,2	3,31 ± 0,27*	129,3
28	7,2	2,76 ± 0,19	179,2	4,89 ± 0,25*	191,0
Контроль	-	1,54 ± 0,09	100	2,56 ± 0,21	100
29	7,4	1,88 ± 0,11*	130,6	3,81 ± 0,13*	141,6
30	5,7	1,74 ± 0,13*	120,8	2,98 ± 0,11	110,8
31	3,7	2,29 ± 0,14*	159,0	4,52 ± 0,09**	168,0
32	4,4	2,24 ± 0,22*	155,6	3,78 ± 0,28*	140,5
33	4,9	1,94 ± 0,18*	134,7	2,36 ± 0,24	87,7

Продолжение таблицы 1

1	2	3	4	5	6
34	1,5	1,76 ± 0,16*	122,2	4,76 ± 0,17**	177,0
35	3,6	1,48 ± 0,14	102,8	2,28 ± 0,29	84,8
Контроль	-	1,44 ± 0,11	100	2,69 ± 0,08	100
36	2,5	1,18 ± 0,13*	74,7	2,21 ± 0,12	86,0
37	3,5	2,49 ± 0,14*	157,6	3,88 ± 0,09*	151,0
38	2,5	2,58 ± 0,16*	163,3	3,56 ± 0,11*	138,5
39	1,8	2,35 ± 0,17*	148,7	2,95 ± 0,07	114,8
40	2,3	1,75 ± 0,11	110,8	2,12 ± 0,13	82,5
41	4,4	1,68 ± 0,09	106,3	2,38 ± 0,24	92,6
42	3,3	1,82 ± 0,10	115,2	1,97 ± 0,17*	76,7
Контроль	-	1,58 ± 0,09	100	2,57 ± 0,14	100
43	2,2	2,27 ± 0,11*	146,5	4,62 ± 0,12*	186,3
44	3,8	2,59 ± 0,08*	167,1	2,36 ± 0,07	95,2
45	2,8	2,26 ± 0,21*	145,8	2,03 ± 0,06*	81,9
46	3,6	0,74 ± 0,27*	47,7	1,86 ± 0,09*	75,0
47	5,2	1,14 ± 0,08*	73,5	2,09 ± 0,13	84,3
48	4,2	2,27 ± 0,11*	146,5	4,84 ± 0,10**	195,2
49	2,1	2,59 ± 0,08*	167,1	4,19 ± 0,27*	169,0
Контроль	-	1,55 ± 0,09	100	2,48 ± 0,14	100
50	5,8	2,27 ± 0,11*	155,5	4,24 ± 0,22*	168,3
51	1,7	1,59 ± 0,18	108,9	2,46 ± 0,27	97,6
52	3,8	2,26 ± 0,21*	154,8	3,61 ± 0,26*	143,3
53	5,2	2,74 ± 0,27*	187,7	4,24 ± 0,29*	168,5
54	6,9	1,14 ± 0,08*	78,1	1,88 ± 0,23*	74,6
55	6,4	1,27 ± 0,11	86,9	1,75 ± 0,22*	69,4
Гипотиазид	50,0	2,26 ± 0,1*3	154,8	4,26 ± 0,14*	169,0
Фуросемид	40,0	3,58 ± 0,21**	245,2	7,24 ± 0,27***	287,3
Адиурекрин	8,0	0,84 ± 0,11**	57,5	1,36 ± 0,18*	54,0
Контроль	-	1,46 ± 0,12	100	2,52 ± 0,16	100
<i>Примечание.</i> * – достоверность результатов при $p < 0,05$, ** – при $p < 0,01$ и *** – при $p < 0,001$ соответственно, по сравнению с контрольной группой					

Анализ представленных данных показывает, что большинство калиевых солей акридирил-9-тиоуксусных кислот (соед. 1-10) оказывают выраженное влияние на выделительную функцию почек. Так, соединения 1, 4, 5, 6, 7 и 8 увеличивают диурез за 4 часа в пределах 46,6- 118,3 %. Наибольший диуретический эффект оказывает соединение 4, которое увеличивает диурез за 4 часа в среднем на 118,3% ($p < 0,01$). Перемещение атома хлора со 2-го положения (соед.4) в 3-е (соед.5) или 4-е (соед.6) акридинового кольца приводит к снижению диуретической активности с 118,3% до 69,8%. Замена во 2-м положении атома хлора (соед.4) на метоксигруппу (соед.2) и этоксигруппу (соед.3) приводит к утрате диуретической активности.

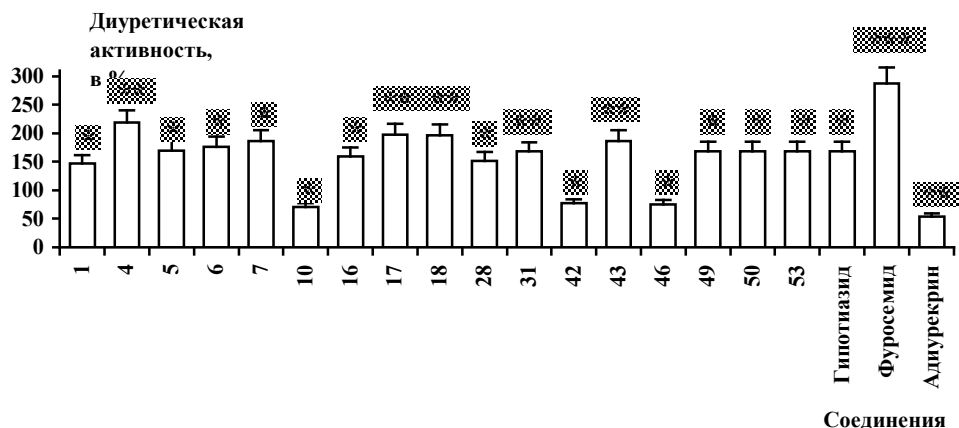


Рисунок 1 – Диуретическая активность солей замещенных акридинил-9-тиоуксусных кислот, гипотиазида, фуросемида и адиурекрина

Примечание. * – достоверность результатов при $p < 0,05$, ** – при $p < 0,01$ и *** – при $p < 0,001$ соответственно по сравнению с контрольной группой

Среди морфолиновых солей акридинил-9-тиоуксусных кислот (соед.11-22) большинство веществ увеличили диурез на 36,7-96,2% ($p < 0,05$). Наибольший диуретический эффект вызывает соединение 18, которое за 4 часа увеличило диурез на 96,2% ($p < 0,01$) и по диуретической активности превосходит гипотиазид на 27,2% ($p < 0,05$). Перемещение атома хлора с 4-го положения акридинового кольца (соед.18) во 2-е (соед.14, 20) и 3-е (соед.15) приводит к уменьшению диуретической активности исследуемых веществ. Введение во 2-е положение метокси- (соед.12) и этоксигрупп (соед.13) вместо атома хлора (соед.14) приводит к проявлению антидиуретической активности.

Умеренную диуретическую активность проявили большинство пиперидиновых солей акридинил-9-тиоуксусных кислот (соед.23-33). Так, соединения 24, 29, 31 и 32 вызывали увеличение диуреза на 29-68% ($p < 0,05$). Наибольший диуретический эффект в данном ряду оказывало соединение 31, которое в дозе 3,7 мг/кг вызывало увеличение диуреза за 4 часа в среднем на 68% ($p < 0,05$). Замена в акридиновом кольце атома хлора на 2-этоксильный (соед.30), 4-метоксильный (соед.33) приводит к снижению диуретической активности.

В ряду диэтиламиновых солей акридинил-9-тиоуксусных кислот (соед.34-45) выраженное диуретическое действие проявило соединение 43, которое увеличило диурез за 4 часа на 86,3% ($p < 0,01$). Введение в акридиновое кольцо вместо атома хлора (соед.43) 2-метоксильного (соед.44), 4-метоксильного (соед.45) радикалов, а в 7-е положение нитрогруппы приводит к утрате диуретической активности.

Наиболее выраженный диуретический эффект оказало соединение 48, которое в дозе 4,2 мг/кг способствовало увеличению диуреза за 4 часа в среднем на 95,2%. Перемещение со 2-го положения акридинового кольца атома хлора (соед.48) в 3-е (соед.49) и 4-е (соед.50) приводит к снижению диуретической активности исследуемых веществ. Антидиуретический эффект был выявлен у соединений 46, 54 и 55, которые угнетали выделение мочи на 25%; 25,4 и 30,6% соответственно.

ВЫВОДЫ

Таким образом, среди изученных веществ наибольший диуретический эффект оказывало соединение 4 (калиевая соль 2-хлоракридинил-9-

тиоуксусной кислоты), которое превосходит действие гипотиозида, но уступает активности фуросемиду.

SUMMARY

THE STUDY OF THE DIURETICAL ACTIVITY OF THE SALTS REPLACED BY ACRIDINIL-9-THIOACETIC OF ACIDS

M.V. Savokhina

The study of dependence of diuretical activity from a chemical structure among substituted for salts of akridinil-9-thioacetic acids was conducted on white rats on the method E.B. Berhina. Hypothiazid and furosemid were used as the comparative drags.

On force of diuretical activity influences introduction of different deputies to the molecule of akridinil-9-thioacetic acids.

Among 55 explored matters, the most diuretical activity has connection of 4 (potassium salt of 2-chlorakridinil-9-thioacetic acid), which surpasses action of hypothiazid, but makes concessions to furosemid.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- 1 Акридин – основа для создания лекарственных средств / А.К.Сухомлинов, Д.К.Шаха, З.Г.Сычева и др // Фармац. журн.-1984.-№1.-С.29-34.
- 2 Белоусов Ю.Б., Моисеев В.С., Лепахин В.К. Клиническая фармакология и фармакотерапия. – М.: Универсум Паблишинг, 1997. – С. 280-283.
- 3 Берхин Е.Б. Фармакология почек и ее физиологические основы. – М.: Медицина, 1979.– 336 с.
- 4 Берхин Е.Б. Методы изучения влияния новых химических соединений на функцию почек // Хим.-фармац.журн.-1977.-Т.11, № 5.- С. 3-11.
- 5 Гиляревский С.Р. Обеспечение безопасности применения диуретиков при лечении сердечно-сосудистых заболеваний: роль калийсберегающих диуретиков / С.Р.Гиляревский // Фарматека [Текст]. – 2004. – №8. – С.70-74.
- 6 Глезер Г.А. Диуретики. Руководство для врачей. – М.: Интербук-бизнес, 1993. – 352 с.
- 7 Катцунг Б.Г. Базисная и клиническая фармакология: В 2 т. /Пер. с англ. – М.; СПб.: Бином – Невский диалект, 1998. – Т. 2. – 670 с.
- 8 Машковский М.Д. Лекарственные средства. – 14-е изд., перераб., испр. и доп. – М.: ООО «Новая волна», 2000. – Т.1. – 540 с.
- 9 Панасенко О.І. Вивчення впливу на функцію нирок похідних 4-іліденаміно-1,2,4-триазолу, галогенідів 1-алкіл(аралкіл,амінокарбонілметил)-4-іліденаміно-1,2,4-триазолію / О.І. Панасенко // Вісник фармації. - 2004. - №1.- С.61-66.
- 10 РЛС-Энциклопедия лекарств. Издание восьмое, переработанное и дополненное / Под ред. Г.Л.Вышковского. - М.: «РЛС-2005», 2004. - 1438 с.
- 11 Савохина М.В. Первичная фармакологическая оценка калиевых и аммониевых солей акридинил-9-тиоуксусных кислот // Лекарства - человеку. - Харьков, 2002.- Т.17, №1. – С.119-121.
- 12 Смирнов В.А. Синтез и диуретическая активность 3-нитро(амино)-4-хлор-5-сульфамойлсалициловых кислот и их производных / В.А. Смирнов // Химико-фармацевтический журнал. - 2000. - Т.34, №4. - С.35-37.
- 13 Штрыголь С.Ю. Побочное действие диуретиков / С.Ю. Штрыголь // Провизор. - 2003.- №19. - С.30-33.
- 14 Штрыголь С.Ю. Побічні ефекти сечогінних засобів / С. Ю. Штрыголь і М.Л. Шараєва // Ліки. - 2003.- №3-4. - С.58-64.
- 15 Фармакотерапия заболеваний мочеполовой системы: Справочник / С.М. Дрогозов, В.В. Росихин, Т.И. Исакова, И.А. Зупанец. – Харьков: Основа, 1995. - 239 с.
- 16 Costa M.A., Marchetti M., Balaszczuk A.M. Effect of L-arginine and furosemide on blood pressure and renal function in volume-expanded rats //Clin. Exp. Pharmacol. Physiol. – 2001. – N 7. – P. 528-532.

Савохина М.В., канд. мед. наук, Национальный фармацевтический университет, г. Харьков

Поступила в редакцию 20 ноября 2007 г.