

УДК 615.254.1: 547.461.2: 547.551.42

А. В. Матвійчук, А. В. Таран, О. М. Кириченко, Б. А. Самура, Н. В. Живора
 Національний фармацевтичний університет

ДОСЛІДЖЕННЯ ЗАЛЕЖНОСТІ ГОСТРОЇ ТОКСИЧНОСТІ ТА ДІУРЕТИЧНОЇ АКТИВНОСТІ ВІД ХІМІЧНОЇ СТРУКТУРИ N-R-ЗАМІЩЕНИХ АМІДІВ АРЕНСУЛЬФОНІЛОКСАМІНОВИХ КИСЛОТ

Проведено експериментальне дослідження гострої токсичності і вивчений вплив на функцію нирок 21 синтезованої сполуки в ряду N-R-заміщених амідів аренсульфонілоксамінових кислот. Встановлено, що досліджувані сполуки є практично нетоксичними речовинами і збільшували діурез на 26,8-168,3%. Найбільшу активність виявила сполука 2.21-N-карбоксіаміламід 4-амінофеніл аренсульфонілоксамінової кислоти, що в умовах водного навантаження викликає збільшення діурезу на 168,3% і за діуретичним ефектом перевищує препарат порівняння гіпотіазид у 2,1 рази. N-R-заміщені амідні аренсульфонілоксамінових кислот є перспективною групою речовин для подальшого проведення синтезу і фармакологічного скринінгу з метою створення на їх основі лікарських препаратів, які мають діуретичну активність.

Ключові слова: N-R-заміщені амідні аренсульфонілоксамінових кислот; гостра токсичність; діуретична активність

Регуляція балансу натрію і води — одна з найважливіших гомеостатичних функцій організму. Баланс складу внутрішньоклітинної і позаклітинної рідин організму відіграє найважливішу роль у процесах життєдіяльності організму. Функція нирок і регулюючи її механізми постійно спрямовані на вирівнювання змін водно-електролітного балансу організму. Знання механізмів, які регулюють водно-натрієвий баланс у фізіологічних і патологічних ситуаціях, вкрай важливе для розробки методів раціональної фармакотерапії діуретичними препаратами [3].

Порушення обміну натрію виявляються перш за все зміною об'єму тіла. Збільшення позаклітинного об'єму характеризується наявністю надлишку рідини і супроводжується утворенням набряків. При серцевій недостатності нагромадження рідини частіше відбувається в інтерстиційному просторі нижніх кінцівок [2].

При важкій патології у людей похилого віку з наявністю важких і хронічних захворювань, з порушенням метаболізму і зниженою функцією ряду органів і систем застосовують діуретичні препарати: гідрохлортіазид, фуросемід, буфенокс, клопамід, етакринову кислоту та ін. [6, 11]. Поряд з вираженою сечогінною дією діуретичні препарати можуть викликати цілий ряд небажаних

побічних ефектів: гіпокаліємію, гіпохлоремічний алкалоз, метаболічний ацидоз, гіперкальціємію, гіперліпідемію, гіперглікемію, азотемію, порушення білкового обміну тощо [12, 16].

У зв'язку з цим пошук діуретичних засобів є актуальною задачею сучасної експериментальної фармакології. Проведені раніше дослідження показали перспективність синтезу і дослідження фармакологічної активності серед оксамоїльних похідних сульфаніламіду [4, 5].

Метою даного дослідження було вивчення залежності діуретичної активності від хімічної структури в ряду синтезованих N-R-заміщених амідів аренсульфонілоксамінових кислот.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Об'єктом дослідження була обрана 21 синтезована сполука у ряду N-R-заміщених амідів аренсульфонілоксамінових кислот. Гостру токсичність даних речовин вивчили в дослідках на інтактних білих мишах масою 18–24 г. Середні смертельні дози (ЛД₅₀) обчислювали за методом Кьорбера [7]. Вивчені сполуки вводили внутрішньошлунково в об'ємі не більше 1 мл. Кількість тварин, які вижили або загинули, визначали через кожні 24 год. За тваринами вели спостереження впродовж 14 днів.

Дослідження діуретичної активності сполук проводили на білих щурах лінії Вістар масою 120–60 г за методом Є. Б. Берхіна [1, 3]. При вив-

ченні водяного діурезу щурів тримали на постійному харчовому раціоні при вільному доступі до води. До водного навантаження тварин витримували впродовж 2 год без їжі і води. Досліджувані речовини вводили тваринам внутрішньошлунково за допомогою спеціального металевого зонду в дозі 0,03 ЛД₅₀ у вигляді 3–5% тонкодисперсної водної суспензії, стабілізованої твіном-80, одночасно з водним навантаженням у кількості 3 мл на 100 г маси тіла тварини. Сечу збирали щогодини впродовж 4 год.

Отримані результати обробляли загальноприйнятими методами варіаційної статистики за критерієм t Стьюдента з використанням програмного забезпечення «Windows-2000», електронних таблиць Excel.

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Аналіз результатів вивчення гострої токсичності (табл. 1) показав, що ЛД₅₀ синтезованих заміщених амідів аренсульфонілоксамінових кислот (спол. 2.12-2.24, 2.28, 2.31-2.34, 2.37-2.39) знаходилася в межах від 410 мг/кг до 3160 мг/кг. Найбільш токсичною серед вивчених речовин виявилася сполука 2.38, яка містила 4-амінофенільний і β-фенілетильний замісники у моле-

кулі амідів аренсульфонілоксамінової кислоти. ЛД₅₀ цієї сполуки склалає 240 мг/кг. Заміна у молекулі амідів аренсульфонілоксамінової кислоти фенілетильного (спол. 2.38) радикалу на бензильний (спол. 2.37), ізопропільний (спол. 2.34), пропільний (спол. 2.33), 1-карбокси-2-параоксифенілетильний (спол. 2.20), 1,3-дикарбоксипропільний (спол. 2.19), 1-карбокси-3-метилпропільний (спол. 2.18), 2-меркапто-1-карбоксіетильний (спол. 2.17), 1-карбоксипропільний (спол. 2.16) і 3-карбоксипропільний (спол. 2.15), 1-карбоксіетильний (спол. 2.14), 2-карбоксіетильний (спол. 2.13) і карбоксиметильний (спол. 2.12) призводить до зменшення гострої токсичності. Найменш токсичною виявилися сполука 2.21, що містить карбоксіамільний радикал, ЛД₅₀ даної речовини складає 3160 мг/кг. Більш токсичними виявилися сполуки, які мали в аренсульфонілоксаміновому фрагменті β-оксіетильний (спол. 2.31), β-оксипропільний (спол. 2.32) атом водню (спол. 2.28) і адамантільний (спол. 2.39) радикали. ЛД₅₀ цих сполук знаходилася в інтервалі від 3160 до 1305 мг/кг.

Відповідно до класифікації К. К. Сидорова [10] з вивченої 21 речовини у ряду N-R-заміщених амідів аренсульфонілоксамінових кислот

Таблиця 1

ГОСТРА ТОКСИЧНІСТЬ N-R- ЗАМІЩЕНИХ АМІДІВ АРЕНСУЛЬФОНІЛОКСАМІНОВИХ КИСЛОТ ARSO₂NHCOCONHR

Сполука №	Ar	R	Гостра токсичність, мг/кг		
			ЛД ₁₆	ЛД ₅₀ (M±m)	ЛД ₈₄
2.12	4-амінофеніл-	карбоксиметил	545,0	610,0±21,7	750,0
2.13	4-амінофеніл-	2-карбоксіетил	510,5	590,0±23,5	648,0
2.14	4-амінофеніл-	1-карбоксіетил	520,0	585,0±19,8	675,0
2.15	4-амінофеніл-	3-арбоксипропіл	475,0	529,0±17,6	615,0
2.16	4-амінофеніл-	1-карбоксипропіл	460,0	525,0±15,2	590,0
2.17	4-амінофеніл-	2-меркапто-1-карбоксіетил	410,5	475,0±14,9	525,0
2.18	4-амінофеніл-	1-карбокси-3-метилпропіл	390,0	460,0±13,2	495,0
2.19	4-амінофеніл-	1,3-дикарбоксипропіл	365,0	425,0±16,4	460,0
2.20	4-амінофеніл-	1-карбокси-2-параоксифенілетил	380,0	410,0±13,5	475,0
2.21	4-амінофеніл-	карбоксіаміл	2290,0	3160,0±12,1	2428,0
2.22	4-карбометокси-амінофеніл	карбоксіаміл	2275,0	3151,0±11,8	3390,0
2.23	3,5-дихлор-4-амінофеніл	карбоксіаміл	2210,0	2275,0±12,1	2330,0
2.24	3,5-дибром-4-амінофеніл	карбоксіаміл	2205,0	2264,0±10,5	2295,0
2.28	4-амінофеніл-	гідроген	1265,0	1305,0±12,8	1375,0
2.31	4-амінофеніл-	оксіетилен	1290,0	1345,8±13,3	1398,0
2.32	4-амінофеніл-	оксипропіл	1255,0	1330,0±12,2	1405,0
2.33	4-амінофеніл-	пропіл	260,0	320,0±14,2	375,0
2.34	4-амінофеніл-	ізопропіл	270,0	305,0±11,4	368,0
2.37	4-амінофеніл-	бензил	195,0	255,0±8,9	310,0
2.38	4-амінофеніл-	фенілетилен	180,0	240,0±7,3	295,0
2.39	4-амінофеніл-	адаментил-1	650,0	725,0±8,7	810,0

ВИДІЛЕННЯ СЕЧІ У БІЛИХ ЩУРІВ ЛІНІЇ ВІСТАР ПІСЛЯ ВОДНОГО НАВАНТАЖЕННЯ ПІД ВПЛИВОМ N-R-ЗАМІЩЕНИХ АМІДІВ АРЕНСУЛЬФОНІЛОКСАМІНОВИХ КИСЛОТ

Сполука	Доза, мг/кг	Діурез			
		через 2 год		через 4 год	
		мл	у % до контролю	мл	у % до контролю
2.12	20,3	1,70 ± 0,08*	139,3	3,10 ± 0,11*	134,2
2.13	19,7	1,91 ± 0,07*	156,5	3,40 ± 0,09*	147,2
2.14	19,5	2,12 ± 0,06*	173,8	3,90 ± 0,08*	168,8
2.15	17,6	2,41 ± 0,11*	197,5	4,20 ± 0,07*	181,8
2.16	17,5	1,51 ± 0,08	123,8	3,30 ± 0,10*	142,8
2.17	15,8	2,05 ± 0,12*	168,0	3,50 ± 0,13*	151,5
2.18	19,3	1,54 ± 0,13	126,2	2,84 ± 0,17	122,9
2.19	14,2	1,43 ± 0,08	117,2	2,53 ± 0,15	109,5
2.20	13,7	1,68 ± 0,12	137,7	2,74 ± 0,22	118,6
2.21	105,3	2,8 ± 0,12*	229,5	6,20 ± 0,14*	268,3
2.22	105,0	2,14 ± 0,14*	175,4	5,44 ± 0,23*	235,5
2.23	75,8	2,29 ± 0,17*	187,7	4,33 ± 0,21*	187,4
2.24	75,5	1,32 ± 0,07	108,1	2,64 ± 0,13	114,3
2.28	43,5	1,44 ± 0,06	118,0	2,59 ± 0,17	112,1
2.31	44,8	2,34 ± 0,08*	191,8	4,21 ± 0,23*	182,2
2.32	44,3	2,45 ± 0,09*	200,8	4,52 ± 0,21*	195,7
2.33	10,7	2,64 ± 0,14*	216,3	5,24 ± 0,28*	226,8
2.34	10,2	2,04 ± 0,07*	167,2	4,27 ± 0,17*	184,8
2.37	8,5	1,59 ± 0,09*	130,3	2,67 ± 0,18	115,6
2.38	8,0	1,41 ± 0,11	115,6	2,88 ± 0,15	124,7
2.39	24,2	0,95 ± 0,07	77,9	2,82 ± 0,11	122,1
Контроль	-	1,22 ± 0,11	100,0	2,31 ± 0,09	100
Гіпотіазид	25,0	1,91 ± 0,02*	158,3	4,15 ± 0,08*	179,6
Адіуретин	1,0	0,91 ± 0,04*	75,0	1,30 ± 0,07*	56,5

Примітка: * — достовірність результатів при $p < 0,05$ і $p < 0,01$, відповідно, у порівнянні з контролем.

2 сполуки є практично нетоксичними, 5 речовин помірно токсичними і 14 — малотоксичними.

Результати експериментального вивчення діуретичної активності N-R-заміщених амідів аренсульфонілоксамінових кислот (спол. 2.12-2.24, 2.28, 2.31-2.34, 2.37-2.39) наведені у табл. 2. Встановлено, що всі заміщені амідні аренсульфонілоксамінових кислот покращують фільтраційну функцію нирок у щурів, збільшуючи діурез на 9,5-168,3%. Найбільш активною виявилася сполука 2.21, яка містила 4-амінофенільний і карбоксимільний замісники у молекулі амідів аренсульфонілоксамінової кислоти. Ця речовина через 2 год викликала збільшення діурезу на 119,5%, а через 4 год — на 168,3%. Заміна в молекулі амідів аренсульфонілоксамінової кислоти 4-амінофенільного радикалу на пропільний (спол. 2.33), β-оксипропільний (спол. 2.32), ізопропільний (спол. 2.34), β-оксіетильний (спол. 2.31), 3-карбоксипропільний (спол. 2.15) і 1-карбоксіетильний (спол. 2.14) призводить до зменшення діуретичної активності досліджуваних речовин.

Таким чином, найбільший діуретичний ефект мала сполука 2.21, яка за діуретичною активністю перевищує гіпотіазид на 88,7%.

ВИСНОВКИ

1. Досліджені речовини в ряду N-R-заміщених амідів аренсульфонілоксамінових кислот є практично нетоксичними речовинами.
2. Серед заміщених N-R-заміщених амідів аренсульфонілоксамінових кислот найбільш активною виявилася сполука 2.21 — N-карбоксаміламід 4-амінофеніл аренсульфонілоксамінової кислоти, яка в умовах водного навантаження викликає збільшення водного діурезу на 168,3% і за діуретичним ефектом перевищує препарат порівняння гіпотіазид у 2,1 рази.

ПЕРЕЛІК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ ІНФОРМАЦІЇ

1. Берхин Е.Б. Методы изучения действия новых химических соединений на функцию почек / Е.Б. Берхин // Хим.-фарм. журн. — 1977. — Т.11, № 5. — С. 3-11.

2. Глезер Г. А. Диуретики: руководство для врачей. — М.: Интербук-бизнес, 1993. — 352 с.
3. Машковский М. Д. Лекарственные средства. — Изд. 15-е, перераб., испр. и доп. — М.: ООО «Изд-во Новая волна», 2005. — 1200 с.
4. Пат. 47157 Україна, С 07 С 311/01, А 61 К 31/18. Карбоксиметиламіди заміщених бензолсульфонілоксаминових кислот, які мають антиоксидантну та протизапальну активність/[І. П. Банний, В. П. Черних, В. Д. Лук'янчик та ін.] — № 2001085648. — Заявл.: 08.08.2001.
5. Попов С. Б. Діуретична та антимікробна дія похідних 4-ацетилсукциніланілової кислоти / С. Б. Попов // ФАР. — 2001. — № 1 (31). — С. 60–62.
6. Сернов Л. Н., Гацура В. В. Элементы экспериментальной фармакологии / Л. Н. Сернов, В. В. Гацура. — М.: Медицина, 2000. — С. 308–328.
7. Сидоров К. К. О классификации токсичности ядов при парентеральных способах введения//Токсикол. новых пром. хим. в-в. — М., 1973. — Вып. 13. — С. 47–60.
8. Шейман Д. А. Патофизиология почки / Пер. с англ. — 2-е изд., испр. — М. — СПб.: «Изд-во БИНОМ» — «Невский Диалект», 1999. — 206 с.
9. Ekman M., Bienfait-Beuzon C., Jackson J. Cost-effectiveness of irbesartan/hydrochlorothiazide in patients with hypertension: an economic evaluation for Sweden/ M. Ekman, C. Bienfait-Beuzon, J. Jackson //J. Hum. Hypertens. — 2008. — № 17. — P. 44–50.
10. Goetschalckx K., Ceuppens J., Van Mieghem W. Hydrochlorothiazide-associated non-cardiogenic pulmonary oedema and shock: a case report and review of the literature/ K. Goetschalckx, J. Ceuppens, W. Van Mieghem //Acta Cardiol. — 2007. — Vol. 62, № 2. — P. 215–220.
11. High-Dose Furosemide and Small-Volume Hypertonic Saline Solution Infusion for the Treatment of Leg Edema in Advanced Cancer Patients/S. Mercadante, P. Villari, H. Ferrera et al.//J. Pain Symptom Manage. — 2008. — № 12. — P. 15–18.
12. Impact of intravenous furosemide on flow rate characteristics and clinic waiting times/[D. J. Allen, S. H. Ewe, R. Kucheria et al.]/Int. J. Urol. — 2008. — Vol. 15, № 4. — P. 344–345.
13. Lack of effect of extracellular adenosine generation and signaling on renal erythropoietin secretion during hypoxia/[A. Grenz, H. Zhang, J. Weingart et al.]/Am. J. Physiol. Renal. Physiol. — 2007. — Vol. 293, № 5. — P. 1501–1511.
14. Muller K., Gamba G., Jaquet F. Torasemide vs furosemide in primary care patients with chronic heart failure NYHA II to IV — efficacy and quality of life/ K. Muller, G. Gamba, F. Jaquet // Eur. J. Heart. Fail. — 2003. — Vol. 5, № 6. — P. 793–801.
15. Patel J. Use of furosemide and other sulfonamide nonantibiotics in patients with sulfa allergy/ J. Patel //J. Am. Pharm. Assoc. — 2003. — Vol. 48, № 4. — P. 436.
16. Randomized, double-blinded trial evaluation of valsartan/hydrochlorothiazide combination therapy in mild to moderate essential hypertension in northeast China/ [S. Zhang, B. Yu, L. Li et al.] //J. Int. Med. Res. — 2008. — Vol. 36, № 4. — P. 630–637.
17. Vasavada N., Saha C., Agarwal R. A double-blind randomized crossover trial of two loop diuretics in chronic kidney disease/ N. Vasavada, C. Saha, R. Agarwal // Kidney Int. — 2003. — Vol. 64, № 2. — P. 632–640.

УДК 615.254.1: 547.461.2: 547.551.42

А. В. Матвійчук, А. В. Таран, О. Н. Кириченко, Б. А. Самура, Н. В. Живора
ИССЛЕДОВАНИЕ ЗАВИСИМОСТИ ОСТРОЙ ТОКСИЧНОСТИ И ДИУРЕТИЧЕСКОЙ
АКТИВНОСТИ ОТ ХИМИЧЕСКОЙ СТРУКТУРЫ N-R- ЗАМЕЩЕННЫХ
АМИДОВ АРЕНСУЛЬФОНИЛОКСАМИНОВЫХ КИСЛОТ

Проведено експериментальне дослідження гострої токсичності та вивчено вплив на функцію нирок 21 синтезованого сполучення в ряду N-R-замещених амидов аренсульфонилноксамінових кислот. Установлено, що досліджувані сполучення являються практично нетоксичними речовинами та збільшують діурез на 26,8-168,3%. Найбільшу активність проявило сполучення 2.21 — N-карбоксаміламід 4-амінофеніл аренсульфонилноксамінової кислоти, що в умовах водної навантаження викликає збільшення діурезу на 168,3% і по діуретичкому ефекту перевищує препарат порівняння гіпотіазид в 2,1 рази.

N-R-замещенные амиды аренсульфонилноксамінових кислот являються перспективною групою речовин для подальшого проведення синтезу та фармакологічного скринінга з метою створення на їх основі лікарських препаратів, які мають діуретичку активність.

Ключевые слова: N-R- замещенные амиды аренсульфонилноксамінових кислот; острая токсичность; діуретическа активність

UDC 615.254.1: 547.461.2: 547.551.42

A. V. Matviychuk, A. V. Taran, O. M. Kirichenko, B. A. Samura, N. V. Zhivora
RESEARCH OF DEPENDENCE OF ACUTE TOXICITY AND DIURETIC ACTIVITY FROM
CHEMICAL STRUCTURE N-R-SUBSTITUTED AMIDES OF ARENSULFONYLOKSAMINIC ACIDS

Experimental research of acute toxicity was carrying out. Also influence on function of kidneys studied. We investigated 21 synthesized compounds — N-R-substituted amides of arensulfonyloksaminic acids. Fixed, this substances are practically un toxic and increased a diuresis on 26,8-168,3%. The most activity had compound 2.21 - N-carboxiamilamid 4-aminophenyl arensulfoniloksamino acids, he in conditions of water loading increased diuresis on 168,3% and on diuretic effect exceeds drugs of comparison hydrochlorothiazide in 2,1 times.

The N-R-substituted amides of arensulfonyloksaminic acid sare the perspective group of compounds for of synthesis and pharmacological screening with the purpose of creation on their basis of diuretic drugs.

Key words: N-R-substituted amides of arensulfonyloxaminic acids; acute toxicity; diuretic activity

Адреса для листування:
 Матвійчук А. В.
 61034, м. Харків,
 вул. Кашуби, 6, кв.25
 Тел. (057) 372-5484

Надійшла до редакції:
 04.02.10