

УДК 616-005.4: 615.217
© Цубанова Н.А., Штриголь С.Ю., 2011

РЕНАЛЬНІ ЕФЕКТИ СПІРОЦИКЛІЧНОГО ПОХІДНОГО ОКСІДОЛУ В ІНТАКТНИХ ЩУРІВ

Цубанова Н.А., Штриголь С.Ю.

Національний фармацевтичний університет, м. Харків

Пошук біологічно активних речовин з широким спектром фармакологічної дії та низькою токсичністю є важливим питанням сучасної фармації. Вченими НФаУ к.фарм.н. Редькіним Р.Г. під керівництвом проф. Шемчука Л.А. на кафедрі органічної хімії синтезовано ряд спіроциклічних похідних оксіндолу. Скринінгові дослідження 28 нових речовин на моделі гострої нормобаричної гіпоксії у білих мишей дозволили виявити лідера за антигіпоксичною дією – 4,3'-спіро[(2-аміно-3-ціано-4,5-дигідропірано[3,2-с]хромен-5-он)-5-метил-2'-оксіндол] під шифром сполука 77 [3].

У попередніх дослідженнях встановлено значну церебропротекторну активність сполуки 77 [6]. Відомо, що цереброваскулярна патологія у більшості випадків ускладнюється набряком головного мозку [6,7]. У зв'язку з цим оптимальним для сучасного церебропротекторного препарату є наявність діуретичної дії. Вищевикладене обумовило спрямованість дослідження на виявлення можливих ренальних ефектів для нової сполуки з вираженою церебропротекторною дією.

Мета дослідження – вивчення впливу 4,3'-спіро[(2-аміно-3-ціано-4,5-дигідропірано[3,2-с]хромен-5-он)-5-метил-2'-оксіндолу] на видільну функцію нирок.

Матеріали та методи. Досліди виконані на 55 рандомбредних щурах-самцях масою 180-260 г. Для вивчення діуретичної дії та зміни біохімічних показників сечі лабораторних тварин розподілили на 3 групи:

1. Інтактний контроль, n=12;
2. Сполука 77 (5 мг/кг внутрішньошлунково), n=12;
3. Референс-препарат хофітол (110 мг/кг внутрішньошлунково), n=12.

Доза сполуки 77 є умовно ефективною за антигіпоксичним і церебропротекторним ефектом [3,4]. Доза хофітолу відповідає середньотерапев-

тичній дозі для людини [2], перерахунок для щурів зроблено з урахуванням коефіцієнту видової чутливості Ю.П. Риболовлева.

Перед початком експерименту щурів адаптували до знаходження в обмінних клітках. Ренальні ефекти сполуки 77 визначали в навантажувальному тесті – тваринам вводили внутрішньошлунково відстояну водопровідну воду (3% від маси тіла), вмішували їх в обмінні клітки й збирали сечу протягом 2 год [1]. У пробах сечі визначали креатинін за реакцією Яффе, сечовину – за реакцією із діацетилмонооксимом, білок – за реакцією з сульфосаліциловою кислотою, натрій і калій – методом полум'яної фотометрії на приладі ПАЖ-3.

На другому етапі роботи досліджували вплив сполуки 77 на кровопостачання нирки, для чого під наркозом (кетамін, 50 мг/кг внутрішньочеревинно) на ліву ниркову артерію накладали датчик ультразвукового флоуметра T-106 (Transonic Systems Inc., США) і вимірювали кровообіг [5]. Сполуку 77 (доза 5 мг/кг) та препарат порівняння мексидол (100 мг/кг) вводили у шлунок протягом 3 діб, востаннє за 1 год до досліду.

Статистичну обробку результатів проводили за допомогою програми Statistika 6.0. з використанням критерію t Ст'юдента.

Результати та їх обговорення. У навантажувальному тесті (табл.) сполука 77 проявляє вірогідну діуретичну дію: в 1,2 рази збільшує діурез і виведення навантаження відносно показників інтактного контролю. Механізм сечогінного ефекту пов'язано з пригніченням канальцевої реабсорбції натрію та води, про що свідчить вірогідне зростання натрійурезу на 19%. Екскреція креатиніну – маркер клубочкової фільтрації – залишається незмінною. Привертає увагу вірогідне зростання натрій-калієвого коефіцієнту сечі в 1,3 рази під впливом сполуки 77, що свідчить про послаблення мінералокортикоїдного контролю видільної функції нирок.

Таблиця. Вплив сполуки 77 на показники видільної функції нирок у щурів за умов водного діурезу за 2 години, M±m (n=12)

Показники	Інтактний контроль	Сполука 77, 5 мг/кг	Хофітол, 110 мг/кг
Діурез, мл/100 г	2,12±0,09	2,51±0,13*	2,49 ± 0,16
Виведення навантаження, %	70,00 ±2,41	84,17 ±4,02*	83,00±5,44
Креатинін сечі, мкмоль/л	3,85±0,09	4,10±0,16	4,26±0,16
Екскреція креатиніну, мкмоль/100г	1,83±0,09	1,71±0,10	1,96±0,07
Сечовина сечі, ммоль/л	24,05±1,12	28,69±1,35	30,19±1,55
Екскреція сечовини, ммоль/100г	11,37±0,66	12,12±0,95	13,98±0,87
Білок сечі, г/л	0,21±0,01	0,21±0,02	0,19±0,01
Екскреція, мкмоль/100 г:			
– натрію	43,20±3,34	51,37±1,86*	47,15±3,44
– калію	77,45±3,79	71,58±3,55	81,80±5,04
Натрій-калієвий коефіцієнт сечі	0,56±0,04	0,72±0,02*#	0,58±0,03

Примітки: 1.* – відмінність є статистично значущою відносно інтактного контролю (p<0,05); # – відмінність є статистично значущою відносно хофітолу (p<0,001).

Хофітол чинив таку саму діуретичну дію, як і сполука 77 (середні значення майже співпадають), але за рахунок нестабільності ефекту (у 33,3 % тварин) і великої дисперсії показників ці відмінності з інтактним контролем не досягли статистично значущого рівня ($t=2$, $p>0,05$). Препарат порівняння, як і сполука 77, не впливав на швидкість клубочкової фільтрації, виходячи з незмінної екскреції креатиніну. Натрійурез мав тенденцію до зростання (на 9%). Встановлено незначне збільшення калійурезу на тлі введення препарату порівняння, що пояснюється тим, що хофітол – препарат рослинного походження – містить значну кількість солей калію [2].

Екскреція сечовини не зазнає суттєвих змін під впливом досліджуваної сполуки та референс-препарату. Вміст білка в сечі залишається на рівні інтактного контролю при введенні сполуки 77 та хофітолу.

Введення досліджуваної сполуки та хофітолу не змінює нирковий кровообіг (рис.): його швидкість залишається у межах показників інтактного контролю.



Рисунок. Вплив сполуки 77 на нирковий кровообіг.

Висновки: В умовах водного діурезу антигіпоксанти 4,3'-спіро[(2-аміно-3-ціано-4,5-дигідропірано[3,2-с]хромен-5-он)-5-метил-2'-оксіндол] виявляє помірну діуретичну дію. В фізіологічних умовах нова сполука не змінює нирковий кровообіг. Встановлені ренальні ефекти сприятливо доповнюють відому церебропротекторну дію досліджуваної сполуки.

ЛІТЕРАТУРА:

1. Берхин Е.Б. Методы экспериментального исследования почек и водно-солевого обмена / Е.Б. Берхин, Ю.И. Иванов. – Барнаул, 1972. – 200 с.
2. Комpendиум 2009 – лекарственные препараты / [Под ред. В.Н. Коваленко, А.П. Викторова.] – К.: МОРИОН, 2009. – С.Л1575-1576.
3. Пат. 87952 Україна, МПК С07D 209/04, 209/96, 311/96, 405/02, 491/20, А61К 31/33, 31/404, 31/436, 31/437, 31/438 4,3'-спіро[(2-аміно-3-ціано-4,5-дигідропірано[3,2-с]хромен-5-он)-5-метил-2'-оксіндол], який проявляє антигіпоксантичну активність / Редькін Р.Г., Цубанова Н.А., Черних В.П.; заявник та патентовласник НФаУ.-200815044; заявл.26.12.2008; опубл. 25.08.2009, Бюл. № 16.
4. Пат. 49789 Україна, МПК А61К 31/33, 31/403, 31/4353, 31/38 Застосування 4,3'-спіро[(2-аміно-3-

- ціано-4,5-дигідропірано[3,2-с] хромен-5-он)-5-метил-2'-оксіндолу] як церебропротекторного засобу / Цубанова Н.А., Штриголь С.Ю., Редькін Р.Г.; заявник та патентовласник НФаУ.-200912111; заявл.25.11.2009; опубл. 11.05.2010, Бюл. № 9.
5. Методи експериментального моделювання ураження нирок для фармакологічних досліджень / [Штриголь С.Ю., Лісовий В.М., Зупанець І.А. та ін.] – Київ, 2009. – 48с.
6. In-hospital medical complications and long-term mortality after ischemic stroke / [Bae H.J., Yoon D.S., Lee J. et al.] // Stroke, 2005. – №36(11). – P.2441-2445.
7. Predictors of early cardiac morbidity and mortality after ischemic stroke / [Prosser J., MacGregor L., Lees K. et al.] // Stroke, 2007. – №38(8). – P.2295-2302.

Цубанова Н.А., Штриголь С.Ю. Ренальні ефекти спіроциклічного похідного в інтактних щурів // Український медичний альманах. – 2011. – Том 14, № 4. – С. 179-180.

У досліджах на щурах встановлено діуретичну активність спіроциклічного похідного оксіндолу в дозі 5 мг/кг. Механізм сечогінного ефекту пов'язано з пригніченням канальцевої реабсорбції натрію та води, про що свідчить зростання гідро- та натрійурезу, без змін екскреції креатиніну. Препарат порівняння хофітол у дозі 110 мг/кг достовірно не змінює діурез, рівень азотвмісних речовин та електролітів у сечі. Досліджувана сполука та хофітол не впливають на нирковий кровообіг у фізіологічних умовах.

Ключові слова: спіроциклічні похідні оксіндолу, ренальні ефекти

Цубанова Н.А., Штриголь С.Ю. Ренальные эффекты спироциклического производного оксиндола у интактных крыс // Украинский медицинский альманах. – 2011. – Том 14, № 4. – С. 179-180.

В опытах на крысах установлена диуретическая активность спироциклического производного оксидола в дозе 5 мг/кг. Механизм мочегонного эффекта связан с угнетением канальцевой реабсорбции натрия и воды, о чем свидетельствует увеличение гидро- и натрийуреза, без изменений экскреция креатинина. Препарат сравнения хофитол в дозе 110 мг/кг достоверно не изменяет диурез, уровень азотсодержащих веществ и электролитов в моче. Изучаемое соединение и хофитол не влияют на почечный кровоток в физиологических условиях.

Ключевые слова: спироциклическое производное оксидола, ренальные эффекты

Tsubanova N.A., Shtrygol S.Yu. The renal effects of spirocyclic oxindolic derivatives in intact rats // Український медичний альманах. – 2011. – Том 14, № 4. – С. 179-180.

Diuretic activity of spirocyclic oxindolic derivative obtained in experiment with rats is 5 mg/kg. The diuretic effects mechanism is connected with tubular reabsorption of sodium and water inhibition. This connection is indicated by hydro- and sodiumuresis increase without creatinine excretion changes. The reference drug Hofitol a dose of 110 mg/kg does not change significantly diuresis, level of nitrogen-containing substances and electrolytes in the urine. Investigated compounds and Hofitol have no effect on renal blood flow in physiological conditions.

Key words: of spirocyclic oxindolic derivative, renal effects

Надійшла 15.05.2011 р.

Рецензент: проф. Н.К.Казимірко