УДК 615. 254.1: 547.192

В.В. Шикова, Б.А.Самура, О.І.Панасенко, Е.Г.Книш

ИССЛЕДОВАНИЕ ЗАВИСИМОСТИ ОСТРОЙ ТОКСИЧНОСТИ И ДИУРЕТИЧЕСКОЙ АКТИВНОСТИ ОТ ХИМИЧЕСКОЙ СТРУКТУРЫ В РЯДУ 3,5-ДИМЕТИЛ-4-АМИНОЗАМЕЩЕННЫХ 1,2,4-ТРИАЗОЛА

Национальный фармацевтический университет, г. Харьков
Запорожский государственный медицинский университет

Ключові слова: *3,5-диметил-4-амінозаміщені-1,2,4-триазолу, гостра токсичність, діуретична активність.*
Ключевые слова: *3,5-диметил-4-аминозамещенные-1,2,4-триазола, острая токсичность, диуретическая активность.*
Key words: *3,5-dimerhyl-4-aminosubstituted of 1,2,4-triazole, acute toxicity, diuretic activity.*

Проведено дослідження впливу на функцію нирок 11 синтезованих сполук у ряду 3,5-диметил-4-амінозаміщених 1,2,4-триазолу. В експериментах на щурах встановлено, що досліджувані сполуки збільшували діурез за 4 години на 17,2-82,8%. Найбільшу активність виявила сполука № 2 - 3,5-диметил-4-п-диметиламінобензиліденаміно 1,2,4-триазолу, яка збільшувала діурез на 82,8%. 3,5-Диметил-4-амінозаміщені 1,2,4-триазолу є перспективною групою речовин для подальшого проведення синтезу та фармакологічного дослідження з метою створення на їх основі фармакологічних речовин, що мають діуретичну активність.

Проведено исследование влияния на функцию почек 11 синтезированных соединений в ряду 3,5-диметил-4-аминозамещенных 1,2,4-триазола. В экспериментах на крысах установлено, что исследуемые соединения увеличивали диурез за 4 часа на 17,2-82,8%. Наибольшую активность проявило соединение №2 - 5-диметил-4-п-диметиламинобензилиденамино 1,2,4-триазоа, которое увеличивает диурез на 82,8%. 3,5-диметил-4-аминозамещенные 1,2,4-триазола являются перспективной группой веществ для проведения синтеза и фармакологического скрининга с целью создания на их основе фармакологических веществ, обладающих диуретической активностью.

We carried out research about influence 11 synthesized compounds in series 3,5-dimerhyl-4-aminosubstituted of 1,2,4-triazole on renal function. The experiments was carry out on rats. Fixed, that investigated substances in-creased diuresis during 4 hours by 17,2-82,8 %. The greatest activity was shown compound № 2 - 3,5-dimerhyl-4-n-dimerhylaminobenzylidenamino-1,2,4-triazole, which increased diuresis by 82,8 %. The 3,5-dimerhyl-4-aminosubstituted of 1,2,4-triazole are perspective group of substances for realization of synthesis and pharmacological screening for building on their basis pharmacological compounds having diuretic activity.

На современном этапе лечение заболеваний сердечно-сосудистой системы продолжает оставаться актуальной. Для терапии гипертензивных состояний применяются комбинированные препараты, включающие тиазидные диуретики и другие фармакологические группы препаратов, с целью получения достаточного гипотензивного эффекта и ослабления побочного действия [13]. Диуретическое действие препаратов тиазидного ряда основано на подавлении реабсорбции натрия в канальцах почек и повышении выделения воды как следствие увеличенного натрийуреза [2, 11]. Регуляция натрийуретической функции почек является сложной. Свойство тиазидных диуретиков вызывать относительно большую, по сравнению с натрием, потерю калия с мочой снижает их терапевтическую ценность [15, 8].

Накопление жидкости происходит в интерстициальном пространстве нижних конечностей или в легочном интерстиции. Механизмы происхождения отеков тканей организма привлекали к себе внимание с древних времен [6, 9].

Диуретики первично оказывают натрийуретическое действие. Водовыделительный эффект их является вторичным и зависит от того, сколько натрия выделяется с мочой. Выделяющийся с мочой натрий увлекает воду, что и обусловливает водный диурез. Некоторые диуретики могут первично уменьшать всасывание воды в канальцах почек и являются первичными гидруретиками. Полагают, что конечное звено в развитии всех форм гипертоний связано с нарушением электролитного состава крови и тканей [7, 12].

Диуретические препараты (гидрохлортиазид, фуросемид, буфенокс, клопамид и др.) наряду с выраженным диуретическим действием вызывают целый ряд побочных эффектов. К отрицательным факторам, ограничивающим антигипертензивное действие и применение петлевых диуретиков, следует отнести их стимулирующее воздействие на ренин-ангиотензиновую и симпатическую почечную активность [4, 14, 16].

В связи с этим поиск новых диуретических средств является актуальной задачей современной фармакологии.

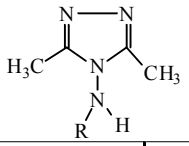
ЦЕЛЬЮ настоящего исследования явилось изучение зависимости диуретической активности от химической структуры в ряду синтезированных 3,5-диметил-4-аминозамещенных 1,2,4-триазола.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ. Объектом исследования были выбраны 16 синтезированных соединений в ряду 3,5-диметил-4-аминозамещенных 1,2,4-триазола. Структура веществ подтверждена с помощью современных физико-химических методов элементного анализа, УФ-, ІК-, ПМР- и масс-спектрометрических методов исследования, встречным синтезом, а чистота контролировалась методом тонкослойной хроматографии. Острую токсичность данных веществ изучили в опытах на беспородных белых мышах обоих полов (массой 18-24 г). $ЛД_{50}$ вычисляли по методу Кёрбера [5]. Исследование диуретической активности соединений проводили на белых крысах линии Вистар обоих полов массой 140-180 г по методу Е.Б.Берхина [1, 3]. При изучении водного диуреза крыс выдерживали на постоянном рационе при свободном доступе к воде. Перед водной нагрузкой животных выдерживали в течение 2 часов без пищи и воды. Исследуемые вещества вводили крысам внутрижелудочно с помощью специального металлического зонда в дозе 0,05 $ЛД_{50}$ в виде 3-5% тонкодисперсной водной суспензии, стабилизированной твином-80. Мочу собирали через каждый час в течение 4 часов. При проведении экспериментальных исследований животные находились в стандартных условиях соглас-

©ᵘ.ᵘ. ´l MΣZΔ ᵒ.ⁱ.; ΔΠΨΥΔ ɔ.ᵢ cΔPΔΦI PΞΣ, ʰ.ᶜ.ˣ PMє, 2008

Таблица 1

Острая токсичность 3,5-диметил-4-аминозамищених 1,2,4-триазола



Соед. №№	Название радикала	Параметры острой токсичности (мг/кг)		
		$ЛД_{16}$	$ЛД_{50}$ (M ±m)	$ЛД_{84}$
1	амино	190,0	245,0+18,2	308,0
2	*п*-диметиламинобензилиденамино	312,0	351,0±11,6	392,0
3	(2-окси-5-бромбензилиден)амино	408,0	458,0±15,8	518,0
4	*п*-бромбензилиденамино	460,0	522,0±15,9	572,0
5	(2,4-дихлорбензилиден)амино	278,0	328,0±15,6	386,0
6	(2-оксинафтилиден)амино	198,0	241,0±12,1	285,0
7	*п*-метоксибензилиденамино	538,0	567,0±10,9	608,0
8	*о*-метоксибензилиденамино	532,0	571,0±11,9	616,0
9	(2,4-диметоксибензилиден)амино	588,0	627,0±11,4	665,0
10	*м*-нитробензилиденамино	342,0	386,0±14,6	436,0
11	*о*-оксибензилиденамино	414,0	482,0+15,8	524,0

но с нормами и принципами Директивы Совета ЕС по вопросам защиты хребетных животных, которых используют для экспериментальных и других научных целей [3].

Полученные результаты обработаны общепринятыми методами вариационной статистики по критерию t Стьюдента с использованием программного обеспечения "Windows-95", электронных таблиц Excel.

Результаты и обсуждение. Анализ результатов изучения острой токсичности *(табл.1)* показал, что $ЛД_{50}$ 3,5-диметил-4-аминозамищених 1,2,4-триазола (соед.1-11), находится в интервале от 241 до 627 мг/кг. Наименее токсичным ($ЛД_{50}$ = 627 мг/кг) оказалось соединение 9, которое в молекуле 1,2,4-триазола содержит (2,4-диметоксибензилиден)аминовый заместитель, а его замена на о-метоксибензилиденаминовый (соед.8), п-метоксибензилиденаминовый (соед. 7), п-бромбензилиденаминовый (соед. 4), о-оксибензилиденаминовый (соед. 11) и (2-окси-5-бромбензилиден)аминовый (соед. 3) приводит к повышению острой токсичности исследуемых веществ. Наиболее токсичным ($ЛД_{50}$ = 241 мг/кг) было соединение, содержащее (2-оксинафтилиден)аминовый радикал в молекуле 1,2,4 триазола. В соответствии с классификацией К.К. Сидорова все соединения относятся к малотоксичным веществам.

Анализ результатов *(табл. 2)* исследования диуретической активности показал, что в ряду 3,5-диметил-4-аминозамещенных 1,2,4-триазола (соед. 1-11) выраженный диуретический эффект проявили соединения 2-5, 8 и 11, которые вызывают увеличение количества выделяемой мочи на 63,1-82,8%. Наибольший диуретический эффект оказывает соединение 2, которое в дозе 7,1 мг/кг вызывает увеличение количества выделяемой мочи на 82,8%. Замена в 4-м положении молекулы 1,2,4-триазола п-диметиламинобензилиденаминового радикала (соед. 2) на (2-окси-5-бромбензилиден)аминовый (соед. 3), п-бромбензилиденамино (соед. 4), о-метоксибензилиденаминовый (соед. 8), о-оксибензилиденаминовый (соед. 11), (2,4-дихлорбензилиден)аминовый (соед. 5) и аминовый (соед. 1) заместители приводит к уменьшению диуретического эффекта данных веществ.

Введение в 4-е положение молекулы 1,2,4-триазола (2,4-диметоксибензилиден)аминового заместителя (соед. 9) приводит к уменьшению количества выделяемой мочи на 20,5%. По угнетению выделительной функции почек у крыс соединение 2 уступает антидиуретическому эффекту адиурекрина.

ВЫВОДЫ

1.Исследование острой токсичности 3,5-диметил-4-аминозамещених 1,2,4-триазола показало, что изученные соединения относятся к малотоксичным.

2.При изучении диуретической активности новых синтезированных веществ соединение 2, содержащее п-диметиламинобензилиденаминовый заместитель, увеличивает диурез на 82,8% и по активности превышает

©ᵘ.ᵘ. Ϊ́ ΜΕΣΖΔ ᵒ.ⁱ.; ΔΠΨΥΔ ɔ.‿ϵΔΡΔΦΙ ΡΞΣ, ʰ.ᶜ.ˣ ΡΜЄ, 2008

Таблица 2

Диуретическая активность 3,5-диметил-4-аминозамищенных 1,2,4-триазола (n=7)

Соединение №№	Доза, мг/кг	Диурез через ...			
		2 часа		4 часа	
		(M ± m), мл	в % к контролю	(M ± m), мл	в % к контролю
1	4,9	1,57 ± 0,13	126,6	3,92 ± 0,17*	160,6
2	7,1	1,76 ± 0,16*	141,9	4,46 ± 0,19*	182,8
3	9,2	1,62 ± 0,15	130,6	4,32 ± 0,15*	177,0
4	10,5	1,86 ± 0,18*	150,0	4,12 ± 0,19*	168,8
5	6,6	1,74 ± 0,19*	140,3	3,98 ± 0,22*	163,1
6	4,9	1,56 ± 0,14	125,8	3,12 ± 0,16	127,9
7	11,4	1,47 ± 0,12	118,5	2,86 ± 0,12	117,2
8	11,5	1,69 ± 0,19*	136,3	4,09 ± 0,16*	167,6
9	12,6	0,92 ± 0,11*	74,2	1,94 ± 0,18*	79,5
Контроль	–	1,24 ± 0,09	100,0	2,44 ± 0,17	100,0
10	7,8	1,38 ± 0,11	121,0	2,76 ± 0,16	117,4
11	9,7	1,55 ± 0,14	136,0	3,92 ± 0,21*	166,8
Гипотиазид	50,0	2,11 ± 0,18*	163,6	3,92 ± 0,19*	158,1
Фуросемид	20,0	4,46 ± 0,28**	345,7	7,94 ± 0,22**	320,2
Адиурекрин	10,0	0,92 ± 0,07*	71,3	1,29 ± 0,09*	52,0
Контроль	–	1,29 ± 0,12	100,0	2,48 ± 0,14	100,0

Примечание: *, ** - p<0,05 и p<0,01, соответственно по сравнению с контролем.

действие гипотиазида на 24,7%.

3. Соединение 2 оказывает выраженное диуретическое действие, что делает его перспективным для дальнейшего изучения в качестве фармакологического вещества, обладающего диуретической активностью.

4. Производные 3,5-диметил-4-аминозамещенных 1,2,4-триазола являются перспективной группой веществ для проведения синтеза и фармакологического скрининга с целью отбора высокоактивных фармакологических веществ.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Берхин Е.Б.* // 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. Доклінічні дослідження лікарських засобів / За ред. *О.В.-Стефанова*. - К.: Авіцена, 2001. - 528 с.
4. *Машковский М.Д.* Лекарственные средства. - Изд. 15-е, перераб., испр. и доп. - М.: ООО "Издательство Новая волна", 2005. - 1200 с.
5. *Сернов Л.Н., Гацура В.В.* Элементы экспериментальной фармакологии. - М.: Медицина, 2000. - С. 308-328.
6. *Шейман Д.А.*. Патофизиология почки. - Пер. с анг.; 2-е изд., испр. - М.-СПб.: БИНО - Невский Диалект, 1999. - 206 с.
7. *Hezel A. Bartges J.W., Kirk C.A. et al.* // Vet. Ther. - 2007. - Vol. 8, № 4. - P. 247-54.
8. *Kereiakes D.J., Neutel J.M., Punzi HA, et al.* // Am. J. Cardiovasc. Drugs. -2007. - Vol. 7, № 5. - P. 361-372.
9. *Neldam S., Edwards C.* // J. Clin. Hypertens. - 2008. - Vol. 10, № 8. - P. 612-618.
10. *Patel J.* // J. Am. Pharm. Assoc. - 2008. - Vol. 48, № 4. - P. 436.
11. *Razzaghi M.R., Heidari F.* // Urol. J. - 2004. - Vol. 1, № 4. - P. :256-258.
12. *Tuomilehto J., Tykarski A., Baumgart P. et al.* // Blood Press. - 2008. - № 1. - P. 15-23.
13. *Tuomilehto J., Tykarski A., Baumgart P. et al.* // Blood Press. - 2008. - № 24. - P. 1-9.
14. *Weir M.R., Neutel J.M., Bhaumik A. et al.* // J. Clin. Hypertens. - 2007. - Vol. 9, № 12. - P. 23-30.
15. *Xie H.H., Zhang X.F., Chen Y.Y. et al.* // Hypertens. Res. - 2008. - Vol. 31, № 4. - P. 685-691.
16. *Zhang S., Yu B., Li L. et al.* // J. Int. Med. Res. - 2008. - Vol. 36, № 4. - P. 630-637.

Сведенье об авторах

Шикова Виктория Валентиновна - к. мед. н., доцент кафедры фармакотерапии НФаУ.

Самура Борис Андреевич - докт. фарм. н., профессор, заведующий кафедры фармакотерапии НФаУ.

Панасенко Александр Иванович - докт. фарм. н., профессор кафедры неорганической химии з курсом токсилогической химии ЗГМУ.

Кныш Евгений Григорьевич - докт. фарм. н., профессор, заведующий кафедрой организации фармацевтического дела ЗГМУ.

Адрес для переписки : Шикова В.В.61183, г. Харьков,ул. Родниковая, 9, кв. 33Тел. 8(050)6006742

©ᵘ .ᵘ . ´I MΣZΔ ᵒ .ⁱ . ; ΔΠΨΥΔ ɔ.ˏ.ϵΔΡΔΦI ΡΞΣ, ʰ .ᶜ .ˣ PMɛ́, 2008