



В.Е. Кашута

ИССЛЕДОВАНИЕ ОСТРОЙ ТОКСИЧНОСТИ И АНТИДИУРЕТИЧЕСКОЙ АКТИВНОСТИ СУЛЬФАМОИЛЬНЫХ 6-ХЛОРЗАМЕЩЕННЫХ АКРИДИНА*Национальный фармацевтический университет, г. Харьков***Ключові слова:** *сульфамойльні 6-хлорзаміщені акридіну, гостра токсичність, антидіуретична активність.***Ключевые слова:** *сульфамойльные 6-хлорзамещенные акридина, острая токсичность, антидиуретическая активность.***Key words:** *sulfamoil-6-chlorosubstituted akridina, the acute toxicity, antidiuretic activity.*

Проведено експериментальне дослідження впливу на функцію нирок 14 вперше синтезованих сполук в ряду сульфамойльних 6-хлорзаміщених акридіну. У досліді на щурах лінії Вістар встановлено, що більшість досліджуваних сполук зменшували у щурів діурез за 4 години спостереження на 31,4-89,6%. Найбільшу антидіуретичну активність проявило з'єднання № 7, яке зменшує кількість виділеної сечі на 89,6% ($p < 0,05$). Сульфамойльні 6-хлорзаміщені акридіну є перспективною групою для подальшого проведення синтезу та фармакологічного скринінгу з метою створення на їх основі препаратів, що мають антидіуретичну активність.

Проведено експериментальное исследование влияния на функцию почек 14 впервые синтезированных соединений в ряду сульфамойльных 6-хлорзамещенных акридина. В опытах на крысах линии Вистар установлено, что большинство исследуемых соединений уменьшали у крыс диурез за 4 часа наблюдения на 31,4-89,6%. Наибольшую антидиуретическую активность проявило соединение № 7, которое уменьшает количество выделяемой мочи на 89,6% ($p < 0,05$). Сульфамойльные 6-хлорзамещенные акридина являются перспективной группой для дальнейшего проведения синтеза и фармакологического скрининга с целью создания на их основе препаратов, обладающих антидиуретической активностью.

An experimental study of the impact on the function of a kidney 14 for the first time in a series of synthesized compounds sulfamoil-6-chlorosubstituted akridina. In experiments on Wistar rats found that most of the investigated compounds reduced diuresis in rats for 4 hours of observation to 31,4-89,6%. The most activity has shown greater antidiuretic activity compound number 7, which reduce the value urine at 89.6% ($p < 0.05$). Sulfamoil-6-chlorosubstituted akridina substances are promising to further carry out the synthesis and pharmacological screening to create drugs based on them having antidiuretic activity

Водный баланс занимает центральное место в регуляции состава жидкостей тела. Чем выше осмолярность плазмы, тем ниже в ней концентрация воды. Основным компонентом, определяющим осмолярность плазмы крови, является натрий. У больных с нарушениями водного обмена чаще наблюдается гипо- или гипернатриемия [2].

Важной проблемой современной нефрологии является лечение клинического синдрома – первичное – ночное недержание мочи, несахарного мочеизнурения, характеризующегося полиурией и вторичной полидипсией, при этом выделяется очень низкий удельный вес мочи, в ней отсутствует сахар, хотя уровень глюкозы в крови в норме. Патогенез полиурии связан с нарушением регуляции водно-солевого обмена, в т.ч. уменьшением секреции вазопрессина, снижением чувствительности к нему почек, поражением канальцев и интерстиция почек – ренальная полиурия [7, 13].

При лечении несахарного диабета и ночного недержания мочи применяют десмопрессин – синтетический аналог антимочевыводящего гормона вазопрессина [4, 8, 9, 11]. Десмопрессин увеличивает проницаемость эпителия дистального отдела извитых канальцев нефронов для воды и повышает ее реабсорбцию натрия [14]. Имеются сведения о применении десмопрессина в качестве кровоостанавливающего средства при лечении гемофилии [10]. Наряду с антидиуретическим эффектом, десмопрессин может вызывать побочное действие: головную боль, тошноту, спастическую боль в животе, умеренную артериальную гипертензию, компенсаторную тахикардию при внутривенном введении, аллергические реакции, отечность, локальную гиперемию, боль в месте инъекции. гипертензии уменьшают его возможности клинического применения [12-15].

ЦЕЛЮ настоящего исследования явилось изучение

зависимости острой токсичности и антидиуретической активности от химической структуры в ряду сульфамойльных 6-хлорзамещенных акридина.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ. Объектом исследования выбраны 14 впервые синтезированных веществ в ряду сульфамойльных 6-хлорзамещенных акридина.

Острую токсичность сульфамойльных 6-хлорзамещенных акридина изучили в опытах на интактных белых мышах массой 19-24 г. ЛД₅₀ вычисляли по методу Кёрбера [5]. Исследование диуретической активности соединений проводили на белых крысах линии Вистар 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 крыс выдерживали в течение 2 часов без пищи и воды. Исследуемые вещества вводили крысам внутрижелудочно с помощью специального металлического зонда в дозе 0,05 ЛД₅₀ в виде 3-5% тонкодисперсной водной суспензии, стабилизированной твином-80. Мочу собирали через каждый час в течение 4 часов. В качестве эталонных препаратов сравнения был использован гипотиазид и адиурекрин [4]. При проведении экспериментальных исследований животные находились в стандартных условиях согласно с нормами и принципами Директивы Совета ЕС по вопросам защиты хребетных животных, которых использовали для экспериментальных и других научных целей [3].

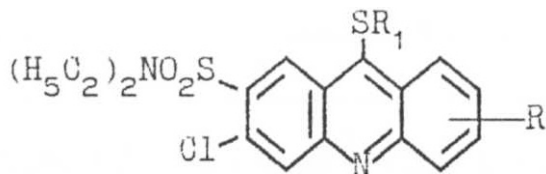
Полученные результаты обработаны общепринятыми методами вариационной статистики по критерию t Стьюдента с использованием программного обеспечения "Windows-2000", электронных таблиц Excel.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ. Анализ результатов изучения острой токсичности сульфамойльных 6-хлорзамещенных акридина (соединения 1-14), показы-

вают, что ЛД₅₀ исследуемых веществ находится в интервале от 30 мг/кг до 75,5 мг/кг (табл. 1).

Таблица 1

Параметры острой токсичности сульфоамидных 6-хлорзамещенных акридина



№№ п/п	Название радикалов		Параметры острой токсичности (мг/кг)		
	R	R ₁	ЛД ₁₆	ЛД ₅₀ (M+m)	ЛД ₈₄
1.	водород	водород	26,5	59,5±10,2	93,0
2.	2-метил	водород	21,0	45,0±7,0	64,0
3.	1,4-диметил	водород	16,0	30,0±6,7	56,0
4.	2,4-диметил	водород	43,0	63,0±3,6	67,0
5.	1,3-диметил	водород	26,0	46,0±6,8	68,0
6.	4-метокси	водород	21,0	59,0±7,5	85,0
7.	2-метокси	водород	33,0	49,0±3,8	59,0
8.	водород	метилкарбоксы	18,0	35,5±5,9	58,5
9.	4-метил	метилкарбоксы	26,0	45,5±5,6	67,0
10.	2-метил	метилкарбоксы	23,0	61,0±7,9	84,0
11.	2,4-диметил	метилкарбоксы	43,0	75,5±3,6	80,0
12.	1,3-диметил	метилкарбоксы	26,0	46,0±6,8	70,0
13.	2-метокси	метилкарбоксы	28,0	58,0±7,9	84,0
14.	4-метокси	метилкарбоксы	18,0	32,0±6,7	58,0

Наиболее токсичным оказалось соединение 3, содержащее два метильных радикала в 1 и 4 положениях фенильного фрагмента молекулы сульфоамидных 6-хлорзамещенных акридина, ЛД₅₀ данного вещества составляет 30 мг/кг. Перемещение одного метильного радикала (соед. 3) из положения 1 в положение 2 фенильного фрагмента молекулы сульфоамидных 6-хлорзамещенных акридина (соед. 4) привело к уменьшению острой токсичности в 2,1 раза. Замена 2,4-диметильного радикала (соед. 4) в молекуле сульфоамидных 6-хлорзамещенных акридина на 4-метокси (соед. 6) и 2-метокси (соед. 7) группы приводило к повышению острой токсичности. Замена в тиольном радикале находящегося в 9 положении молекулы сульфоамидных 6-хлорзамещенных акридина атома водорода (соед. 1) на метилкарбоксийный радикал (соед. 8) приводит к повышению токсичности в 1,68 раза. Наименее токсичным оказалось соединение 11 (2,4-диметил-6-хлор-7-диэтилсульфоилакридинил-9-тиоуксусная кислота) в ряду производных 6-хлорзамещенных акридина, ЛД₅₀ которого составляет 75,5 мг/кг. В соответствии с классификацией К.К. Сидорова [6] все соединения относятся к умеренно токсичным веществам.

На основании результатов компьютерного прогноза спектра фармакологической активности синтезированных сульфоамидных 6-хлорзамещенных акридина (соединения 1-14) изучено их влияние на выделительную функцию

Таблица 2

Влияние сульфоамидных 6-хлорзамещенных акридина на выделительную функцию почек у крыс (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	2,98	0,27±0,01	19,1	1,29±0,4	51,6*
2	2,25	0,65±0,03	46,1	1,25±0,4	50,0*
3	1,50	0,46±0,0,2	32,6	1,71±0,9	68,4
4	3,15	1,62±0,07	114,9	2,90±0,7	116,0
5	2,30	0,54±0,06	38,3	1,38±0,6	55,2*
6	2,95	1,26±0,08	89,4	1,19±0,8	47,6
7	2,45	0,11±0,01	7,8	0,26±0,01	10,4*
Контроль	-	1,41±0,05	100	2,50±0,01	100
8	1,77	0,64±0,05	46,4	1,53±0,03	60,7*
9	2,27	0,58±0,02	42,0	1,66±0,02	65,8*
10	3,05	0,25±0,03	18,1	1,73±0,12	68,6
11	2,60	0,19±0,02	13,8	0,72±0,13	28,6*
12	3,77	0,43±0,05	31,2	1,65±0,16	65,5*
13	2,90	0,37±0,02	26,8	1,58±0,11	62,7
14	1,60	0,26±0,03	18,8	1,39±0,07	55,2
Адиурекрин	10,0	0,28±0,02	20,3	1,15±0,02	45,6
Гипотиазид	50,0	2,12±0,02	153,6	4,04±0,06	160,3
Контроль	-	1,38±0,05	100	2,52±0,01	100

почек у крыс линии Вистар. Установлено, что большинство веществ проявляют антидиуретическую активность. Выраженную антидиуретическую активность проявило соединение 3, которое уменьшило водный диурез на 31,6% (p<0,05). Перемещение одного метильного радикала из положения 1 (соед. 3) в положение 2 (соед. 4) приводит к проявлению умеренного диуретического эффекта. Так, соединение 4 в дозе 3,15 мг/кг увеличивает диурез на 16%, но по диуретической активности уступает гипотиазиду. Замена в фенильном фрагменте молекулы сульфоамидных 6-хлорзамещенных акридина 2,4-диметильного радикала (соед. 4) на 1,3-диметил (соед. 5), 4-метокси (соед. 6) приводит к проявлению антидиуретического эффекта. Перемещение метоксильной группы из положения 4 в положение 2 (соед. 7) приводит к дальнейшему угнетению выделительной функции почек у крыс. Наиболее выраженный антидиуретический эффект оказывает соединение 7, которое уменьшает диурез за 4 часа на 89,6%.

Сопоставление антидиуретической активности исследуемых веществ с эталонным препаратом сравнения адиурекрином показало, что соединения 7 превосходит в 1,65 раза действие адиурекрина и представляет интерес для дальнейших исследования специфической активности и безопасности

ВЫВОДЫ

1. Наибольший антидиуретичный эффект проявило соединение 7, которое превосходит антидиуретический эффект адиурекрина на 35,2% и представляет интерес для изучения механизма действия и безопасности.

2. Сульфоамидные 6-хлорзамещенных акридина являются



ся перспективной группой веществ для дальнейшего проведения синтеза и фармакологического скрининга с целью создания на их основе новых антидиуретических средств.

ЛИТЕРАТУРА

1. Берхин Е.Б. Методы изучения действия новых химических соединений на функцию почек // 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. Маиковский 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. – 352 с.
6. Сидоров К.К. О классификации токсичности ядов при парентеральных способах введения // Токсикол. новых пром. хим. в-в.-М.: 1973.-Вып. 13.-С.47-60.
7. Шейман Д.А. Патофизиология почки. – Пер. с англ.; 2-е изд., испр. – М.-СПб.: БИНО – Невский Диалект, 1999. – 206 с.
8. Biologic response to subcutaneous and intranasal therapy with desmopressin in a large Amish kindred with Type 2M von Willebrand disease / Sharthkumar A., Greist A., Di Paola J. et al. // Haemophilia. – 2008. – Vol. 14, № 3. – P. 539-548.
9. Combination of the enuresis alarm and desmopressin: second line treatment for nocturnal enuresis / Kamperis K., Hagstroem S., Rittig S. et al. // J. Urol. – 2008. – Vol. 179, № 3. – P. 1128-1131.
10. Evaluation of desmopressin effects on haemostasis in children with congenital bleeding disorders / Hanebutt F.L., Rolf N., Loesel A. et al. // Haemophilia. – 2008. – Vol. 14, № 3. – P. 524-530.
11. Homotoxicological remedies versus desmopressin versus placebo in the treatment of enuresis: a randomised, double-blind, controlled trial / Ferrara P., Marrone G., Emmanuele V. et al. // Pediatr. Nephrol. – 2008.– Vol. 23, № 2. – P. 269-274.
12. Ljung R. Use of desmopressin and concomitant use of potentially interacting drugs in elderly patients in Sweden // Eur. J. Clin. Pharmacol. – 2008. – Vol. 64, № 4. – P. 439-444.
13. Maximal bladder capacity is a positive predictor of response to desmopressin treatment in patients with MS and nocturia / Zahariou A., Karamouti M., Karagiannis G. et al. // Int. Urol. Nephrol. – 2008. – Vol. 40, № 1. – P. 65-69.
14. Mechanisms of the urinary concentration defect and effect of desmopressin during endotoxemia in rats / Versteilen A.M., Heemskerk A.E., Groeneveld A.B. et al. // Shock. – 2008. – Vol. 29, № 2. – P. 217-222.
15. The circadian defect in plasma vasopressin and urine output is related to desmopressin response and enuresis status in children with nocturnal enuresis. / Rittig S., Schaumburg H.L., Siggaard C. et al. // J. Urol. – 2008 – Vol. 179, № 6. – P. 2389-2395.

Сведения об авторе:

Кашута В.Е., к. мед. н., доцент кафедры фармакотерапии Национального фармацевтического университета.

Адрес для переписки:

Кашута Вячеслав Евгеньевич, 61100, г. Харьков, проспект Героев Сталинграда, 167, кв. 151.
Тел. 8-050-52-47-257