



блідої – печериці лугової – не давав позитивних реакцій з реактивами на аманітові алкалоїди.

ЛІТЕРАТУРА

1. А.Г. Сербін, Л.М. Сіра, Т.О. Слободянюк Фармацевтична ботаніка Вінниця., Вид-во «Нова книга», – 2007, 486с.
2. А.Н. Шиврина Биологически активные вещества высших грибов М. – Л., Изд-во «Наука», – 1965, 248с.
3. М.К. Шевчук, А.Н. Петров, И.К. Журкович, С.Е. Колбасов, А.В. Лычаков, А.Л. Коваленко Эффективность цитофлавина при лечении экспериментальной интоксикации токсинами бледной поганки //Токсикологический вестник. – №5., – 2005. С.7-10.

4. О.В. Гречана, В.П. Буряк, О.В. Мазулін, Т.С. Вінокурова Отруєння галюциногенними грибами //Мат. Всеукр. Наук.-практ. конф. «Сучасні проблеми судово-токсикологічної науки і практики», – X., – 2009., С. 92.

5. S.M. Sottolano, I.S. Lurie. The quantitation of psilocybin in hallucinogenic mushrooms using high performance liquid chromatography J.For. Sci. №28, 1983 P. 929 – 935.

6. Southcott R.V. Notes on some poisoning and other clinical effects following ingestion of Australian fungi //South Australian Clinics. №6., 1974. P 441-478.

7. Thompson J.P., Anglin M.G., Emboden W. & D.G. Fischer Mushroom use by college students //J. of Drug Education. №15., 1985. P 111-124.

Відомості про авторів:

Гречана Олена Володимирівна, к.фарм.н., асистент каф. фармакогнозії з курсом ботаніки ЗДМУ.

Мазулін Олександр Владиленич, д.фарм.н., професор, зав. каф. фармакогнозії, фармацевтичної хімії та технології ліків ФПО.

Буряк Валерій Прокопович, д.фарм.н., професор, зав. каф. токсикологічної хімії з курсом неорганічної хімії.

Мазулін Георгій Владиленич, к.фарм.н., начальник лабораторії ІНДЕКЦ.

Адреса для листування:

Запоріжжя, пр. Маяковського, 26, ЗДМУ, кафедра фармакогнозії з курсом ботаніки, телефон: (0612) 342-331.

УДК 615.254.1:547.581.2

Л.В. Григорьева

ИССЛЕДОВАНИЕ ДИУРЕТИЧЕСКОЙ АКТИВНОСТИ МЕТИЛОВЫХ ЭФИРОВ 5-СУЛЬФАМОИЛ-N-ФЕНИЛАНТРАНИЛОВОЙ КИСЛОТЫ

Харьковский национальный университет им. В.Н. Каразина

Ключові слова: метилові ефіри 5-N,N-діетилсульфамойл-N-фенілантранілової кислоти, діуретична активність.

Ключевые слова: метиловые эфиры 5-N,N-диэтилсульфамойл-N-фенилан-траниловой кислоты, диуретическая активность.

Key words: methyl ethers 5-N,N-diethylsulfamoyl-N-phenylanthranilyc acid, diuretic activity.

Проведено дослідження впливу на видільну функцію нирок 12 синтезованих сполук у ряді метилових ефірів 5-N,N-діетилсульфамойл-N-фенілантранілової кислоти. Встановлено, що досліджувані сполуки збільшують діурез за 4 години спостереження у діапазоні від 20,5% до 110,3%. Найбільшу діуретичну активність виявила сполука 6 – метиловий ефір 5-діетилсульфамойл-N-фенілантранілової кислоти, який збільшує діурез на 110,3% і за сочогінним ефектом перевищує гіпотіазид на 39,4%. Метилові ефіри 5-N,N-діетилсульфамойл-N-фенілантранілової кислоти є перспективною групою речовин для подальшого проведення синтезу і фармакологічного скринінгу з метою створення на їх основі ефективних препаратів для посилення екскреторної функції нирок.

Проведено исследование влияния на выделительную функцию почек 12 синтезированных соединений в ряду метиловых эфиров 5-N,N-диэтилсульфамойл-N-фенилантраниловой кислоты. Установлено, что изучаемые соединения увеличивают диурез за 4 часа наблюдения в диапазоне от 20,5% до 110,3%. Наибольшую диуретическую активность проявило соединение 6 – метиловый эфир 5-диэтилсульфамойл-N-фенилантраниловой кислоты, которое увеличивает диурез на 110,3% и по мочегонному эффекту превосходит гипотиазид на 39,4%. Метиловые эфиры 5-N,N-диэтилсульфамойл-N-фенилантраниловой кислоты являются перспективной группой веществ для дальнейшего проведения синтеза и фармакологического скрининга с целью создания на их основе эффективных препаратов для усиления экскреторной функции почек.

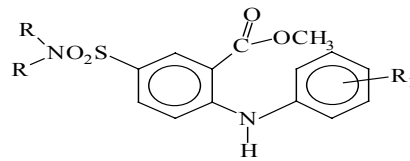
The research of influence for 12 synthesized compounds in series methyl ethers 5-N,N-diethylsulfamoyl-N-phenylanthranilyc acid on excretory function of kidneys was carry out. Fixed, that this substances increased diuresis for 4 hours from 20,5 % to 110,3 %. Greatest diuretic activity was compounds 6 – methyl ether 5-diethylsulfamoyl-N-phenylanthranilyc acid, which increased diuresis by 110,3 % and exceed diuretic effect of Hypothiazide on 39,4 %. Methyl ethers 5-N,N-diethylsulfamoyl-N-phenylanthranilyc acid is perspective group of substttances for further realization of synthesis and pharmacological screening for construction on their basis of effective drugs for increasing excretory function of kidneys.

Регуляция баланса состава внутриклеточной и внеклеточной жидкостей играет важнейшую роль в процессах жизнедеятельности организма. Функция почек и регулирующие ее механизмы постоянно направлены на выравнивание изменений водно-электролитного баланса организма. Знание механизмов, регулирующих водно-натриевый баланс при заболеваниях, важно для разработки методов рациональной фармакотерапии диуретическими препаратами [2, 7].

Нарушения обмена натрия приводят к изменению объема тела. Увеличение внеклеточного объема сопровождается образованием отеков. При сердечной недостаточности накопление жидкости чаще происходит в интерстициальном пространстве нижних конечностей [2].

Нарушения водно-электролитного состава внутриклеточной и внеклеточной жидкостей является причиной нарушения почечной экскреции электролитов, что приводит к развитию

Влияние метиловых эфиров 5-N,N-диэтилсульфамоил-N-фенилантраниловой кислоты на диурез у белых крыс линии Вистар



Соединение №	R	R ₁	Доза, мг/ кг	Диурез через			
				2 часа		4 часа	
				мл	% к контролю	мл	% к контролю
1 - 25	H	H	12,0	1,88±0,23*	157,9	3,47±0,21	148,3
2 - 26	H	2-CH ₃	16,3	1,72±0,18*	144,5	3,34±0,19	142,7
3 - 27	H	2-CH ₃	43,7	1,69±0,17	142,0	3,28±0,14	140,2
4 - 28	H	2-CH ₃	13,5	1,55±0,18	130,2	3,11±0,27	132,9
5 - 29	H	2,5-CH ₃	15,5	1,32±0,14	110,9	2,91±0,24	124,4
6 - 30	C ₂ H ₅	H	13,1	2,61±0,21**	219,3	4,92±0,27**	210,3
7 - 31	C ₂ H ₅	2-CH ₃	12,5	2,41±0,25	202,5	4,23±0,31**	180,8
8 - 32	C ₂ H ₅	4-CH ₃	17,9	1,29±0,13	108,4	2,82±0,23	120,5
9 - 33	C ₂ H ₅	2,4-CH ₃	14,3	1,09±0,11*	91,6	2,30±0,17	98,3
10 - 34	C ₂ H ₅	2,5-CH ₃	10,8	1,58±0,14	132,8	3,88±0,28	165,8
11 - 35	C ₂ H ₅	3,5-CH ₃	14,3	1,43±0,19	120,2	3,19±0,31	136,3
12 - 36	C ₂ H ₅	4-OCH ₃	13,8	0,81±0,09	68,1	1,40±0,11	59,8
Гипотиазид	–	–	25	1,92±0,16*	168,4	4,0±0,17*	170,9
Контроль	–	–	–	1,19±0,11	100	2,34±0,23	100

Примечание: * и ** – достоверность результатов при $p < 0,05$ и $p < 0,01$, соответственно, по сравнению с контролем.

гипертензивных кризов [7].

Почечный транспорт электролитов и воды – сложный процесс, который реализуется на различных уровнях и находится под контролем регуляторных факторов: нервных, гормональных, гуморальных, физико-химических и др. Диуретические препараты позволяют оказывать регулирующее влияние на выравнивание водно-электролитного баланса в организме [2,7].

Несмотря на терапевтическую эффективность диуретические препараты: гидрохлортиазид, фуросемид, клопамид, этакриновая кислота и др. [4,14] могут вызывать такие побочные эффекты как гипокалиемия, головокружение, головная боль, метаболический ацидоз, гиперлипидемия, гипергликемия, и др. которые ограничивают их практическое применение [5,9,10].

Для лечения артериальной гипертензии применяют комбинированную фармакотерапию, включающую салуретик гидрохлортиазид и блокаторы АТ₁ рецепторов к ангиотензину II (лорсартан, валсартан, ирбесартан) оказывающие влияние на сердечно-сосудистую систему и функцию почек [10-13,15].

В связи с этим поиск мочегонных средств является актуальной задачей современной фармакологии. На основании

ранее проведенных исследований [3] и результатов компьютерного прогноза были отобраны и исследованы метиловые эфиры 5-N,N-диэтилсульфамоил-N-фенилантраниловой кислоты.

ЦЕЛЬЮ ИССЛЕДОВАНИЯ было изучение диуретической активности метиловых эфиров 5-N,N-диэтилсульфамоил-N-фенилантраниловой кислоты в опытах на лабораторных животных.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ. Объектом исследования были метиловые эфиры 5-N,N-диэтилсульфамоил-N-фенилантраниловой кислоты. Структура синтезированных веществ подтверждена с помощью современных физико-химических методов элементного анализа, УФ-, ИК-, ПМР- и масс-спектрометрических методов исследования, а чистота синтезированных соединений контролировалась методом тонкослойной хроматографии.

Исследование диуретической активности синтезированных веществ изучено на белых крысах линии Вистар обоего пола массой 140-180 г по методу Е.Б. Берхина [1]. При изучении водного диуреза крыс содержали на постоянном рационе при свободном доступе к воде. До водной нагрузки животных выдерживали в течение 2 ч без пищи и

воды. Затем крысам вводили внутривенно, с помощью специального металлического зонда, исследуемые вещества в дозе 0,01 ЛД₅₀ в виде 3–5%-ной тонкодисперсной водной суспензии, стабилизированной твином-80, одновременно с водной нагрузкой 3% от массы тела. Мочу собирали через каждый час, в течение 4 ч. При проведении экспериментальных исследований животные находились в стандартных условиях, соответствующих нормам и принципам Директивы Совета ЕС по вопросам защиты хребтных животных, которых используют для экспериментальных и других научных целей [4].

Результаты обработаны методами вариационной статистики по критерию t Стьюдента с использованием программного обеспечения «Windows-2000», электронных таблиц Excel и пакета математической обработки Mathcad [6].

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ. Анализ результатов изучения диуретической активности метиловых эфиров 5-N,N-диэтилсульфамоил-N-фенилантраниловой кислоты (табл. 1) показал, что наибольший диуретический эффект оказывает соединение 6 – метиловый эфир диэтилсульфамоил-N-фенилантраниловой кислоты, которое в дозе 13,1 мг/кг через 2 часа вызывает увеличение количества выделяемой мочи на 119,3%, а через 4 часа – на 110,3%. Замена атома водорода (соед. 6) в фенильном фрагменте молекулы 5-N,N-диэтилсульфамоил-N-фенилантраниловой кислоты на 2'-метиловый (соед. 7), 2',5'-диметиловый (соед. 10), 3',5'-диметиловый (соед. 11) и 4'-метиловый (соед. 8) приводит к уменьшению выделительной функции почек у крыс. Введение в фенильный фрагмент молекулы 5-N,N-диэтилсульфамоил-N-фенилантраниловой кислоты вместо 3',5'-диметилового (соед. 11) радикала 4'-метоксилового (соед. 12), заместителя приводит к проявлению антидиуретической активности. Так соединение 12, в дозе 13,8 мг/кг, достоверно вызывает уменьшение экскреции мочи через 2-часа на 31,9% и через 4 часа на 40,2% ($p < 0,05$). Замена в сульфоамильном фрагменте (соед. 6) молекулы 5-N,N-диэтилсульфамоил-N-фенилантраниловой кислоты двух этильных радикалов на два атома водорода (соед. 1-5) приводит к проявлению умеренной диуретической активности. Наименьший диуретический эффект был установлен у соединения 5 – 5-сульфамоил-N-2',5'-диметилфенилантраниловой кислоты, которое в дозе 15,5 мг/кг повышает диурез у крыс на 24,4%. Замена в фенильном фрагменте молекулы 5-N,N-диэтилсульфамоил-N-2',5'-диметилфенилантраниловой кислоты 2',5'-диметилового (соед. 5) радикала на 4'-метиловый (соед. 4), 3'-метиловый (соед. 3), 2'-метиловый (соед. 2) и атом водорода приводит к повышению диуретической активности этих веществ. После введения соединения 1, в дозе 12 мг/кг, количество выделяемой мочи увеличилось через 2 часа на 57,9%, а через 4 часа – на 48,3%.

Таким образом, можно предположить, что более выраженный диуретический эффект соединения №6 по

сравнению с гипотиазидом, по-видимому, связан с угнетением активного транспорта натрия в канальцах нефрона и увеличением его экскреции с мочой.

ВЫВОДЫ

1. Соединение 6-метиловый эфир диэтилсульфамоил-N-фенилантра-ниловой кислоты увеличивает количество выделяемой мочи на 110,3%.

2. Метиловые эфиры 5-N,N-диэтилсульфамоил-N-фенилантраниловой кислоты являются перспективной группой органических веществ для дальнейшего проведения целенаправленного синтеза и фармакологического скрининга с целью создания на их основе эффективных препаратов для усиления экскреторной функции почек.

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, 2003. – 386 с.
3. Григорьева Л.В. Диуретическая активность натриевых солей замещенных 5-N,N-диэтилсульфамоил-N-фенилантраниловой кислоты // Запорожский медицинский журнал. – 2007. – № 3. – С.103-106.
4. Доклінічні дослідження лікарських засобів / Під ред. О.В. Стефанова. – К.: Авіцена, 2001. – С. 433-443.
5. Машиковский М.Д. Лекарственные средства. – Изд. 15-е, перераб., испр. и доп. – М.: Новая волна, 2006. – 1206 с.
6. Сернов Л.Н., Гацуря В.В. Элементы экспериментальной фармакологии. – М., 2000. – 352 с.
7. Шейман Д.А. Патофизиология почки. – Пер. с англ. – 2-е изд., испр. – М.-СПб.: «БИНОМ»-«Невский Диалект», 1999. – 206 с.
8. Chrysant S.G. Aliskiren-hydrochlorothiazide combination for the treatment of hypertension // Expert. Rev. Cardiovasc. Ther. – 2008. – Vol.6, № 3. – P. 305-314.
9. Ciacoa C.P. Diuretics, hypochloremia, and outcome in bronchopulmonary dysplasia patients // Dev. Pharmacol. Ther. – 2005. – № 4. – P. 212-220.
10. Double-blind, parallel, comparative multicentre study of a new combination of diltiazem and hydrochlorothiazide with individual components in patients with mild or moderate hypertension / Manning G., Joy A., Mathias C.J. et al. // J. Hum. Hypertens. – 2006. – № 7. – P. 443-448.
11. Malacco E., Omboni S. Antihypertensive efficacy of zofenopril plus hydrochlorothiazide fixed combination for treatment in metabolic syndrome // Adv. Ther. – 2007. – Vol. 24, № 5. – P. 1006-1015.
12. Neldam S., Edwards C. Results of increasing doses of hydrochlorothiazide in combination with an angiotensin receptor blocker in patients with uncontrolled hypertension // J. Clin. Hypertens. – 2008. – Vol. 10, № 8. – P. 612-618.
13. Ofili E.O., Cable G., Neutel J.M. Efficacy and safety of fixed combinations of irbesartan/hydrochlorothiazide in hypertensive women: the inclusive trial // J. Womens. Health. – 2008. – Vol. 17, № 6. – P. 931-938.
14. Reversible binding of ethacrynyng acid to human serum albumin: difference circular dichroism study / C.Bertucci, B.Nanni, P.Salvadori, C.Broun // Drug Dev. Ind. Pharm. – 2002. – P. 33-38.
15. Shimosawa T., Gohchi K., Yatomi Y. Effectiveness of add-on low-dose diuretics in combination therapy for hypertension: losartan/hydrochlorothiazide vs. candesartan/amlodipine // J. Hypertens. Res. – 2007. – Vol. 30, № 9. – P. 831-837.

Сведения об авторе:

Григорьева Л.В., к.мед.н., доц. каф. гражданской обороны, медицины катастроф и основ медицинских знаний Харьковского национального университета им. В.Н. Каразина.

Адрес для переписки:

61077 Харьков, пл. Свободы, 4, ХНУ, тел.: (057) -707-53-78