

ИССЛЕДОВАНИЕ ДИУРЕТИЧЕСКОЙ АКТИВНОСТИ АМИДОВ ХИНОЛИН-3- КАРБОНОВЫХ КИСЛОТ

В.В. Зленко, О.И. Залюбовская, Е.Н. Яворская
Национальный фармацевтический университет (Харьков)

Введение

Поиск новых диуретических веществ осуществляющих регуляцию процессов мочеобразования и метаболическую функцию почек является актуальной проблемой современной экспериментальной фармакологии [2].

Регуляция водно-электролитного баланса - одна из важнейших гомеостатических функций организма. В поддержании постоянства состава внутриклеточной и внеклеточной жидкостей организма важную роль играют почки, одна из основных их функций регуляция водно-электролитного баланса, как в физиологических так и в патологических состояниях организма, что находит отражение в рациональной фармакотерапии диуретическими средствами [3, 6], которые находят свое применение в различных клинических ситуациях: при острой и хронической сердечной недостаточности, для форсированного диуреза при интоксикациях и отравлениях. Наряду с положительным мочегонным действием диуретические препараты могут вызывать нежелательные побочные эффекты: гипокалиемию, гипохлоремический алкалоз, метаболический ацидоз, азотемию, нарушения белкового обмена и др. [5, 7, 10, 11].

Учитывая широкий спектр биологической активности карбоновых кислот и их роль в регуляторных процессах жизнедеятельности организма [4] поиск новых физиологически активных веществ в ряду их производных является актуальной задачей современной фармакологической науки и поиск среди них биоактивных веществ с различными свойствами перспективен [6, 8, 9].

Связь работы с научными программами, планами, темами: работа выполнена в соответствии с планом научно-ис-

Проблеми екологічної та медичної генетики і клінічної імунології

следовательских работ (НИР) Национального фармацевтического университета и является фрагментом НИР "Создания новых лекарственных препаратов" (номер государственной регистрации 02.93.0002479, шифр темы ВН 10.08.0029.93), а также целевой программы создания высокоэффективных противовоспалительных и диуретических лекарственных препаратов.

Целью этого исследования было изучение диуретической активности амидов хинолин-3-карбоновых кислот на беспородных белых крысах и выяснение механизма диуретической активности наиболее активного вещества.

Материалы и методы исследования

В качестве объекта исследования были взяты впервые синтезированные производные N-алкиламида-оксо-4-гидроксихинолин-3-карбоновой кислоты (соед. 1-11), гидрохлориды диалкиламиноалкиламидов 1-алкил-5-оксо-4-гидроксихинолин-3-карбоновой кислоты (соед.12-16), 1-алкил-2-оксо-3-фенил-4-гидроксихинолины (соед. 17-21), 1-алкил-2-оксо-3-(бенз-имидазол-2)-4-гидроксихинолинов (соед.22-28), аминоканилиды 1-алкил-2-оксо-4-гидроксихинолин-3-карбоновой кислоты (соед.29-35), гидразиды 1-алкил-2-оксо-4-гидроксихинолин-3-карбоновой кислоты (соед.36-42) и п-оксианилиды 1-алкил-2-оксо-4-гидроксихинолин-3-карбонной кислоты (соед.43-49) впервые синтезированных на кафедре фармацевтической химии Национальной фармацевтической академии Украины под руководством доктора фармацевтических наук, профессора П.А. Безуглого.

Структура 49-ти конденсированных производных амидов хинолин-3-карбоновых кислот подтверждена с помощью современных физико-химических методов элементного анализа, УФ-, ИК-, ПМР- и масс-спектрометрии, встречным синтезом, а чистота синтезированных веществ контролировалась методом тонкослойной хроматографии.

Изучаемые соединения представляют собой белые кристаллические вещества основного характера, растворимые в полярных органических растворителях, растворах едких оснований, минеральных кислотах, а некоторые соли растворимы в воде. Изучаемые производные амидов хинолин-3-карбоновых кислот вводились лабораторным животным в виде водных ра-

Актуальні проблеми фармації та фармакотерапії

створов или 3-5% тонкодисперсной водной суспензии, стабилизированной твином-80, который представляет собой продукт оксиэтилирования моноолеата сорбитана (ВФС-42-167-72).

Изучение влияния на выделительную функцию почек исследуемых веществ проводили на белых крысах популяции Вистар массой 130-180 г по методу Е.Б.Берхина [1, 3]. Изучаемые соединения вводили внутривентрикулярно в дозе 0,05 ЛД50. Спустя 30 минут крысам внутривентрикулярно с помощью специального зонда вводили водопроводную воду из расчета 3 мл на 100 г массы тела животного. Количество мочи регистрировали через каждый час в течение 4 часов.

Математическая обработка результатов проводилась с помощью программы Microsoft Excel.

Полученные результаты и их обсуждение

Результаты проведенных экспериментальных исследований представлены в табл. 1.

Проведенные нами исследования показали, что амиды хинолин-3-карбоновых кислот оказывают существенное влияние на выделительную функцию почек у белых крыс. Так, среди N-алкиламидов-2-оксо-4-гидроксихинолин-3-карбоновой кислоты (соед.1-11) наибольший диуретический эффект оказывает N-циклогексиламид-2-оксо-4-гидроксихинолин-3-карбоновой кислоты (соед. 8), который усиливает выделительную функцию почек на 99,2%. Замена в амидной группе циклогексильного (соед.8) радикала на гептильный (соед.10), изопропильный (соед.5), гексильный (соед.9), метильный (соед.2), пропильный (соед.4), этильный (соед.3) и бутильный (соед.6) заместители приводит к уменьшению выделительной функции почек у крыс на 78,0-26,6%. Наибольший диуретический эффект в группе гидрохлоридов диалкилами-ноалкиламидов 1-алкил-2-оксо-4-гидроксихинолин-3-карбоновой кислоты (соед.12-16) оказывают соединения 12 и 13, которые увеличивают выделение мочи на 230,2% и 220,7% соответственно.

Большинство производных 1-алкил-2-оксо-3-фенил-4-гидроксихинолинов (соед. 17-21) и аминоканилидов 1-алкил-2-оксо-4-гидроксихинолин-3-карбоновой кислоты (соед.22-28) угнетают выделение мочи у лабораторных животных в среднем на 6,2%

Таблица 1

Влияние амидов хинолин-3-карбоновых кислот на диурез у крыс

Соединение №№	Доза мг/кг	Диурез через ...			
		2 часа		4 часа	
		(M±m) мл	% к контролю	(M±m) мл	% к контролю
1	9,5	1,36±0,12	111,5	3,15±0,12	130,7
2	10,9	1,81±0,11	148,4	3,52±0,26	146,1
3	12,3	1,70±0,09	139,3	3,23±0,21	134,0
4	11,3	1,62±0,12	132,8	3,32±0,24	137,8
5	9,2	1,55±0,16	127,0	4,12±0,17	170,9
6	7,0	1,67±0,17	136,9	3,05±0,22	126,6
Контроль	-	1,22±0,07	100	2,41±0,11	100
7	16,9	1,04±0,14	81,3	2,25±0,29	91,8
8	13,9	2,25±0,16	175,8	4,88±0,21	199,2
9	15,5	2,15±0,12	168,0	4,12±0,18	168,2
10	17,9	2,12±0,13	165,6	4,36±0,16	178,0
11	10,3	0,94±0,17	73,4	1,86±0,22	75,9
12	17,0	2,42±0,23	189,1	5,64±0,18	230,2
Контроль	-	1,28±0,08	100	2,45±0,12	100
13	13,2	2,45±0,21	185,6	5,54±0,11	220,7
14	14,6	1,88±0,19	142,4	4,22±0,17	168,1
15	12,8	1,64±0,16	124,2	4,76±0,13	189,6
16	12,6	1,72±0,13	130,3	4,37±0,14	174,1
17	13,5	1,87±0,22	141,7	4,29±0,23	170,9
18	13,2	1,12±0,07	84,8	2,19±0,09	87,3
Контроль	-	1,32±0,11	100	2,51±0,29	100
19	6,5	0,96±0,06	71,6	1,47±0,12	60,5
20	14,5	1,69±0,09	126,1	3,14±0,19	129,2
21	8,4	1,21±0,11	90,3	1,98±0,14	81,5
22	13,5	1,88±0,12	140,3	3,64±0,17	149,8
23	8,8	1,32±0,08	98,5	2,28±0,13	93,8
24	8,7	1,36±0,07	101,5	2,36±0,09	97,1
Контроль	-	1,34±0,09	100	2,43±0,11	100
25	13,0	2,28±0,14	161,7	3,27±0,15	131,9
26	9,4	2,12±0,09	150,4	4,48±0,12	180,6
27	11,9	1,34±0,11	95,0	2,05±0,17	82,7
28	11,7	1,36±0,09	96,5	2,16±0,19	87,1
29	9,6	1,31±0,07	92,9	2,42±0,16	97,6
30	12,7	2,14±0,06	151,8	3,87±0,13	156,0
31	11,2	2,44±0,17	173,0	5,08±0,22	204,8
Контроль	-	1,41±0,08	100	2,48±0,13	100

Таблица (продолжение)

32	12,0	2,57±0,19	187,6	5,42±0,18	214,2
33	12,1	2,71±0,14	197,8	4,88±0,12	192,9
34	10,3	1,94±0,15	141,6	3,52±0,14	139,1
35	10,2	1,78±0,11	129,9	2,73±0,17	107,9
36	12,7	2,31±0,15	168,6	4,98±0,14	196,8
37	9,8	2,42±0,16	176,6	3,75±0,18	148,2
38	11,9	2,16±0,12	157,7	3,34±0,08	132,0
Контроль	-	1,37±0,08	100	2,53±0,07	100
39	8,8	2,12±0,27	168,3	4,68±0,29	182,1
40	8,4	1,66±0,21	131,7	3,49±0,21	135,8
41	13,8	1,96±0,18	155,6	3,24±0,23	126,1
42	10,8	1,05±0,17	83,3	2,12±0,20	82,5
43	9,5	1,65±0,15	131,0	2,94±0,17	114,4
44	10,3	1,50±0,13	119,0	3,51±0,15	136,6
Контроль	-	1,26±0,09	100	2,57±0,31	100
45	9,9	0,84±0,12	60,9	1,62±0,13	65,9
46	12,3	1,98±0,13	143,5	5,64±0,29	229,3
47	9,1	2,24±0,19	162,3	4,86±0,32	197,6
48	10,1	2,38±0,21	172,5	4,97±0,13	202,0
49	11,3	2,11±0,18	152,9	4,39±0,29	178,5
Контроль	-	1,38±0,08	100	2,46±0,12	100
Гипотиазид	50,0	2,16±0,09	158,8	4,28±0,18	173,3
Фуросемид	10,0	3,18±0,13	233,8	7,54±0,22	305,3
Адиурекрин	1,0	0,76±0,09	55,9	1,24±0,11	50,2
Контроль	-	1,36±0,08	100	2,47±0,09	100

-39,5%. Среди всех изученных веществ наибольший антидиуретический эффект оказывает соединение 19, содержащее в 1-м положении этильный (19) заместитель которое в дозе 6,5 мг/кг уменьшает количество выделяемой мочи на 39,5%.

В ряду производных аминоксидов 1-алкил-2-оксо-4-гидроксихинолин-3-карбоновой кислоты (соед.29-35) большинство соединений увеличивают отделение мочи на 39,1% -114,2%.

Изучение влияния синтезированных веществ на деятельность почек показало, что среди всех исследованных гидразилов 1-алкил-2-оксо-4-гидроксихинолин-3-карбоновой кислоты (соед.36-42) и п-оксианилидов 1-алкил-2-оксо-4-гидроксихинолин-3-карбоновой кислоты (соед.43-49), наибольшее усиление экскреции мочи вызывает соединение 46, которое в дозе 12,3 мг/кг увеличивает диурез в среднем на 129,3%.

Влияние исследуемых веществ на деятельность почек сравнивали с эталонными препаратами, которые нашли широкое применение в практическом здравоохранении. Установлено, что гипотиазид в дозе 50 мг/кг увеличивает диурез на 73,3%, а фуросемид в дозе 10 мг/кг - на 205,3%.

Выводы

1. Таким образом, по диуретической активности соединения 8, 10, 12, 13, 15, 26, 31-33,36,39,46 и 47 превосходит действие гипотиазиды, но уступают фуросемиду.

2. Антидиуретический эффект соединения 19 уступает активности адиурекрина.

3. Считаю целесообразным дальнейшее изучение фармакологических эффектов амидов хинолин-3-карбоновых кислот.

Литература

1. Берхин Е.Б. Методы изучения действия новых химических соединений на функцию почек / Е.Б. Берхин // Химико-фармацевтический журнал. - 1977. - Т.11, № 5. - С. 3-11.
2. Глезер Г.А. Диуретики : руководство для врачей / Г.А. Глезер. - М.: Интербук-бизнес, 1993. - 352 с.
3. Шейман Д.А. Патологическая физиология почки / Д.А. Шейман : пер. с англ. - [12-е изд., испр.]. - М.; СПб.: Бином-Невский Диалект, 1999. - 206 с.
4. Доклінічні дослідження лікарських засобів / за ред. О.Д. Стефанова. - Київ: Авіцена, 2001. - 528 с.
5. Зверев Я.Ф. Фармакология и клиническое использование экстремального действия диуретиков / Я.Ф. Зверев, В.М. Брюханов. - М.: Медицинская книга; Н. Новгород: Изд-во НГМА, 2000. - 256 с.
6. Машковский М.Д. Лекарственные средства. Т.1. / М.Д. Машковский. - [14-е изд., перераб., испр. и доп.]. - М.: Новая Волна, 2000. - 540 с.
7. Энциклопедия лекарств / гл. ред. Г.Л. Вышковский. - 12-й вып. - М.: РЛС, 2005. - 1440 с.
8. Double-blind, parallel, comparative multicentre study of a new combination of diltiazem and hydrochlorothiazide with individual components in patients with mild or moderate

hypertension / G. Manning, A. Joy, C.J. Mathias [e.a.] // J. Hum. Hypertens. - 1996. - № 7. - P. 443-448.

9. *Pentoxifylline improves circulatory and metabolic recovery after cardiopulmonary resuscitation / L. Bahlmann, H. Pagel, S. Klaus [e.a.] // Resuscitation. - 2000. - Vol. 47, № 1. - P. 191-194.*

10. *Synergistic effect of theophylline and procaterol on interleukin-5-induced degranulation from human eosinophils / F. Takao, K. Yoshiko, T. Akihiko [e.a.] // Asthma. - 2002. - Vol. 39, № 1. - P. 21-27.*

11. *Wong S.G. The role of mitochondrial injury bromobenzene and furosemide induced hepatotoxicity / S.G. Wong, J.W. Card, W.J. Racz // Toxicol. Lett. - 2000. - Vol. 116, № 3. - P. 171-181.*

Резюме

Зленко В.В. Исследование диуретической активности амидов хинолин-3-карбоновых кислот.

Проведено экспериментальное исследование воздействия на выделительную функцию почек 49 впервые синтезированных амидов хинолин-3-карбоновых кислот. Соединения 8, 10, 12, 13, 15, 26, 31-33, 36, 39, 46 и 47 превосходят по диуретическому эффекту препарат сравнения гипотиазид, но уступают фуросемиду.

Ключевые слова: карбоновые кислоты, диуретическая активность, крысы.

Резюме

Зленко В.В., Залюбовська О.І., Яворська О.М. Дослідження діуретичної активності амидів хінолін-3-карбонових кислот.

Проведено експериментальне дослідження дії на видільну функцію нирок 49 вперше синтезованих амидів хінолін-3-карбонових кислот. З'єднання 8, 10, 12, 13, 15, 26, 31-33, 36, 39, 46 і 47 перевершують за діуретичним ефектом препарат порівняння гіпотіазид, але поступаються фуросеміду.

Ключові слова: карбонові кислоти, діуретична активність, щури.

Summary

Zlenko V.V., Zalyubovska O.I., Yavorskaya E.N. Research of diuretic activity of amides is a chinoline-3-hydrocarboxylic acids.

Experimental research of affecting secretory function of buds is conducted 49 the first synthesized amides chinoline-3-hydrocarboxylic acids. Connections 8, 10, 12, 13, 15, 26, 31-33, 36, 39, 46 and 47 excel on a diuretic effect preparation of comparison Hypothiazid, but yield to Furosemid.

Key words: hydrocarboxylic acids, diuretic activity, rats.

Рецензент: д.мед.н., проф. В.Д. Лук'янчук

ВЛИЯНИЕ КСАФУБЕНА НА ТЕЧЕНИЕ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЙ АДЬЮВАНТНОЙ БОЛЕЗНИ

И.В.Киреев, Б.А.Самура

Национальный фармацевтический университет (Харьков)

Вступление

В настоящее время для облегчения болевого синдрома, уменьшения воспалительного процесса, коррекции лихорадочных состояний в ревматологии, травматологии, гинекологии, хирургии применяют нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП). Больные с хроническими болевыми и воспалительными симптомами нередко вынуждены принимать НПВП в течение длительного времени [13]. Поражение суставов и боль в спине являются частыми состояниями, с которыми пациент обращается к врачу [4].

Противовоспалительные лекарственные средства подавляющие активность циклооксигеназы ЦОГ-1 и ЦОГ-2 относят к неселективным, а селективные подавляют преимущественно активность ЦОГ-2 [5, 11, 15]. Неселективные НПВП таят угрозу развития язвенного поражения вследствие снижения синтеза гастропротекторных простагландинов, а селективные блокируют активность ЦОГ-2 и несут угрозу развития тромботических осложнений, в том числе инфаркта миокарда [6, 16].

Прием НПВП может вызвать желудочно-кишечные кровотечения [14]. Установлено, что более 50% всех острых желудочно-кишечных кровотечений связаны с приемом НПВП, причем 84% из них являются "безрецептурными". Кроме того, НПВП могут вызвать: тяжелые изменения костномозгового кровообращения вплоть до агранулоцитоза со смертельным исходом (метамизол); острую почечную недостаточность (индометацин, ибупрофен); тромбоцитопатию с геморрагическим синдромом (ацетилсалициловая кислота) и др. [8, 12]. В на-