

УДК 615.011:547.857.4

Л. В. ГРИГОРЬЕВА

*Харьковский национальный университет им. В. Н. Каразина***ВЛИЯНИЕ ПРОИЗВОДНЫХ ФЕНИЛАНТРАНИЛОВОЙ КИСЛОТЫ НА СПОНТАННЫЙ ДИУРЕЗ И ВОДНО-ЭЛЕКТРОЛИТНЫЙ БАЛАНС**

Проведено экспериментальное исследование влияния 8 впервые синтезированных соединений в ряду производных фенилантраниловой кислоты на спонтанный диурез и водно-электролитный баланс. Среди изученных натриевых солей 5-N,N-диэтилсульфамоил-N-фенилантраниловой кислоты наиболее активным оказалось соединение № 2 – 4-хлор-5-N,N-диэтилсульфамоил-N-(4'-метил)фенилантраниловой кислоты, которое увеличивает диурез на 121,7 % и по действию превышает эффект гипотиазида на 45,6 %.

Ключевые слова: производные фенилантраниловой кислоты, гипотиазид, спонтанный диурез, водно-электролитный баланс.

ВВЕДЕНИЕ

За последнее время в связи с ростом распространенности сердечно-сосудистой патологии, увеличением продолжительности жизни кардиологических больных и применением интервенционных методов обследования и лечения, растет и частота развития острой почечной недостаточности. Необходимость раннего выявления поражения почек при сердечно-сосудистой патологии и сахарном диабете для оценки риска, выработки стратегии и тактики ведения пациентов способствовали формированию понятия – кардиоренальный синдром (КРС) [2, 8].

Диуретики широко применяются в лечении больных с острой и хронической сердечной недостаточностью. Однако эффективность их у пациентов с КРС ограничена развитием резистентности и иногда нестабильной гемодинамики [7]. В ряде случаев петлевые диуретики могут повышать риск внезапной сердечной смерти и тромбоэмболических осложнений [13, 16].

Регуляция баланса натрия и воды – одна из важнейших гомеостатических функций организма [3]. Баланс состава внутриклеточной и внеклеточной жидкостей организма 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 в физиологических и патологических ситуациях, крайне важно для разработки методов рациональной фармакотерапии диуретическими препаратами [4, 5].

Нарушения обмена натрия проявляются первично как изменения объема и массы тела. Увеличение внеклеточного объема характеризуется наличием избытка жидкости и сопровождается образованием отеков. При сердечной недостаточности накопление жидкости чаще происходит в интерстициальном пространстве нижних конечностей [2, 13].

При выраженной патологии у пожилых людей с наличием тяжелых и хронических заболеваний, с нарушенным метаболизмом и сниженной функцией ряда органов и систем применяют диуретические препараты: гидрохлортиазид, фуросемид, буфенокс, клопамид, этакриновая кислота и др. [9, 11, 14]. Наряду с выраженным мочегонным действием диуретические препараты могут вызывать целый ряд нежелательных побочных эффектов: гипокалиемия, гипохлоремический алкалоз, метаболический ацидоз, гиперкальциемия, гиперлипидемия, гипергликемия, азотемия, нарушения белкового обмена и др. [12, 15].

В связи с этим поиск диуретических средств является актуальной задачей современной экспериментальной фармакологии. Производные 5-N,N-диэтил-сульфамоил-N-фенилантраниловой кислоты играют важную роль в регуляторных процессах жизнедеятельности организма [17].

© Л. В. Григорьева, 2013

Целью настоящего исследования явилось изучение диуретической активности производных 5-N,N-диэтилсульфамоил-N-фенилантраниловой кислоты в опытах на крысах и выяснение некоторых сторон механизма диуретической активности наиболее активных веществ.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Объектом исследования были отобраны 8 синтезированных соединений в ряду производных 5-N,N-диэтилсульфамоил-N-фенилантраниловой кислоты. Исследование диуретической активности изучаемых соединений проводили на белых крысах линии Вистар массой 190-210 г по методу Е. Б. Берхина [1]. Экспериментальных животных содержали на стандартном рационе в условиях вивария в соответствии с санитарно-гигиеническими нормами. Содержание электролитов в моче определяли с помощью метода пламенной фотометрии с использованием пламенного фотометра ПАЖ-2, а количество выделенного креатинина по методу Фолина [1]. Экспериментальные животные были разделены на 10 групп. Крысам первых восьми групп вводили соединения 2, 5, 7, 9, 38, 40 и 42 в дозе 0,05 ЛД₅₀, девятой группе – гипотиазид в дозе 25 мг/кг, а десятая группа была контрольной. Крыс содержали в индивидуальных обменных клетках при свободном доступе к пище и воде. Исследуемые вещества и препарат сравнения гипотиазид вводили внутрижелудочно с помощью металлического зонда. Световой режим соответствовал естественному, в соответствии с положениями и требованиями «Европейской конвенции защиты хребетных животных, которых используют для

экспериментальных и научных целей» (Страсбург, 1986) и «Общими этическими принципами экспериментов на животных» (Киев, 2001) [5].

Полученные данные обработаны общепринятыми методами вариационной статистики с использованием t-критерия Стьюдента [12] и программного обеспечения «Windows-2003», электронных таблиц Excel и пакета математической обработки Mathcad-5.0. Достоверными считали различия по сравнению с контролем при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Анализ представленных данных (табл.) показывает, что натриевые соли 4-хлор-5-N,N-диэтилсульфамоил-N-фенилантраниловой кислоты (соед. 1, 2, 5, 7, 9, 10 и 12) увеличивают спонтанный диурез у крыс. Так натриевая соль 4-хлор-5-N,N-диэтилсульфамоил-N-(4'-метил)фенилантраниловой кислоты (соед. 1) увеличивает спонтанный диурез на 60,9 % ($p < 0,05$), экскрецию креатинина на 4,2 %, ионов натрия на 27,9 % ($p < 0,05$) и калия 6,7 %. Замена в фенильном фрагменте молекулы 5-N,N-диэтилсульфамоил-N-фенилантраниловой кислоты гидрогенового атома (соед. 1) на 4'-метильный радикал (соед. 2) приводит к увеличению диуреза на 121,7 % ($p < 0,01$), экскреции креатинина на 14,8 %, ионов натрия на 51,9 % ($p < 0,05$) и калия на 13,1 %. Введение во 2'-е положение фенильного фрагмента молекулы 4-хлор-5-N,N-диэтилсульфамоил-N-фенилантраниловой кислоты второго метильного радикала (соед. 5) имело тенденцию к увеличению экскреции креатинина на 3,4 %, натрия на 6,4 %, калия на 4,1 % и выделительной

Таблица

ВЛИЯНИЕ ОДНОКРАТНЫХ ВВЕДЕНИЙ ПРОИЗВОДНЫХ 5-N,N-ДИЭТИЛСУЛЬФАМОИЛ-N-ФЕНИЛАНТРАНИЛОВОЙ КИСЛОТЫ НА ПОТРЕБЛЕНИЕ ВОДЫ, СПОНТАННЫЙ ДИУРЕЗ И ЭКСКРЕЦИЮ ЭЛЕКТРОЛИТОВ У БЕЛЫХ КРЫС ЛИНИИ ВИСТАР (N=7)

№ соединения	Доза мг/кг	Показатели				
		Выпито воды, мл	Выделено мочи, мл	Экскреция креатинина, мг	Экскреция натрия, мкмоль/л	Экскреция калия, мкмоль/л
1	3,75	14,1±0,61	7,4±0,23	2,96±0,11	233,4±22,42	117,6±10,80
2	6,50	17,2±0,61	10,2±0,32*	3,26±0,13*	267,5±27,18*	124,8±11,30
4	4,10	13,5±0,32	6,5±0,21*	2,91±0,16	208,6±16,73	115,9±9,17
5	2,38	16,5±0,32	5,7±0,18	2,89±0,12	194,6±26,27	114,5±11,80
7	2,75	17,6±0,74	9,4±0,27*	3,12±0,14*	238,2±17,19*	118,7±11,40
9	2,70	16,8±0,51±	8,9±0,22*	3,05±0,12	227,19±23,14	116,3±13,70
10	11,25	15,5±0,73±	7,8±0,21*	2,90±0,15	218,8±18,19	113,2±10,60
12	3,55	14,9±0,73±	7,2±0,19*	2,88±0,09	213,5±21,19	111,4±9,19
Гипотиазид	25,00	16,2±0,53	8,1±0,41*	2,97±0,14	236,8±23,28	132,6±11,70
Контроль	–	12,3±0,65	4,6±0,31	2,84±0,13	182,5±21,13	110,2±12,40

Примечание: знаком «*» достоверность различий с контролем ($p < 0,05$).

функции почек на 21,1 % ($p < 0,05$). Перемещение двух метильных радикалов из положения 2',4' (соед. 5) в 3',5'-положение (соед. 7) молекулы 4-хлор-5-N,N-диэтилсульфамоил-N-фенилантрапириловой кислоты приводит к увеличению диуреза на 60,7 % ($p < 0,05$), экскреции креатинина на 3,4 %, натрия на 14 %, калия на 7,3 %. Замена во фрагменте молекулы антрапириловой кислоты атома хлора на атом водорода и 3',5'-диметильного радикала (соед. 7) на 3'-метоксильный (соед. 9) заместитель приводит к увеличению диуреза на 93,5 % ($p < 0,01$), экскреции креатинина на 7,4 %, натрия на 19,9 %, калия на 2,7 %. Введение в молекулу 4-хлор-5-N,N-диэтилсульфамоил-N-фенилантрапириловой кислоты 2'4'-диметильного радикала (соед. 10) вместо 3'-метоксильного (соед. 9) привело к уменьшению спонтанного диуреза у крыс на 23,9 %, экскреции креатинина на 5,2 %, натрия на 3,8 % и калия на 5,5 % по сравнению с активностью соединения 9. Перемещение в фенильном фрагменте молекулы 4-хлор-5-N,N-диэтилсульфамоил-N-фенилантрапириловой кислоты двух метильных радикалов из 2'4'-положения в 3'5'-положение приводит к дальнейшему уменьшению выделительной функции почек.

Под действием эталонного препарата сравнения гипотиазида в дозе 25 мг/кг у животных наблюдали увеличение мочевыделительной функции почек у крыс на 76,1 %, экскреция креатинина увеличилась на 4,6 %, натрия – на 29,8 % и калия – на 20,3 %. Преимуществом соединения 2 является способность в 2 раза меньше выводить калий по сравнению с гипотиазидом.

По результатам исследований А. А. Лебедева [9] установлено, что механизм действия активного транспорта натрия в области базальной мембраны проявляется без существенного влияния на проницаемость как индивидуальных клеточных мембран, так и межклеточных промежутков. Диуретический эффект соединения № 2 был на 45,6 % больше по сравнению с гипотиазидом и, по-видимому, связан с угнетением активного транспорта натрия в канальцах нефрона и увеличением его экскреции с мочой.

Таким образом, наиболее выраженное диуретическое действие было обнаружено у соединения 2, которое увеличивает спонтанный диурез в среднем на 121,7 %. Увеличение экскреции креатинина свидетельствует об улучшении фильтрационной функции почек. Диуретический эффект изученных соединений также связан с уменьшением реабсорбции ионов натрия в канальцах нефронов и увеличением их экскреции, а также улучшением фильтрационной функции почек.

ВЫВОДЫ

1. Среди изученных натриевых солей 5-N,N-диэтилсульфамоил-N-фенилантрапириловой кислоты наиболее активным оказалось соединение № 2 – 4-хлор-5-N,N-диэтилсульфамоил-N-(4'-метил) фенилантрапириловой кислоты, которое увеличивает диурез на 121,7 % и по действию превышает эффект гипотиазида на 45,6 %.

2. Механизм диуретической активности соединения № 2 является следствием повышения фильтрационной функции почек, уменьшения реабсорбции ионов натрия в канальцах нефрона и увеличением их экскреции с мочой.

СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННЫХ ИСТОЧНИКОВ ИНФОРМАЦИИ

1. Берхин Е. Б. Методы изучения действия новых химических соединений на функцию почек / Е.Б. Берхин // Хим. фарм. журн. – 1977. – Т. 11, № 5. – С. 3-11.
2. Визир В. А. Кардиоренальный синдром / В. А. Визир, А.Е. Березин // Артериальная гипертензия. – 2011. – № 2 (16). – С. 100-109.
3. Глезер Г. А. Диуретики. Руководство для врачей / Г. А. Глезер. – М.: Интербук-бизнес, 1993. – 352 с.
4. Джеймс А. Шейман. Патофизиология почки. Пер. с англ.-2-е изд., испр. – М. – СПб.: «Издательство БИНОМ» – «Невский Диалект», 1999. – 206 с.
5. Доклінічні дослідження лікарських засобів. / за ред. О. В. Стефанова. – К. : Видавничий дім «Авіцена», 2001. – 528 с.
6. 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.
7. Кардиоренальные взаимодействия: клиническое значение и роль в патогенезе заболеваний сердечно-сосудистой системы и почек / Н. А. Мухин, В. С. Моисеев, Ж. Д. Кобалава и др. // Терапевтический архив. – 2004. – № 6. – С. 39-46.
8. Кобылева Ж. Д. Кардиоренальные синдромы / Ж. Д. Кобылева, М. А. Ефремовцева, С. В. Вилевальде // Клиническая нефрология. – 2011. – № 6. – С. 9-15.
9. Лебедев А.А. Новые представления о функции нефрона и о механизмах действия диуретиков / Лебедев А.А. // Фармакол. и токсикол. – 1990. – № 2. – С. 8-13.
10. Машковский М. Д. Лекарственные средства / М. Д. Машковский. – [15-е изд., перераб., испр. и доп.]. – М.: РИА «Новая Волна», 2008. – 1206 с.

11. Наточин Ю.В. Уровни и механизмы интеграции деятельности почки / Ю. В. Наточин // Успехи физиол. наук. – 1988. – Т. 19, № 1. – С. 3-23.
12. Сернов Л. Н. Элементы экспериментальной фармакологии / Л. Н. Сернов, В. В. Гацура. – М. : Медицина, 2000. – 351 с.
13. Decreased cardiac output, venous congestion and the association with renal impairment in patients with cardiac dysfunction / K. Damman, G. Navis, N.D. J. Smilde [et al.] // Eur.J.Heart Failure. – 2007. – № 9. – P. 872-878.
14. 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 [et al.] // J. Hum. Hypertens. – 1996. – № 7. – P. 443-448.
15. Muniz P. Effects of loop diuretics on angiotensin II-stimulated vascular smooth muscle cell growth / P. Muniz // Nephrol. Dial. Transplant. – 2001. – № 16. – № 1. – P. 14-17.
16. Leier C.V. Renal roadblock in managing low output heart failure / Leier C. V. // Critical Care Medicint. – 2004. –32(5). – P. 1228-1229.
17. The effects of KW-3902, an adenosine A₁-receptor antagonist, on diuresis and renal function in patients with acute decompensated heart failure and renal impairment or diuretic resistance / M. M. Givertz, B. M. Massie, N. K. Fields [et al.] // J. Am. Coll. Cardiol. – 2007. – Vol. 50, № 16. – P. 1551-1560.

УДК 615.011:547.857.4

Л. В. Григор'єва

ВПЛИВ ПОХІДНИХ ФЕНІЛАНТРАНІЛОВОЇ КИСЛОТИ НА СПОНТАННИЙ ДІУРЕЗ І ВОДНО-ЕЛЕКТРОЛІТНИЙ БАЛАНС

Проведено експериментальне дослідження впливу 8 вперше синтезованих з'єднань у ряді похідних фенілантранілової кислоти на спонтанний діурез і водно-електролітний баланс. Серед вивчених натрієвих солей 5-N,N-діетілсуль'фамойл-N-фенілантранілової кислоти найбільш активним виявилось з'єднання № 2 – 4-хлор-5-N,N-діетілсуль'фамойл-N-(4'-метил) фенілантранілової кислоти, яке збільшує діурез на 121,7 % і по дії перевищує ефект гіпотіазіда на 45,6 %.

Ключові слова: похідні фенілантранілової кислоти, гіпотіазід, спонтанний діурез, водно-електролітний баланс.

UDC 615.011:547.857.4

L. V. Grigor'eva

INFLUENCE OF DERIVATES OF FENILANTRANILOVOY ACID ON A SPONTANEOUS DIURESIS AND WATER-ELECTROLYTE BALANCE

Experimental research of influence is conducted 8 the first synthesized connections among derivates of fenilantranilovoy acid on a spontaneous diuresis and water-electrolyte balance. Among the studied sodium salts of 5-N,N-dietilsul'famoil-n-fenilantranilovoy acid connection appeared most active № 2 are 4-khlor-5-N,N-dietilsul'famoil-n-(4'-метил) fenilantranilovoy acids, which increased a diuresis on 121,7 % and on an action exceeds the effect of gipotiazida on 45,6 %.

Key words: derivates of fenilantranilovoy acid, gipotiazid, spontaneous diuresis, water-electrolyte balance.

Адреса для листування:
61168 м. Харків, вул. Героев Труда,
буд 4-Г, кв. 205
Тел. (093) 9000598

Надійшла до редакції:
22.03.2013