УДК 615.275.4.015:547.595.6

С. І. Крижна

Національний фармацевтичний університет

ДІУРЕТИЧНА АКТИВНІСТЬ ТІАЗОЛІЛАМІДЕТАНУ

Наведені результати дослідження діуретичної активності похідного дикарбонових кислот з доведеною антигіпоксичною активністю під умовною назвою тіазоліламідетан. Встановлено, що досліджувана речовина має виражений супутній діуретичний ефект, подібний до дії фуросеміду як при одноразовому, так і при багаторазовому введенні. Проведені дослідження підтвердили наявність діуретичного і салуретичного ефектів у досліджуваної речовини, а також показали, що перевагою тіазоліламідетану перед еталонними препаратами є слабіше виведення іонів калію із сечею. Наявність натрійуретичної активності на фоні калійзбереженого водно-сольового стану щурів дозволяє рекомендувати досліджувану речовину для подальшого доклінічного дослідження в якості перспективного засобу, що може бути застосований при судинних катастрофах.

Ключові слова: тіазоліламідетан; діурез; натрійурез; калійурез; толерантність нирок

ВСТУП

Використання нових речовин та створення на їх основі препаратів, які відрізняються більш складним та багатокомпонентним механізмом дії відповідає сучасним вимогам до будь-яких лікарських засобів. Великим перспективним класом для створення саме таких препаратів можуть виступати похідні дикарбонових кислот, які мають широкий спектр фармакологічної активності, обумовлений тим, що вони є природними метаболітами організму, синтезуються в циклі Кребса та фокусують у собі практично всі метаболічні шляхи [7]. Використання ряду інтермедіатів циклу трикарбонових кислот в експериментальній фармакотерапії та лікувальній практиці пов'язано з їх важливою роллю в обміні, так як вони можуть бути джерелами енергії, субстратами для синтезу, змінювати напрямок метаболічних процесів не тільки в клітині, а й на рівні організму [2]. Раніше нами було виділено найбільш перспективну сполуку серед таких похідних з умовною назвою тіазоліламідетан [1]. За даними літератури дикарбонові кислоти (бурштинова, фумаролова, щавлева, малеїнова, оксанілова та ін.) та їх похідні впливають на видільну функцію нирок. Однак ці відомості незначні і суперечливі. Наявність діуретичної дії у відомих антигіпоксичних засобів і нових досліджуваних речовин може бути доволі корисним лікувальним ефектом при різних важких станах організму, що послужило метою дослідження та обґрунтуванням для вивчення впливу тіазоліламідетану на видільну функцію нирок.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Діуретичну активність визначали за методом Берхіна Є. Б. (1977), удосконаленого авторами (інформаційний лист № 131-2002), згідно з яким проводять формування груп тварин рівних за масою, віком і статтю із приблизно однаковими показниками діурезу, які визначаються попередньо за одну-дві доби. Дослідження проводили на 40 білих нелінійних щурах-самцях масою 190 ± 30 г у порівнянні з фуросемідом [6, 8]. Тіазоліламідетан в ефективній дозі 18,6 мг/кг і препарат порівняння в $ЕД_{50}$ = 40 мг/кг вводили одноразово внутрішньошлунково у вигляді водного розчину на фоні водного навантаження (25 мл/кг). Для експерименту використовувалися 3 групи щурів: 1 група – тварини, яким вводили тіазоліламідетан; 2 група – тварини, яким вводили фуросемід, 3 група – тварини, які отримували ізотонічний розчин натрію хлориду у тому ж обсязі (контроль). Дію кожної дослідної речовини вивчали на 6 щурах [5]. Показником інтенсивності сечовиділення була кількість сечі, виділена тваринами за 2 і 4 години. Кількість сечі, виділену контрольною групою тварин, приймали за 100 %.

Вплив тіазоліламідетану на екскрецію води і електролітів вивчали після водного і сольового навантажень. Як препарати порівняння використовували гідрохлоротіазид (гіпотіазид) і фуросемід. Для експерименту використовували 8 груп тварин (4 групи при водному, 4 при сольовому навантаженні): 1 група – тварини, яким вводили тіазоліламідетан; 2 група – тварини, яким вводили фуросемід, 3 група – тварини, які отримували гідрохлоротіазид, 4 група – контроль. Тіазоліламідетан, фуросемід і гіпотіазид уводили підшкірно в $ЕД_{50}$ (18,6 мг/кг, 40 мг/кг і 10,0 мг/кг маси відповідно). Водне і сольове навантаження щури одержували за методом Є. Б. Берхіна [8]. Концентрацію іонів натрію і калію в сечі і плазмі крові визначали методом полуменевої фотометрії на полуменевому аналізаторі рідин ПАР-2 [3].

Статистичну обробку даних проводили з використанням параметричних методів статистики за t-кри-

© Крижна С. І., 2014

Таблиця 1

ДІУРЕТИЧНА АКТИВНІСТЬ ТІАЗОЛІЛАМІДЕТАНУ

Досліджувана речовина	ED_{50}, мг/кг	Діурез			
		через 2 год		через 4 год	
		мл (M ± m)	% до контролю	мл (M ± m)	% до контролю
Тіазоліламідетан	18,6	6,9 ± 0,3*	359,4	12,7 ± 0,2*	386
Фуросемід	40	7,0 ± 0,2*	364,6	12,8 ± 0,4*	389
Контроль	–	1,92 ± 0,2	100	3,29 ± 0,1	100

Примітка: * – $p < 0,05$ по відношенню до контролю.

терієм Стьюдента [4]. Тварин утримували в умовах віварію при постійній температурі і вологості повітря. Тварин виводили з дослідів під гексеналовим наркозом (60 мг/кг підшкірно), згідно з Міжнародними принципами Європейської конвенції про захист хребетних тварин, яких використовують для експериментів та інших наукових цілей (Страсбург, 18.03.1986) [5] і ухвалено I Національним конгресом з біоетики (Київ, 2001).

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Аналіз представлених у табл. 1 даних свідчить про те, що тіазоліламідетан при попередньому одноразовому внутрішньошлунковому введенні в дозі 18,6 мг/кг вірогідно підвищував діурез стосовно контролю в 3,6 рази через 2 год і в 3,8 рази через 4 год ($p < 0,05$). За силою діуретичного ефекту речовина є аналогічною препарату порівняння ($p > 0,05$).

Оскільки тіазоліламідетан проявив високу діуретичну активність порівняну з ефектом фуросеміду, ми вирішили перевірити вплив цієї речовини на екскрецію води та електролітів після водного і сольового навантажень (табл. 1).

Різні види навантажень щури отримували за методом Є. Б. Берхіна у порівнянні з гіпотіазидом і фуросемідом. Результати проведених досліджень подані в табл. 2.

Аналіз отриманих даних свідчить про те, що досліджувані препарати і тіазоліламідетан збільшують виділення тваринами кількості сечі та електролітів після обох видів навантаження ($p < 0,05$).

Так, тіазоліламідетан збільшує діурез на 124 % після водного і на 126 % після сольового навантаження. Гіпотіазид підвищує діурез на 55 % і 63 % відповідно, а фуросемід – на 169 % після водного навантаження і на 159 % після сольового.

Екскреція іонів натрію при введенні досліджуваної речовини підвищується в середньому на 13 %, гіпотіазиду і фуросеміду – в середньому на 20 % і 73 % відповідно ($p < 0,05$).

Збільшення екскреції іонів калію під впливом тіазоліламідетану є невірогідним стосовно контролю і складає 1,6 %. У той же час показники виведення калію класичними діуретиками перевершують показники контролю на 6 % у гіпотіазиду і на 8,2 % у фуросеміду ($p < 0,05$).

Таким чином, перевагою тіазоліламідетану перед еталонними препаратами є менше виведення іонів калію із сечею.

З огляду на отримані дані і для вирішення питання про можливість рекомендації тіазоліламідетану в якості потенційного діуретика ми продовжили його вивчення та визначили розвиток толерантної дії у щурів до цієї речовини. Дослідження проводи-

Таблиця 2

ВПЛИВ ТІАЗОЛІЛАМІДЕТАНУ НА ВИДІЛЕННЯ ВОДИ ТА ЕЛЕКТРОЛІТІВ У ЩУРІВ ПІСЛЯ ВОДНОГО І СОЛЬОВОГО НАВАНТАЖЕНЬ, M±m

Умови досліду	Діурез, мл за 4 год	Екскреція Na^+, в мкмоль	Екскреція K^+, мкмоль
Водне навантаження			
Тіазоліламідетан	6,5 ± 0,14*/**/***	3,4 ± 0,11*/**	560,7 ± 9,8**/***
Фуросемід	7,8 ± 0,3*1	4,2 ± 0,14*	598,9 ± 11,2*
Гіпотіазид	4,5 ± 0,17*	3,2 ± 0,12*	589,7 ± 10,7*
Контроль	2,9 ± 0,16	2,8 ± 0,13	554,8 ± 10,7
Сольове навантаження			
Тіазоліламідетан	6,1 ± 0,13*/**/***	4,0 ± 0,19*/**/***	568,6 ± 8,4**/***
Фуросемід	7,0 ± 0,24*	8,4 ± 0,24*	605,4 ± 9,7*
Гіпотіазид	4,4 ± 0,12*	4,8 ± 0,18*	591,8 ± 8,4*
Контроль	2,7 ± 0,14	3,8 ± 0,21	559,7 ± 9,8

Примітки: * – $p < 0,05$ по відношенню до контролю; ** – $p < 0,05$ по відношенню до фуросеміду; *** – $p < 0,05$ по відношенню до гіпотіазиду.

Таблиця 3

ВИЗНАЧЕННЯ РОЗВИТКУ ТОЛЕРАНТНОСТІ У ЩУРІВ ДО ТІАЗОЛІЛАМІДЕТАНУ ПРИ ДОВГОТРИВАЛОМУ ВВЕДЕННІ (M±m, n=6)

Умови досліду	Діурез, мл за 4 год (M±m)						
	№ доби досліду						
	1	2	3	4	5	6	7
Тіазоліламідетан	8,1 ± 0,32*	8,0 ± 0,36*	7,2 ± 0,56*/**	4,7 ± 0,35*/**	2,9 ± 0,25**	3,1 ± 0,21**	2,8 ± 0,23**
Фуросемід	8,3 ± 0,98*	8,1 ± 0,32*	8,5 ± 0,48*	8,4 ± 0,56*	8,3 ± 0,58*	8,2 ± 0,56*	8,1 ± 0,24*
Контроль	2,8 ± 0,56	2,9 ± 0,5	2,7 ± 0,36	2,5 ± 0,46	2,8 ± 0,58	2,7 ± 0,54	2,6 ± 0,52

Примітки: * – $p < 0,05$ по відношенню до контролю; ** – $p < 0,05$ по відношенню до фуросеміду.

ли шляхом введення в ефективних дозах тіазоліламідетану і фуросеміду кожен день протягом 7 діб. Результати проведених досліджень наведені в табл. 3.

Аналіз отриманих даних свідчить про те, що тіазоліламідетан і фуросемід збільшують кількість виділеної сечі на 179,3-214,8 % в порівнянні з контролем у перші 3 доби. Далі спостерігалося зменшення діуретичної активності тіазоліламідетану на 4 добу, і на 5-7 добу кількість виділеної сечі була на рівні контрольної групи досліду ($p < 0,05$). У той же час ефективність фуросеміду залишалася в межах 296,4-336 % протягом усього дослідного періоду ($p < 0,05$). Такі результати дозволяють зробити висновок про розвиток толерантності нирок щурів до введення досліджуваної речовини та відсутність її у фуросеміду.

Таким чином, виходячи з наведених даних, тіазоліламідетан є перспективним для подальшого доклінічного дослідження як діуретичного засобу. Його діуретичний ефект у поєднанні з антигіпоксичною активністю в гострому періоді серцево-судинної недостатності, гострому набряку мозку та інших тяжких станах може бути корисним і необхідним лікувальним ефектом.

ВИСНОВКИ

1. Тіазоліламідетан при попередньому одноразовому (18,6 мг/кг внутрішньошлунково) введенні вірогідно підвищував діурез стосовно контролю в 3,6 рази через 2 год і в 3,8 рази через 4 год ($p < 0,05$). За силою діуретичного ефекту нова речовина аналогічна дії фуросеміду (40 мг/кг внутрішньошлунково).
2. Тіазоліламідетан при попередньому одноразовому (18,6 мг/кг, внутрішньошлунково) введенні вірогідно підвищував діурез на 124 % після водного і на 126 % після сольового навантаження стосовно контролю. За силою діуретичного ефекту нова речовина перевершувала дію гіпотіазиду (10 мг/кг внутрішньошлунково) і поступалася фуросеміду (40 мг/кг внутрішньошлунково). Тіазоліламідетан вірогідно збільшував виведення натрію з сечею на 13 % та поступався гіпотіазиду на 7 % і фуросеміду на 60 %; досліджувана речовина не підвищує екскрецію іонів калію.
3. Тіазоліламідетан при багаторазовому введенні (щодня 18,6 мг/кг внутрішньошлунково) сприяв підвищенню діурезу на 179,3-214,8 % стосовно контролю в перші 3 доби ($p < 0,05$) та не впливав на показники діурезу на 5-7 добу ($p < 0,05$), що свідчить про розвиток толерантності нирок щурів до введення досліджуваної речовини.

ПЕРЕЛІК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ ІНФОРМАЦІЇ

1. Березнякова М. Е. Влияние тиазолиламидэтана дикарбоновой кислоты на содержание макроэргических фосфатов при острой региональной ишемии миокарда // Медицина сьогодні і завтра. – 2001. – № 4 – С. 32-33.
2. Бєленічев І. Ф. Антиоксиданти: сучасні уявлення, перспективи створення / І. Ф. Бєленічев, С. І. Коваленко, В. В. Дунаєв // Ліки. – 2002. – № 1. – С. 25-29.
3. Гжегоцький М. Р., Заячківська О. С. Система крові. Фізіологічні та клінічні основи. – Львів: Світ, 2001. – 173 с.
4. Зайцев В. М., Лифляндский В. Г., Маринкин В. И. Прикладная медицинская статистика. – С.Пб.: ФОЛИАНТ, 2003. – 429 с.
5. Науково-практичні рекомендації з утримання лабораторних тварин та роботи з ними / Ю. М. Кожемякін, О. С. Хромов, М. А. Філоненко, Г. А. Сайфетдінова. – К.: Авіценна, 2002. – 156 с.
6. Оптимізація методу визначення діуретичної активності в експериментальних тварин / Уклад. М. Є. Березнякова, С. І. Крижна, Н. М. Кононенко, К. П. Бездітко. – К., 2002. – № 131, вип. 6.
7. Сыркин А. Л., Добровольский А. В. Антиишемические препараты метаболического действия // Consilium Medicum. – 2002. – Т. 4, № 11. – С. 572-575.
8. Украинец И. В. Синтез и диуретическая активность анилидов 9-бром-7-гидрокси-5-оксо-2,3-дигидро-1H,5H-пиридо[3,2,1]хинолин 6-карбоновой кислоты / И. В. Украинец, Н. Ю. Голик, И. Н. Черненок // Химия гетероцикл. соед. – 2013. – № 9 (555). – С. 1420-1427.

УДК 615.275.4.015:547.595.6

С. И. Крыжная

ДИУРЕТИЧЕСКАЯ АКТИВНОСТЬ ТИАЗОЛИЛАМИДЭТАНА

Приведены результаты исследования диуретической активности производного дикарбоновых кислот с доказанной антигипоксической активностью с условным названием тиазолиламидэтан. Установлено, что исследуемое вещество обладает выраженным сопутствующим диуретическим эффектом, который подобен действию фуросемида как при однократном, так и при многократном введении. Проведенные исследовании подтвердили наличие диуретического и салуретического эффектов у исследуемого вещества, а также показали, что преимуществом тиазолиламидетана перед эталонными препаратами является меньшее выведение ионов калия с мочой. Наличие натрийуретической активности на фоне калийсохраненного водно-солевого гомеостаза крыс позволяет рекомендовать исследуемое вещество для дальнейшего доклинического исследования в качестве перспективного средства, которое может быть применено при сосудистых катастрофах.

Ключевые слова: тиазолиламидэтан; диурез; натрийурез; калийурез; толерантность почек

UDC 615.275.4.015:547.595.6

S. I. Kryzhna

DIURETIC ACTIVITY OF TIAZOLILAMIDETAN

The results of the study showed diuretic activity of the dicarboxylic acid derivative with the proven antyhypoxic activity code-named tiazolilamidetan. It is proved that the tested substance has a strong concomitant diuretic effect which is similar to the action of furosemide at both single and repeated administration. The investigations have confirmed the presence of a diuretic and saluretic effects of the tested substance, and also showed that the advantage before tiazolilamidetanu reference preparations are lesser excretion of potassium in the urine. Availability of natriuretic activity against the background of maintained potassium water and salt homeostasis in rats allows us to recommend the tested substance for further preclinical studies as a promising agent that can be used in vascular accidents.

Key words: tiazolilamidetan; diuresis; natriuresis; kaliuresis; renal tolerance

Адреса для листування:
61002, м. Харків, вул. Мельникова, 12.
E-mail: kryghna@gmail.com.
Національний фармацевтичний університет

Надійшла до редакції 10.06.2014 р.