

© И.В.Смирнов, В.М.Брюханов, А.А.Бондарев, Я.Ф.Зверев, П.С.Постников, В.Д.Филимонов, 2010
УДК 615.254+615.777.12]-092

*И.В. Смирнов¹, В.М. Брюханов¹, А.А. Бондарев¹, Я.Ф. Зверев¹,
П.С. Постников², В.Д. Филимонов²*

СРАВНИТЕЛЬНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ ДИУРЕТИЧЕСКОЙ И САЛУРЕТИЧЕСКОЙ АКТИВНОСТИ ФУРОСЕМИДА И ЙОД-ФУРОСЕМИДА В ЭКСПЕРИМЕНТЕ НА КРЫСАХ

*I.V. Smirnov, V.M. Brukhanov, A.A. Bondarev, Ya.F. Zverev, P.S. Postnikov,
V.D. Filimonov*

COMPARATIVE STUDY OF DIURETIC AND SALURETIC ACTIVITY OF FUROSEMIDE AND IODINE-FUROSEMIDE IN EXPERIMENTS ON RATS

¹ Кафедра фармакологии Алтайского государственного медицинского университета, г. Барнаул, Россия; ² кафедра органической химии и технологии органического синтеза Томского политехнического университета, г. Томск, Россия

РЕФЕРАТ

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ. Сравнение диуретической и салуретической активности фуросемида и впервые полученного иодпроизводного фуросемида у крыс. **МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ.** В экспериментах на крысах сравнивали эффективность однократного подкожного введения фуросемида и йод-фуросемида в эквимольных дозах 15 мкмоль/кг. Мочу собирали за сутки, определяя величину диуреза, экскрецию натрия, калия и хлора. **РЕЗУЛЬТАТЫ.** Введение фуросемида увеличивало суточный диурез в 3,2 раза, введение йод-фуросемида – в 5,7 раза по сравнению с контролем. Экскреция натрия повысилась в 6,1 и в 11,7 раза, калия – в 1,9 и в 3,3 раза соответственно. При этом соотношение экскретируемых ионов при действии сравниваемых соединений было сопоставимым. **ЗАКЛЮЧЕНИЕ.** Созданное на основе широко известного диуретического препарата фуросемида новое вещество 4-хлоро-2-((5-иодофуран)метиламино)-5-сульфамилбензойная кислота (йод-фуросемид) в экспериментах на крысах проявило более высокую диуретическую и салуретическую активность на фоне сопоставимого соотношения экскретируемых ионов. Это позволяет предположить, что оба соединения взаимодействуют с одним и тем же типом белков-мишеней в почечных канальцах, проявляя идентичный механизм диуретического действия, который отличается лишь количественно.

Ключевые слова: фуросемид, йод-фуросемид, сравнительная активность.

ABSTRACT

THE AIM. Comparison of diuretic and saluretic activity furosemide and first received iododerivate furosemide in rats. **MATERIAL AND METHODS.** In experiments on rats comparing the effectiveness of one time subcutaneous injection of furosemide and iodine- furosemide in equimolar doses of 15 micromol / kg. Urine was collected during the day, determining the amount of urine output, excretion of sodium, potassium and chloride. **RESULTS.** Introduction of furosemide increased the daily output of 3.2 times, introduction of iodine-furosemide in 5.7 times in comparison with control. Excretion of sodium increase in 6.1 and 11.7 times, potassium - in 1.9 and 3.3 times respectively. With that the ratio of ions excreted by the action of the compared groups was comparable. **CONCLUSION.** Founded on the basis of well-known diuretic drug furosemide new substance, 4-chloro-2-((5-iodofuran) methylamino)-5-sulfamilbenzoynaya acid (iodine-furosemide) in experiments on rats showed higher diuretic and saluretic activity against comparable rations excreted ions. This suggests that both compounds interact with the same type of target proteins in the renal tubules, revealing an identical mechanism of diuretic action, which differs only quantitatively.

Key words: furosemide, iodine-furosemide, the relative activity.

ВВЕДЕНИЕ

Широкое клиническое применение мочегонных средств обуславливает необходимость постоянного поиска новых диуретиков, обладающих большей активностью, селективностью, а также меньшим

количеством побочных эффектов. В нашей лаборатории совместно со специалистами кафедры органической химии и технологии органического синтеза Томского политехнического университета на базе широко известного мощного диуретика фуросемида создан новый препарат йод-фуросемид. Йод-фуросемид представляет собой 4-хлоро-2-((5-иодофуран)метиламино)-5-сульфамилбен-

Смирнов И.В. Алтайский государственный медицинский университет, кафедра фармакологии. 656038, г. Барнаул, пр. Ленина, д. 40. Тел. (3852) 260829, E-mail: ivan.vl.smirnov@gmail.com

Таблица 1

Сравнительная характеристика диуретической активности фуросемида и йод-фуросемида

Исследуемые вещества	Показатели функции почек					
	Диурез, мл/сут		Экскреция натрия мкмоль/сут		Экскреция калия, мкмоль/сут	
	Контрольное введение изотонического раствора хлорида натрия	Введение вещества	Контрольное введение изотонического раствора хлорида натрия	Введение вещества	Контрольное введение 1 мл физиол. раствора	Введение вещества
Фуросемид	6,3±1,0	20,2±1,5	166±23,1	1015±60,2	449±83,1	848,74±34,0
Йод-фуросемид	4,4±0,6	24,7±1,7	109±27,5	1271±71,4	328±26,4	1081,0±54,2

Примечание. Здесь и в табл. 2 все приведенные показатели достоверно отличаются от контрольных значений.

Таблица 2

Соотношение салуретической и диуретической активности у сравниваемых препаратов

Исследуемые вещества	Экскреция натрия		Экскреция калия	
	Диурез		Диурез	
	Контрольное введение изотонического раствора хлорида натрия	Введение вещества	Контрольное введение изотонического раствора хлорида натрия	Введение вещества
Фуросемид	33,9±7,7	52,1±3,6	82,8±16,1	43,6±2,2
Йод-фуросемид	26,3±6,1	55,0±5,3	91,7±13,0	45,9±3,2

ными после подкожного введения 1 мл физиологического раствора. Ионы натрия и калия определяли методом пламенной фотометрии на фотометре ПАЖ-3. Исследования на животных проводили в соответствии с Правилами проведения работ с использованием экспериментальных

животных (приказ МЗ СССР №75 от 12.08.1987 г.) и Федеральным законом РФ «О защите животных от жестокого обращения» от 01.01.1997 г. Статистическую обработку производили методом вариационных рядов с использованием критериев Стьюдента. Анализ данных выполнен с использованием программы Biostat для Windows.

зойную кислоту, в молекуле которой произведено замещение атома водорода во втором положении фуранового цикла йодом. Атом йода имеет больший размер, способный увеличить площадь гидрофобного сегмента фуранового цикла, что может увеличить прочность комплекса и повысить активность нового соединения.

По нашим предположениям, вновь созданное диуретическое средство должно иметь более широкое поле применения без потери диуретического и натрийуретического действия.

Целью настоящего исследования явилось сравнение диуретической и салуретической активности фуросемида и его производного йод-фуросемида в экспериментах на крысах

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Исследование проведено в осенний период на крысах-самцах Wistar массой 220–250 г, которых содержали на стандартной диете при свободном доступе к воде в естественном световом режиме. Животные находились в индивидуальных клетках, приспособленных для сбора мочи. Подопытные крысы были разделены на две группы. После определения контрольных показателей функции почек всем животным I группы (n=12) однократно было введено подкожно 15 мкмоль/кг фуросемида в 1 мл 0,9% раствора хлорида натрия. Крысам II группы (n=12) – эквивалентная доза 15 мкмоль/кг йод-фуросемида. Собирали мочу за сутки, определяя величину диуреза, экскрецию с мочой ионов натрия, калия и хлора. Сравнивали показатели у животных обеих групп, а также с цифрами, получен-

ными после подкожного введения 1 мл физиологического раствора. Ионы натрия и калия определяли методом пламенной фотометрии на фотометре ПАЖ-3. Исследования на животных проводили в соответствии с Правилами проведения работ с использованием экспериментальных

РЕЗУЛЬТАТЫ

Полученные результаты представлены в табл. 1 и 2.

Как видно из табл. 1, введение фуросемида увеличивало суточный диурез в 3,2 раза, введение йод-фуросемида – в 5,7 раза по сравнению с контролем. Экскреция ионов натрия под влиянием фуросемида повысилась в 6,1 раза, под влиянием йод-фуросемида – в 11,7 раза по сравнению с контролем. Экскреция ионов калия увеличилась в 1,9 раза по сравнению с контролем под влиянием фуросемида и в 3,3 раза под влиянием йод-фуросемида.

Таким образом, в экспериментах на крысах однократное подкожное применение эквивалентной дозы йод-фуросемида обусловило развитие более выраженного диуретического и салуретического эффекта.

Как видно из табл. 2, соотношение экскреции ионов и выделения воды из организма у сравниваемых веществ не имело существенных отличий при применении фуросемида и йод-фуросемида, что свидетельствует об однонаправленном влиянии веществ на транспорт ионов натрия, калия и хлоридов. Это позволяет предположить, что введение

атома йода в молекулу фуросемида не повлияло на селективность вновь полученного соединения.

ОБСУЖДЕНИЕ

Известно, что активность лекарственного вещества, действующего по принципу межмолекулярного взаимодействия с белком-мишенью, зависит от прочности образуемого им комплекса лекарственного вещества – биологическая мишень. Эту прочность в водной среде могут обеспечивать два основных механизма: 1) полярная функциональная группа, способная в водной среде к образованию водородной связи с полярными группами белка-мишени, замещая молекулы воды в сольватационной оболочке, что приводит к вытеснению молекул воды из взаимодействия с функциональной группой белка. Такое взаимодействие усиливает прочность комплекса только в том случае, если белковая функциональная группа образует более прочную водородную связь с молекулой лекарственного вещества, чем с молекулой воды; 2) гидрофобный эффект от взаимодействия гидрофобных фрагментов молекулы препарата и белка-мишени. Это взаимодействие подчиняется ряду известных закономерностей. Чем больше площадь взаимодействия гидрофобных сегментов препарата и белка, тем прочнее образующийся между ними комплекс. Чем выше константа прочности образовавшегося комплекса, тем прочнее связь и соответственно сильнее и длительнее эффект [4, 5]. Ранее проведенные нами исследования показали, что в молекуле фуросемида ключевую роль в обеспечении прочности комплекса играет карбоксильная группа. Сульфаниламидная группа и аминогруппа более прочные комплексы образуют с молекулой воды и, следовательно, не могут увеличивать активность молекулы. Очевидно, роль последних заключается в обеспечении относительно высокой растворимости вещества в воде [6].

Проведенное нами сравнительное исследование показало, что новое производное сульфанилбензойной кислоты йод-фуросемид обладает более выраженным диуретическим и салуретическим действием в сравнении с фуросемидом у крыс. Поскольку атом йода является гидрофобным и не может взаимодействовать с полярными функциональными группами катион-хлорных транспортеров в почечных канальцах, его роль в повышении активности препарата, вероятно, заключается в увеличении площади гидрофобного сегмента молекулы. Это, в свою очередь, позволяет молекулам образовывать более прочные комплексы и либо в меньшей концентрации блокировать то же число катион-хлорных транспортеров, либо в той

же эквимольной дозе блокировать большее число транспортеров, чем молекулы фуросемида. Наряду с этим, практически идентичные соотношения салуретического и диуретического эффектов исследуемых веществ позволяют с большой долей вероятности предположить, что оба диуретика взаимодействуют с одним и тем же типом белков-мишеней в почечных канальцах, проявляя идентичный механизм диуретического действия, который отличается лишь количественно. Этому не следует удивляться, имея в виду, что более активные петлевые диуретики буметанид и пиретанид, также блокирующие катион-хлорные транспортеры, имеют в своем электронном строении большую, чем у фуросемида, площадь гидрофобного сегмента при аналогичном наборе полярных функциональных групп и сходной пространственной геометрии молекулы [7].

Таким образом, более выраженное по сравнению с фуросемидом диуретическое и салуретическое действие йод-фуросемида указывает на то, что при поиске новых мочегонных средств с большей активностью, наряду с включением высокоактивных полярных групп для повышения прочности комплекса лекарство–мишень, целесообразно учитывать наличие гидрофобного эффекта. При этом не исключено, что введение в молекулу комплементарной полярной группы может увеличить активность модифицируемого соединения в десятки раз. А модификация гидрофобного сегмента за счет значительно более низкой энергетики взаимодействия позволяет более плавно повышать активность вещества, что может иметь практическое значение.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Созданное на основе широко известного диуретического препарата фуросемида новое вещество йод-фуросемид в экспериментах на крысах проявило более высокую диуретическую и салуретическую активность на фоне сопоставимого соотношения экскретируемых ионов. Это позволяет предположить, что оба соединения взаимодействуют с одним и тем же типом белков-мишеней в почечных канальцах, проявляя идентичный механизм диуретического действия, который отличается лишь количественно.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Брюханов ВМ, Зверев ЯФ. *Побочные эффекты современных диуретиков: Метаболические и токсико-аллергические аспекты*. ЦЭРИС, Новосибирск, 2003; 3–44
2. Глезер ГА. Побочные действия и осложнения при лечении мочегонными препаратами: Сообщение 1. *Тер арх* 1992; (10): 120–123

3. Зверев ЯФ, Брюханов ВМ. *Фармакология и клиническое использование экстраренального действия диуретиков*. Медицинская книга, М., 2000; 10–22

4. Бондарев АА, Смирнов ИВ. Оценка энергии взаимодействия некоторых функциональных групп лекарственных веществ с белковыми молекулами в водной среде. *Известия ТПУ* 2006; 309 (4): 101–104

5. Брюханов ВМ, Смирнов ИВ, Бондарев АА и др. Экспериментальное и теоретическое изучение механизма диуретической активности фуросемида. *Психофармакология и биологическая наркология* 2007; (7): 1876

6. Смирнов ИВ, Брюханов ВМ, Бондарев АА и др. О роли карбоксильной группы в молекуле фуросемида. *Психофармакология и биологическая наркология* 2007; (7): 1953

7. Бондарев АА, Смирнов ИВ. Спектры взаимодействия лекарственного вещества с белковым субстратом в водной среде. *Науки о человеке. VIII конгресс молодых ученых и специалистов*, Томск, 2007; 218

Поступила в редакцию 11.11.2009 г.

Принята в печать 02.03.2010 г.