

ИЗУЧЕНИЕ ДИУРЕТИЧЕСКИХ СВОЙСТВ НОВОГО СИНТЕТИЧЕСКОГО ВЕЩЕСТВА

И.В. Смирнов^{1,3}, Т.О. Мурашко^{1,3}, Н.Л. Волобой¹,
А.А. Иванов², А.О. Немцев^{1,3}, А.А. Бондарев^{1,3}, В.В. Удут⁴

¹Алтайский государственный медицинский университет; 656308 Барнаул, пр. Ленина, 40.

²Национальный исследовательский Томский политехнический университет;
634050 Томск, пр. Ленина, 30

³НИИ биологической медицины Алтайского государственного университета;
656049 Барнаул, пр. Ленина, 61а

⁴НИИ фармакологии им. Е.Д. Гольдберга СО РАН; 634028 Томск, пр. Ленина, 3

E-mail: tatjanamurashko@gmail.com

Представлены результаты изучения диуретических свойств нового синтетического средства фенолгликозидной структуры – натриевой соли 4-карбоксихенил-о-D-глюкопиранозида – в сравнении с известными диуретиками фуросемидом и арбутином. Вещества вводили крысам внутривенно в дозах 18 мкмоль/кг и 54 мкмоль/кг. Диуретическую активность оценивали по объему выделенной мочи, в которой определяли содержание ионов натрия и калия. Установлено, что натриевая соль 4-карбоксихенил-о-D-глюкопиранозида обладает мягким мочегонным эффектом, не связанным с выделением электролитов с мочой.

Ключевые слова: натриевая соль 4-карбоксихенил-о-D-глюкопиранозида, фуросемид, арбутин, диуретическое действие, объем мочи, ионы натрия и калия.

При лечении заболеваний почек и мочевыводящих путей, как правило, назначают комбинированную терапию, включающую в себя противомикробные, спазмолитические, противовоспалительные и мочегонные средства. Так, при лечении пиелонефритов, циститов и других заболеваний мочевыводящей системы рекомендуется назначать комбинацию: фурагин+диклофенак+лазикс [1]. Однако, лазикс (фуросемид) приводит к существенным побочным эффектам, связанным прежде всего с нарушениями водно-электролитного баланса, что ограничивает его применение при лечении хронических заболеваний почек и мочевыводящей системы. При длительном приеме таких петлевых диуретиков, как лазикс, могут наблюдаться гипонатриемия и гипокалиемия и развитие гипотонии, тромбоэмболии, гипергликемии [2]. Альтернативой синтетическим мочегонным средствам в лечении данной группы заболеваний являются растительные диуретики [3]. Преимущество растительных средств заключается в сочетании 4 необходимых для лечения этой группы заболеваний фармакологических эффектов:

мягкое мочегонное, противовоспалительное, антимикробное и антиоксидантное действия. Активность большинства высокоэффективных растительных диуретиков реализуется благодаря содержанию в них арбутина. Однако данная группа средств также имеет ряд побочных эффектов, поскольку при гидролизе арбутина в организме образуется гидрохинон, для которого характерны такие негативные эффекты, как цитотоксичность, мутагенность, гепатотоксичность, лейкопения и др. [4–6]. Это существенно ограничивает применение растительных диуретиков в клинической практике. К тому же растительные средства в большинстве случаев должны иметь экстенпоральную форму, что усложняет процесс лечения, поскольку пациент вынужден ежедневно заниматься изготовлением лекарственной формы (настоя или отвара), имеющих, к тому же, очень небольшой срок хранения. Если пациент проходит лечение амбулаторно, то процесс затрудняется неудобным режимом дозирования и приема. Поэтому весьма актуальна разработка безопасного синтетического мочегонного средства, которое сочетало бы в себе преимущества синтетических и растительных диуретиков.

Цель работы – сравнительное изучение влияния на функцию почек животных нового синтезированного соединения и известных диуретиков – фуросемида и арбутина.

Экспериментальная часть

Новое соединение для данного исследования – натриевая соль 4-карбоксихенил-о-D-глюкопиранозида – было получено путем органического синтеза по методике гликозилирования, катализируемого эфиром трифторида бора [7]. Структуру полученного гликозида идентифицировали методом ЯМР-спектроскопии.

Влияние исследуемых веществ на функцию почек изучали на крысах. Животные содержались в индивидуальных клетках, приспособленных для сбора суточного объема мочи. Подопытные крысы линии Wistar массой 200–250 г были разделены на 3 группы (n=12). Животным 1-й группы вводили внутрижелудочно натриевую соль 4-карбоксифенил-о-D-глюкопиранозида; 2-й группы – фуросемид, 3-й группы – гидрохинон-о-D-глюкопиранозид или арбутин. В начале эксперимента были определены исходные показатели диуреза, экскреции ионов натрия и калия в моче подопытных животных. Исследуемые вещества животные получали внутрижелудочно в течение 7 дней в дозе 18 мкмоль/кг, затем – в дозе 54 мкмоль/кг. Крысам контрольной группы внутрижелудочно вводили 2 мл питьевой воды. Ежедневно у экспериментальных животных измеряли объем выделенной мочи, а через сутки определяли содержание ионов натрия и калия в моче.

Полученные результаты экспериментальных исследований обрабатывали статистическим методом вариационных рядов с использованием непараметрического критерия Уилкоксона–Манна–Уитни. Разница сравниваемых средних считалась достоверной, если показатель достоверности (p) был меньше 0,05 [8].

При введении натриевой соли 4-карбоксифенил-о-D-глюкопиранозида и арбутина в дозе 18 мкмоль/кг наблюдалась тенденция к увеличению диуреза (рис. 1), что характерно для действия растительных диуретиков. Фуросемид значительного увеличения диуреза не показал (33%). При повышении дозы всех веществ в 3 раза натриевая соль 4-карбоксифенил-о-D-глюкопиранозида достоверно повышала диурез с 3-го по 7-й день введения в 1,5–2 раза по отношению к контрольному значению, тогда как при введении фуросемида и арбутина диурез статистически значимо увеличивался с 1-го дня введения и оставался высоким вплоть до окончания эксперимента (рис. 2). Все исследуемые вещества оказывали мочегонный эффект, однако у арбутина он был выше. Максимальное увеличение образования мочи при введении арбутина было выше контрольного в 5 раз.

В моче опытных животных через сутки определяли содержание ионов натрия и калия. Концентрацию ионов измеряли методом пламенной фотометрии при помощи аппарата ФПА-2-01. Введение натриевой соли 4-карбоксифенил-о-D-глюкопиранозида и арбутина в обеих дозах не вызывало натрийуретического эффекта, а в дозе 54 мкмоль/кг даже снижало экскрецию натрия. Однако при введении фуросемида в обеих дозах обнаруживалось статистически значимое увеличение секреции ионов натрия (табл. 1).

При оценке влияния на выведение калия были получены следующие результаты (табл. 2): экскреция ионов калия при введении натриевой соли 4-карбоксифенил-о-D-глюкопиранозида в дозе 18

мкмоль/кг достоверно увеличивалась на 3-й и 5-й дни введения, однако при увеличении дозы в 3 раза экскреция уменьшалась на 30% по отношению к контролю. В ходе эксперимента отметили, что повышенные диуреза не коррелировало с увеличением выделения ионов электролитов. Арбутин в обоих случаях достоверно увеличивал экскрецию калия с 1-го дня введения и до завершения эксперимента. Фуросемид также увеличивал экскрецию калия в течение всего исследования.

Таким образом, натриевую соль 4-карбоксифенил-о-D-глюкопиранозида, обладающую мягким мочегонным эффектом, не связанным с выделением электролитов с мочой, можно рассматривать как ле-

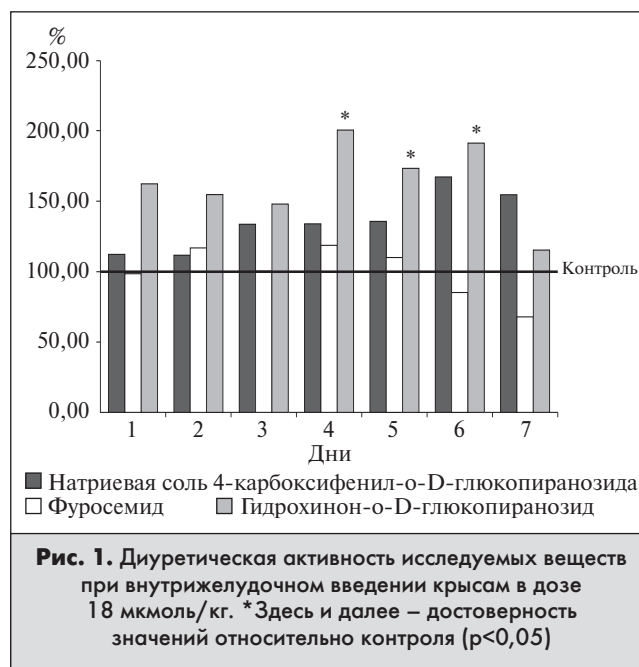


Таблица 1

**ИЗМЕНЕНИЕ ЭКСКРЕЦИИ НАТРИЯ С МОЧОЙ
У КРЫС ПРИ ВНУТРИЖЕЛУДОЧНОМ
ВВЕДЕНИИ ИССЛЕДУЕМЫХ ВЕЩЕСТВ
ПО СРАВНЕНИЮ С КОНТРОЛЕМ, %**

Дни введения	Натриевая соль 4-карбоксифенил-о-D-глюкопиранозид	Фуросемид	Арбутин
<i>Доза: 18 мкмоль/кг</i>			
1-й	-44	175	43
3-й	-41	93*	0
5-й	-24	415	24
7-й	-41	182	-35*
<i>Доза: 54 мкмоль/кг</i>			
1-й	-80*	750*	-37
3-й	-62*	370*	5
5-й	-81*	679*	-35
7-й	-52*	408	5

Таблица 2

**ИЗМЕНЕНИЕ ЭКСКРЕЦИИ КАЛИЯ С МОЧОЙ
У КРЫС ПРИ ВНУТРИЖЕЛУДОЧНОМ
ВВЕДЕНИИ ИССЛЕДУЕМЫХ ВЕЩЕСТВ
ПО СРАВНЕНИЮ С КОНТРОЛЕМ, %**

Дни введения	Натриевая соль 4-карбоксифенил-о-D-глюкопиранозид	Фуросемид	Арбутин
<i>Доза: 18 мкмоль/кг</i>			
1-й	-5	23	74*
3-й	80*	-2,3	62*
5-й	60*	26	75*
7-й	22	5,2	52*
<i>Доза: 54 мкмоль/кг</i>			
1-й	-18	197*	58*
3-й	-14	117*	138*
5-й	-51	54,6*	91*
7-й	-60	47,3*	164*

картвенную субстанцию для разработки твердой лекарственной формы инновационного мочегонного средства для лечения хронических воспалительных заболеваний почек и мочевыводящих путей.

Выводы

1. Проведено сравнительное изучение влияния на функцию почек животных нового синтезированного соединения натриевой соли 4-карбоксифенил-о-D-глюкопиранозид и известных диуретиков – фуросемида и арбутина.

2. Синтезированное вещество обладает мягким мочегонным эффектом, не связанным с выделением электролитов с мочой.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Тиктинский О.Л., Калинина С.Н. Пиелонефриты. СПб.: Медиалпресс, 1996: 141–166. (Tiktinsky O.L., Kalinina S.N. Pyelonephritis. St.Petersburg.: MediaPress, 1996: 141–166 (in Russian)).
2. Зверев Я.Ф., Брюханов В.М. Диабетогонное действие диуретиков. Нефрология, 2000; 4. (1): 17–27. (Zverev Ya.F., Bruchanov V.M.

Diabetogenicity effect of diuretics. Nephrology, 2000; 4. (1): 17–27 (in Russian)).

3. Маркарян А.А. Разработка методики УФ-спектрофотометрического определения суммы феногликозидов в фиточае «Байкальский-6». Вестник РУДН, 2004; 1 (25): 27. (Markarian AA Development of methodology for UV- spectrophotometric determination of the amount in fenoglikozidov fitochai «Baikal-6». Vestnik People's Friendship University, 2004; 1 (25): 27 (in Russian)).

4. Prasad K., Nguyen T.D., Gorman M.J. et.al. Redox potentials, lac-case oxidation, and antilarval activities of substituted phenols. Bioorg. Med. Chem., 2012 Mar 1;20(5): 1679–1689.

5. Li M., Shandilya S.M., Carpenter M.A. et.al. First-In-Class Small Molecule Inhibitors of the Single-Strand DNA Cytosine Deaminase APOBEC3G. ACS Chem. Biol., 2012 Mar 16;7(3): 506–517.

6. Galvan N., Lim S., Zmugg S. et al. Depletion of WRN enhances DNA damage in HeLa cells exposed to the benzene metabolite, hydroquinone. Mutat. Res., 2008, Jan 8; 649(1-2): 54–61.

7. Yeon Soo Lee, Eun Suk Rho, Yong Ki Min, Bum Tae Kim & Ki Ho Kim. Practical β -stereoselective o-glycosylation of phenols with penta-o-acetyl- β -d-glucopyranose. Journal of Carbohydrate Chemistry, 2001; 20. 6: 503–506.

8. Гланц С. Медико-биологическая статистика. Пер. с англ. М.: Практика, 1998: 459. (Glantz S. Biomedical Statistics. (trans. from English). Moscow: Practice, 1998: 459 (in Russian)).

Поступила 13 мая 2014 г.

INVESTIGATION OF THE DIURETIC PROPERTIES OF A NEW SYNTHETIC SUBSTANCE

I.V. Smirnov^{1,3}, T.O. Murashko^{1,3}, N.L. Voloboi¹, A.A. Ivanov², A.O. Nemtsev^{1,3}, A.A. Bondarev^{1,3}, V.V. Udu⁴

¹Altai State Medical University; 40, Lenin St., Barnaul 656308

²Tomsk National Research Polytechnic University; 30, Lenin St., Tomsk 634050

³Research Institute of Biological Medicine, Altai State Medical University; 61a, Lenin St., Barnaul 656049

⁴E.D. Goldberg Research Institute of Pharmacology, Siberian Branch, Russian Academy of Sciences; 3, Lenin St., Tomsk 634028

SUMMARY

The paper gives the results of designing a safe synthetic diuretic agent whose advantages are a combination of synthetic and herbal diuretics. The new phenolglycoside compound 4-carboxyphenyl-o-D-glucopyranoside sodium salt was produced by organic synthesis via glycosylation catalyzed by boron trifluoride etherate. The structure of the resultant glycoside was identified by NMR spectroscopy.

The animal experiments were carried out to investigate the diuretic properties of the new compound versus the known diuretics furosemide and arbutin. Its diuretic activity was assessed from the volume of excreted urine where the levels of sodium and potassium ions were measured. 4-carboxyphenyl-o-D-glucopyranoside sodium salt was found to have a mild diuretic effect unassociated with the urinary excretion of electrolytes.

Key words: 4-carboxyphenyl-o-D-glucopyranoside sodium salt, furosemide, arbutin, diuretic effect, urine volume, sodium and potassium ions.