

УДК 547.398; 547.583

АНТИАРИТМИЧЕСКАЯ АКТИВНОСТЬ МОНОЗАМЕЩЕННЫХ АМИДОВ И ГИДРАЗИДОВ 1,4-ДИКАРБОНОВЫХ КИСЛОТ

Н.В. Колотова^{1*}, И.П.Рудакова¹

Резюме. Исследована антиаритмическая активность 19 производных 1,4-дикарбоновых кислот в опытах на белых мышах на модели хлоркальциевой аритмии и острая токсичность 6 соединений. В качестве эталона использовали препарат «Лидокаин». Два соединения проявили антиаритмическое действие, превышающее действие эталона в 6 раз [$ED_{50}=7,3$ мг/кг ($5,3 \div 10,0$)] и в 3 раза [$ED_{50}=6,9$ мг/кг ($5,0 \div 9,5$)] соответственно. 4-аминобензоилгидразид итаконовой кислоты обладает антиаритмической активностью, такие же производные янтарной, малеиновой, цитраконовой и диметилмалеиновой кислот не активны. Активность изоникотиноилгидразида фталевой кислоты превышает антиаритмическую активность эталона, такие же гидразиды малеиновой, диметилмалеиновой и тетрахлорфталевой кислот антиаритмическим действием не обладают. Проведен анализ зависимости антиаритмической активности от структуры соединений.

Ключевые слова: монозамещенные амиды и гидразиды, 1,4-дикарбоновые кислоты, антиаритмическая активность, острая токсичность.

ANTIARRHYTHMIC ACTIVITY MONOGAMISTIC AMIDES AND HYDRAZIDES 1,4-DICARBOXYLIC ACIDS

N.V. Kolotova^{1*}, I.P. Rudakova¹

Abstract. The antiarrhythmic activity of 19 derivatives 1,4-dicarboxylic acids in experiments on white mice on the model of chlorocalcium arrhythmia and acute toxicity of 6 compounds. As a standard, the drug «Lidocaine» was used. Two compounds showed an antiarrhythmic effect exceeding the standard effect by 6 times [$ED_{50}=7.3$ mg/kg ($5.3 \div 10.0$)] and 3 times [$ED_{50}=6.9$ mg/kg ($5.0 \div 9.5$)]. 4-Aminobenzoylhydrazide itaconic acid has antiarrhythmic activity, the same derivatives of succinic, maleic, citraconic and dimethylmaleic acids are not active. Isonicotinoylhydrazide phthalic acid exceeds the antiarrhythmic activity of the standard, the same hydrazides of maleic, dimethylmaleic and tetrachlorophthalic acids do not possess an antiarrhythmic effect.

Keywords: monosubstituted amides and hydrazides, 1,4-dicarboxylic acids, antiarrhythmic activity, acute toxicity.

1 – ФГБОУ ВО «Пермская государственная фармацевтическая академия» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 614990, Россия, г. Пермь, ул. Полевая, д. 2

1 – Perm State Pharmaceutical Academy, Ministry of Health of the Russian Federation, 2, Poleyaya str., Perm, 614990, Russia

* адресат для переписки:

E-mail: kolotova.nina49@mail.ru

Тел.: 8 (342) 282 58 56

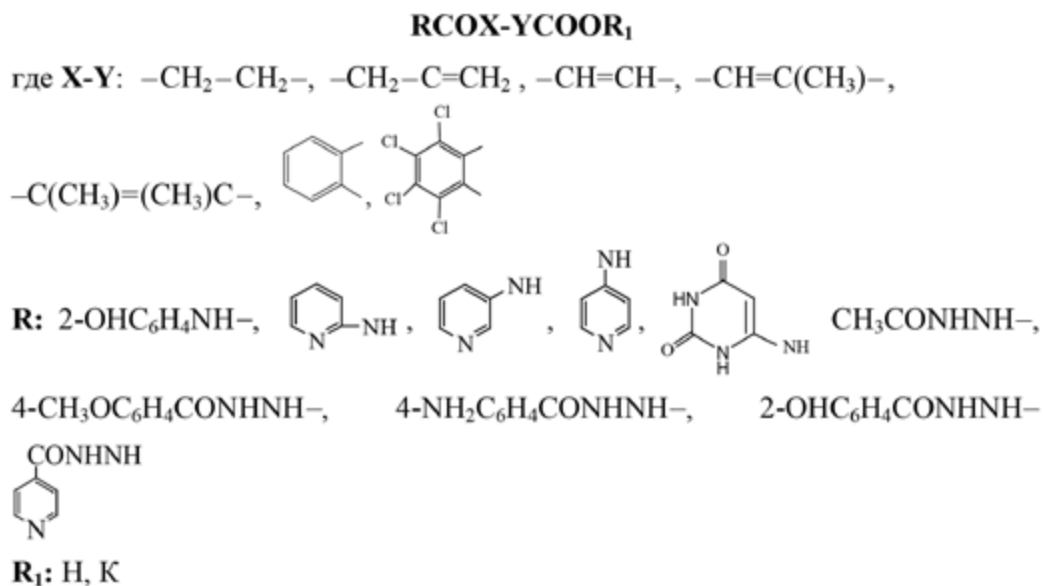
ВВЕДЕНИЕ

Антиаритмические средства назначают кардиологи при наличии у пациентов аритмии патологического характера, которая ухудшает качество жизни и может привести к развитию тяжелых осложнений. В настоящее время имеется достаточно большое количество антиаритмических препаратов с различным механизмом действия. Однако все они обладают побочными эффектами и имеют целый ряд противопоказаний к применению [1]. Известно, что производные янтарной, малеиновой и фталевой кислот проявляют антиаритмическую активность [2–7]. В связи с этим представляет интерес поиск соединений с антиаритмическим действием среди монозамещенных амидов и гидразидов различных 1,4-дикарбоновых кислот.

Целью данной работы является изучение антиаритмической активности, токсического действия ряда соединений и исследование зависимости биологического действия от структуры для монозамещенных амидов и гидразидов 1,4-дикарбоновых кислот.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Объектами изучения антиаритмической активности и острой токсичности явились монозамещенные гетериламиды и ацилгидразиды янтарной, итаконовой, малеиновой, цитраконовой, диметилмалеиновой и фталевых кислот и соль гидразида малеиновой кислоты, полученные на кафедре аналитической химии ФГБОУ ВО «Пермская государственная фармацевтическая академия» Минздрава РФ по известным методикам [7, 8], общей формулы:



Антиаритмическую активность исследовали на нелинейных белых мышах массой от 18 до 24 г, полученных из питомника «Андреевка» Московской области.

Активность исследовали на модели аритмии, вызванной внутривенным введением 3% раствора хлорида кальция в дозе 280 мг/кг [9]. В качестве эталона использовали антиаритмический препарат «Лидокаин» (ОАО «Биохимик», г. Саранск) с действующим сроком годности, приобретенный в аптечной сети.

Растворы исследуемых веществ вводили за 2 мин до воспроизведения аритмии. Их активность оценивали по способности предупреждать смертельные нарушения сердечного ритма.

Острую токсичность определяли на нелинейных белых мышах массой от 18 до 24 г при внутривенном способе введения водных растворов исследуемых веществ. Исследуемые вещества вводили из расчета 0,1 мл на 10 г массы в возрастающих дозах [10]. Для ряда соединений, которые не проявили антиаритмической активности, острую токсичность не определяли.

Среднесмертельную и эффективную антиаритмическую дозы определяли по методу В.Б. Прозоровского [10]. Результаты исследований приведены в таблице.

Оценка биологической активности в экспериментах на животных осуществлялась в соответствии с требованиями Фармакологического комитета, изложенными в «Руководстве по проведению доклинических исследований лекарственных средств» [11]. Содержание животных соответствовало правилам лабораторной практики при проведении доклинических исследований в РФ (ГОСТ Р 51000.3-96 «Общие требования к испытательным лабораториям») и приказу МЗ РФ №267 от 19.06.2003 г. «Об утверждении правил лабораторной практики» (GLP) с соблюдением международ-

ных рекомендаций Европейской конвенции по защите позвоночных животных, используемых при экспериментальных исследованиях (1997 г.).

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

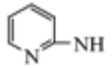
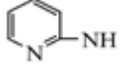
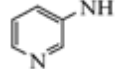
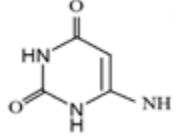
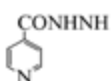
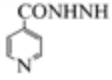
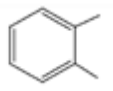
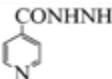
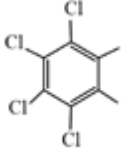
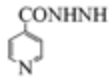
Нами были исследованы антиаритмическое действие 19 соединений и острая токсичность 6 соединений. Для монозамещенных гетериламидов (соединения 1–6) 1,4-дикарбоновых кислот антиаритмическое действие не обнаружено. Острая токсичность двух гетериламидов малеиновой и цитраконовой кислот (соединения 3, 4) достаточно высока. Из 13 монозамещенных ацилгидразидов 1,4-дикарбоновых кислот (соединения 7–19) два соединения (11 и 18) проявили антиаритмическую активность. 4-аминобензоилгидразид итаконовой кислоты (соединение 11) обладает антиаритмическим индексом 16,8, его относительная активность в 3 раза выше активности лекарственного препарата «Лидокаин», а острая токсичность в 3 раза ниже. Для 4-аминобензоилгидразидов янтарной, малеиновой, цитраконовой и диметилмалеиновой кислот (соединения 10, 12–14) антиаритмический эффект не обнаружен. Замена аминогруппы в гидразидном заместителе в соединении 11 на метоксильную (соединение 9) приводит к потере антиаритмического действия. Изоникотиноилгидразид фталевой кислоты (соединение 18) в 5,7 раза менее токсичен, чем «Лидокаин», его антиаритмический индекс равен 31,6, активность превышает антиаритмическую активность эталона в 6 раз. Изоникотиноилгидразиды малеиновой, диметилмалеиновой и тетрахлорфталевой кислот (соединения 16, 17, 19) антиаритмическим действием не обладают.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Изучена антиаритмическая активность 19 производных различных 1,4-дикарбоновых кислот. Среди исследованных соединений обнаружены два соедине-

Таблица 1.

Острая токсичность и антиаритмическая активность производных 1,4-дикарбоновых кислот

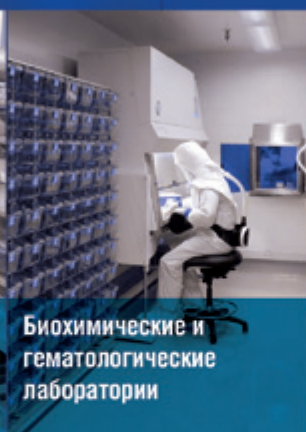
п\п	X-Y	R	R ₁	ЛД ₅₀ , мг/кг	ЭД ₅₀ , мг/кг	Антиаритмический индекс	Относительная активность
1	CH ₂ -CH ₂		H	-	-	-	-
2	CH=CH		H	-	-	-	-
3	CH=CH		H	34,65 (25,0÷48,0)	-	-	-
4	CH=C(CH ₃)		H	65,0 (56,0÷75,0)	-	-	-
5	CH=C(CH ₃)		H	-	-	-	-
6	CH ₂ -CH ₂		H	-	-	-	-
7	CH ₂ -CH ₂	CH ₃ CONHNH	H	564,0 (470,0÷670,0)	-	-	-
8	CH=CH	CH ₃ CONHNH	K	30,0 (24,0÷38,0)	-	-	-
9	CH ₂ C=CH ₂	4-CH ₃ OC ₆ H ₄ CONHNH	H	-	-	-	-
10	CH ₂ -CH ₂	4-NH ₂ C ₆ H ₄ CONHNH	H	-	-	-	-
11	CH ₂ C=CH ₂	4-NH ₂ C ₆ H ₄ CONHNH	H	116,0 (84,0÷160,0)	6,9 (5,0÷9,5)	16,8	3,3
12	CH=CH	4-NH ₂ C ₆ H ₄ CONHNH	H	-	-	-	-
13	CH=C(CH ₃)	4-NH ₂ C ₆ H ₄ CONHNH	H	-	-	-	-
14	C(CH ₃)=(CH ₃)C	4-NH ₂ C ₆ H ₄ CONHNH	H	-	-	-	-
15	CH ₂ C=CH ₂	2-OHC ₆ H ₄ CONHNH	H	-	-	-	-
16	CH=CH		H	-	-	-	-
17	C(CH ₃)=(CH ₃)C		H	-	-	-	-
18			H	231,0 (170,0÷320,0)	7,3 (5,3÷10,0)	31,6	6,2
19			H	-	-	-	-
Эталон		«Лидокаин»		39,3 (34,2÷44,5)	7,7 (5,9÷9,4)	5,1	1,0

ния с антиаритмическим эффектом, превышающим действие «Лидокаина», применяемого в кардиологии, к тому же менее токсичные. Поиск соединений с антиаритмической активностью среди производных 1,4-дикарбоновых кислот перспективен.

ЛИТЕРАТУРА

1. Руководство по кардиологии / Под ред. В.Н. Коваленко. – К.: Морион, 2008. 1424 с.
2. Патент Украины № 33864 (2001). Кардіотонічний засіб суфан у вигляді супозиторіїв / К.Х. Кулеш, С.П. Кустова, І.Б. Скачек и др. – № 99042248; заявл. 21.04.99; опубл. 15.02.01.
3. Патент Украины № 33865 (2001). Дикалієва сіль N-сукцин-DL-триптофану, що має антиангіальну та антигіпоксантичну дію / І.С. Чекоман, О.І. Гриневич, Н.О. Горчакова, І.В. Ніженківська. – № 99042249; заявл. 09.07.99; опубл. 15.02.01.
4. А. с. СССР № 1095591 (1982). Аммонийная соль N-дифенилметил-
5. Н.В. Колотова, Е.Н. Козьминых, Б.Я. Сыропятов, И.П. Рудакова, Н.П. Скворцова, Н.М. Игидов, Н.И. Вахрина, В.О. Козьминых. Новые антиаритмические средства – производные арилденгидразидов малеиновой кислоты // IV Российский национальный конгресс «Человек и лекарство»: тезисы докладов. Москва, 8–12 апреля 1997 г. – М.: РЦ «Фармединфо», 1997. С. 267.
6. В.О. Козьминых, Б.Я. Сыропятов. Замещенные амиды и гидразиды малеиновой кислоты. 3. Исследование антиагрегантной по отношению к тромбоцитам, антитромбиновой и антиаритмической активности солей бензилиден-, диарилметиленигидразидов и фениламида малеиновой кислоты // Хим.-фарм. журнал. 1993. Т. 27. № 2. С. 43–47.
7. Н.В. Колотова, Е.Н. Козьминых, В.Э. Колла и др. Замещенные амиды и гидразиды 1,4-дикарбоновых кислот. 7. Синтез и биологическая активность некоторых ацилгидразидов малеиновой, янтарной и фталевой кислот // Хим.-фарм. журнал. 1999. Т. 33. № 5. С. 22–28.
8. Н.В. Колотова, А.В. Старкова, С.В. Чащина. Синтез и биологическая активность монозамещенных гидразидов итаконовой и диметилмалеиновой кислот // Вопросы обеспечения качества лекарственных средств. 2016. № 3(13). С. 15–23.
9. В.В. Горбунова, Н.П. Горбунов. Сравнительное изучение активности антиаритмических средств при хлоркальциевой аритмии у мышей // Фармакология и токсикология. 1983. № 3. С. 48–50.
10. В.Б. Прозоровский, М.П. Прозоровская, В.М. Демченко. Экспресс-метод определения средней эффективной дозы и ее ошибки // Фармакология и токсикология. 1978. Т. 41. № 4. С. 497–502.
11. А.Н. Миронов. Руководство по проведению доклинических исследований лекарственных средств. Ч. I. – М.: Гриф и К, 2012. 197 с.

СОЗДАНИЕ И ОСНАЩЕНИЕ ВИВАРИЕВ ПО СТАНДАРТАМ GLP



Созданные нами лаборатории доклинических испытаний проводят исследования по изучению токсикологических воздействий на живой организм, оценку эффективности действия разработанных молекул на патофизиологические состояния биологических тест-систем, фармакокинетики и фармакодинамики препаратов.