

*В.И. Корниенко, Б.А. Самура, В.Е. Литаров, В.А. Николаев, Н.И. Романенко, Л.В. Евсеева, Д.Г. Иванченко*  
**ИССЛЕДОВАНИЕ ОСТРОЙ ТОКСИЧНОСТИ И ДИУРЕТИЧЕСКОЙ АКТИВНОСТИ АММОНИЙНЫХ СОЛЕЙ  
1,7-ДИЗАМЕЩЕННЫХ 3-МЕТИЛКСАНТИНИЛ-8-ТИОУКСУСНОЙ КИСЛОТЫ**

*Харьковская государственная зооветеринарная академия  
Национальный фармацевтический университет, г. Харьков  
Запорожский государственный медицинский университет*

**Ключові слова:** амонійні солі 1,7-дизаміщених 3-метилксантиніл-8-тіооцтової кислоти, гостра токсичність, діуретична активність.

**Ключевые слова:** аммонийные соли 1,7-дизамещенных 3-метилксантинил-8-тиоуксусной кислоты, острая токсичность, диуретическая активность.

**Key words:** amoniac sodium 1,7 disubstituted- 3-methylxanthinil-8- thioacetic acide, diuretical activity.

У роботі наведені результати досліджень впливу на діяльність нирок 12 вперше синтезованих сполук в ряду амонійних солей 1,7-дизаміщених 3-метилксантинил-8-тіооцтової кислоти. Показано, що вивчені сполуки збільшували діурез за 4 години спостереження на 17-108,1%. Найбільшу активність виявила сполука №6 – гексаметиленімінова сіль 7-ацетилметил-3-метилксантинил-8-тіооцтової кислоти, яка в 1,6 рази активніша за гіпотіазид.

В роботі представлені результати дослідження впливу на діяльність почек 12 вперше синтезованих сполук в ряду аммонійних солей 1,7-дизаміщених 3-метилксантинил-8-тіоуксусної кислоти. Показано, що досліджувані сполуки збільшували діурез за 4 години спостереження на 17-103,1%. Найбільшу активність проявило сполучення №6 – гексаметиленімінова сіль 7-ацетилметил-3-метилксантинил-8-тіоуксусної кислоти, яке по діуретичному ефекту перевищувало в 1,6 рази гіпотіазид.

Study of influence on functional activity of kidney of 12 compounds among compounds amoniac of sodium 1,7 disubstituted-3-methylxanthinil-8-thioacetic acide synthesized for the first time and also some mechanisms of this action were studied.

The introduction of studied substances resulted in an increase of diuresis by 17-103,1% for 6 hours of observation in albino rats. The most marked diuretic action was manifested by compound №6 – hexamethylammonium sodium 7-acetylmethyl-3-methylxanthinil-8-thioacetic acide which excelled hydrochlorthiazide by 1,6 times.

Диуретические препараты относятся к одним из наиболее широко применяемых в клинической практике групп лекарственных средств. В настоящее время они широко используются при различных стадиях и формах гипертонической болезни [2]. Регуляция баланса натрия и воды – одна из важнейших гомеостатических функций организма. Нарушение баланса состава внутриклеточной и внеклеточной жидкостей организма играет важнейшую роль при различных патологических состояниях организма человека. Диуретические препараты позволяют оказывать регулирующие влияние на функцию почек и постоянно направлены на выравнивание изменений водно-электролитного баланса в организме [3]. Знание механизмов регулирующих водно-натриевый баланс в физиологических и патологических ситуациях, важно для разработки направлений проведения рациональной и безопасной фармакотерапии диуретическими препаратами [4].

При сердечной недостаточности накопление жидкости чаще происходит в интерстициальном пространстве нижних конечностей. Увеличение внеклеточного объема характеризуется наличием избытка жидкости и сопровождается образованием отеков [4].

При наличии тяжелой патологии и хронических заболеваний у пожилых людей, с нарушенным метаболизмом и сниженной функцией ряда органов и систем применяют следующие диуретические препараты: гидрохлортиазид, фуросемид, буфенокс, спиронолактон, клопамид, этакриновая кислота и др. [3, 10, 13]. Однако, при использовании диуретиков зарегистрированы нежелательные побочные эффекты: гипокалиемия, гипонатриемия, гипохлоремический алкалоз, метаболический ацидоз, обострение сахарного диабета, гиперкальциемия, гиперлипидемия, гипергликемия, азотемия, нарушения белкового обмена, аллергические реакции, тошнота и др. [3, 10, 12].

В создании новых диуретических препаратов, оказыва-

ющих влияние на жизненно важные функции организма, принадлежит целенаправленному синтезу новых соединений на основе использования принципа комплементарности структур лекарственного вещества и рецептора, принципа модификации молекул с целью улучшения их кинетических и динамических свойств. Поиск новых диуретических средств является актуальной задачей современной экспериментальной фармакологии. Известно, что пуриновые нуклеотиды и нуклеозиды оказывают внеклеточное действие на возбудимые мембраны и могут участвовать в физиологических регуляторных процессах [5]. Ранее [6, 7] было установлено, что 7,8-дизамещенные 3-метилксантина обладают малой токсичностью, оказывают диуретический и нейротропный эффекты.

**ЦЕЛЬЮ** настоящего исследования явилось изучение острой токсичности и диуретической активности аммонийных солей 1,7-дизамещенных 3-метилксантинил-8-тиоуксусной кислоты в опытах на белых крысах линии Вистар и выяснение механизма диуретической активности наиболее активного вещества.

**МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ.** Объектом исследования были выбраны 12 синтезованных соединений в ряду аммонийных солей 1,7-дизамещенных 3-метилксантинил-8-тиоуксусной кислоты. Острую токсичность 12 соединений изучили в опытах на интактных белых нелинейных мышах массой 18-24 г. ЛД<sub>50</sub> вычисляли по методу Кербера [8]. Исследование диуретической активности синтезованных веществ проведено на белых крысах массой 145-180 г по методу Е.Б. Берхина [1]. Для изучения механизма диуретического эффекта отобранного соединения №8 было исследовано его влияние на водный диурез, экскрецию электролитов в плазме крови у крыс с экспериментальными водными и солевыми нагрузками. Количество электролитов в моче определяли с помощью метода пламенной фотометрии с использованием пламенного фотометра ПАЖ-2 [1]. Исследуемые

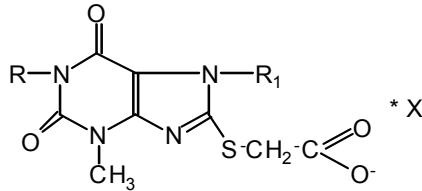


вещества в дозе 0,05 ЛД50 и препарат сравнения гипотиазид вводили внутривенно с помощью специально-го металлического зонда.

Полученные данные обработаны общепринятыми методами вариационной статистики по Стьюденту с использованием программного обеспечения "Windows-95", электронных таблиц Excel и пакета математической обработки Mathcad-5.0. Недостоверными считали различия по сравнению с контролем при  $p < 0,05$ .

Таблица 1

**Острая токсичность аммонийных солей 1,7-дизамещенных 3-метилксантинил-8-тиоуксусной кислоты**



Соединение №	R	R <sub>1</sub>	X	ЛД <sub>50</sub> , (М±m) мг/кг
1	Водород	фторбензил	пиперидино	2550±104,0
2	Водород	фторбензил	морфолино	1600±140,8
3	Водород	фторбензил	бензиламино	1760±134,3
4	Водород	фторбензил	моноэтаноламино	1700±72,0
5	Водород	ацетилметил	моноэтаноламино	>5000
6	Водород	ацетилметил	гексаметиленамино	2810±92,8
7	Водород	ацетилметил	пирролидино	2690±98,2
8	Водород	ацетилметил	диэтиламино	>5000
9	Водород	ацетилметил	этаноламино	3750±105,6
10	Водород	ацетилметил	пиперидино	2675±79,6
11	Водород	ацетилметил	морфолино	>5000
12	п-метилбензил	метил	пиперидино	67,5±7,9

**РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ.** Результаты изучения острой токсичности аммонийных солей 1,7-дизамещенных 3-метилксантинил-8-тиоуксусной кислоты представлены в *таблице 1*.

Анализ полученных данных показывает, что острая токсичность указанных соединений находилась в интервале от 67,5 до 5000 мг/кг. Наиболее токсичной была пиперидиновая соль соединения №12, содержащая в 1-м положении п-метилбензильный, а в 7-м положении метильный заместители в молекуле 3-метилксантинил-8-тиоуксусной кислоты. Замена в 1-м положении п-метилбензильного радикала на атом водорода, а в 7-м метильного (соединение №12) заместителя на фторбензильный (соединение №1) радикал, приводит к снижению острой токсичности. Острая токсичность аммонийных солей (соединения №1-4) содержащих в 7-м положении фторбензильный заместитель находилась в интервале от 1700 до 2550 мг/кг, замена фторбензильного (соединение №1) радикала на ацетилметильный (соединения №5-11) заместитель приводит к резкому уменьшению острой токсичности, ЛД<sub>50</sub> этих веществ находилась в интервале от 2650 до >5000 мг/кг. Таким образом, в соответствии с классификацией К.К.Сидорова [14] токсичности синтетических веществ из изученных 12 замещенных аммонийных солей 1,7-дизамещенных 3-метилксантинил-8-тиоуксусной кислоты

одно соединение относится к умеренно токсичным, семь соединений являются практически нетоксичными, а четыре вещества являются относительно безвредными.

Анализ данных исследования диуретической активности (*таблица 2*) показывает, что большинство аммонийных солей 1,7-дизамещенных 3-метилксантинил-8-тиоуксусной кислоты (соединения №1-12) увеличивают количество выделяемой мочи в интервале от 17 до 103,1% ( $p < 0,05$ ).

Выраженную диуретическую активность оказывают гексаметиленаминовая (соединение №6) и моноэтаноламиновая (соединение №5) соли 7-ацетилметил-3-метилксантинил-8-тиоуксусной, которые в дозе 28,1 и 50 мг/кг увеличивают водный диурез на 103,1 и 92,5% ( $p < 0,01$ ) соответственно. Замена в 7-м положении молекулы 3-метилксантинил-8-тиоуксусной кислоты ацетилметильного (соединение №6) радикала на фторбензильный (соединения №1-4), приводит к снижению диуретической активности данных веществ.

Среди других аммонийных солей, содержащих в 1-м положении атом водорода, а в 7-м ацетилметильный радикал (соединения №7-11) выраженное мочегонное действие проявляет диэтиламинная соль (соединение №8), которая в дозе 50 мг/кг увеличивает водный диурез на 51% ( $p < 0,05$ ). Следует отметить, что острая его составляет более 5000 мг/кг и оно отнесено к относительно безвредным веществам.

Таким образом, наиболее выраженным диуретическим действием обладает соединение №6, которое превышает действие референс-препарата гипотиазид на 37,5% ( $p < 0,05$ ) и было отобрано для дальнейшего изучения специфической активности и безопасности.

Таблица 2

**Влияние аммонийных солей 1,7-дизамещенных 3-метилксантинил-8-тиоуксусной кислоты на диурез у белых крыс линии Вистар (n=7)**

Соединение №№	Доза, мг/кг	Диурез через ...			
		2 часа		4 часа	
		(M ± m) мл	В % к контролю	(M ± m) в мл	В % к контролю
1	25,5	3,29±0,18*	164,5	4,83±0,16*	164,3
2	16,0	3,36±0,24*	168,0	4,37±0,21*	148,6
3	17,6	2,97±0,26*	148,5	4,17±0,13*	141,8
4	17,0	3,0±0,29*	150,0	4,54±0,23*	154,4
5	50,0	4,7±0,12**	235,0	5,66±0,17**	192,5
6	28,1	4,27±0,44**	213,5	5,97±0,27**	203,1
7	26,9	2,6±0,14*	130,0	3,68±0,17*	125,2
8	50,0	3,0±0,29*	150,0	4,44±0,39*	151,0
9	37,5	2,73±0,39*	136,5	3,44±0,67*	117,0
10	26,8	2,8±0,42*	140,0	3,90±0,71*	132,6
11	50,0	1,66±0,19	83,0	3,26±0,14	110,9
12	0,7	2,3±0,14	115,0	3,14±0,18	106,8
Гипотиазид	25	3,1±0,16	150,5	4,87±0,21	165,6
Контроль	-	2,0±0,07	100	2,94±0,06	100

*Примечание:* \* и \*\* - достоверность результатов при  $p < 0,05$  и  $p < 0,01$  соответственно, по сравнению с контролем.

**ВЫВОДЫ**

1. Установлено, что из изученных 12 аммонийных солей 1,7-дизамещенных 3-метилксантинил-8-тиоуксусной кислоты одно соединение относится к умеренно токсичным, семь соединений являются практически нетоксичными, а четыре вещества являются относительно безвредными.

2. Гексаметиленаминовая соль 7-ацетилметил-3-метилксантинил-8-тиоуксусной кислоты (соединение №6), проявляет наиболее выраженный диуретический эффект, увеличивает диурез на 103,1% и по действию превышает эффект референс-препарата гипотиазида на 37,5%.

**ЛИТЕРАТУРА**

1. Берхин Е.Б. Методы изучения действия новых химических соединений на функцию почек // Хим. Фарм. Журн.- 1977.- Т.11, № 5.- С. 3-11.
2. Глезер Г.А. Диуретики. Руководство для врачей. – М.: Интербук-бизнес, 2003. – 386 с.
3. Деревянченко Л.И. Новейший справочник лекарственных препаратов.-Белгород: «Книжный клуб «Клуб семейного досуга», 2008.-С.199-207.
4. Зверев Я.Ф., Брюханов В.М. Фармакология и клиническое использование экстремального действия диуретиков. Нижний Новгород: Изд-во НГМА, 2005.-256 с.

5. Наточин Ю.В. Уровни и механизмы интеграции деятельности почки // Успехи физиол. наук. – 2004. – № 1. – С. 3-23.
6. Приймєнко Б.А., Стрoкин Ю.В. Свєнтух Д.В. и др. // Запорожский медицинский журнал.-2004.-№1.-С.23-25.
7. Приймєнко Б.А., Самура Б.А., Приймєнко А.О. и др. // Запорожский медицинский журнал.-2004.-№1.-С.26-27.
8. Сернов Л.Н., Гацура В.В. Элементы экспериментальной фармакологии.-М.: Медицина, 2000.-С.308-328.
9. Сидоров К.К. О классификации токсичности ядов при парентеральных способах введения // Токсикология новых пром. хим. в-в.-М.: 1973.-Вып. 13.-С.47-60.
10. Энциклопедия лекарств.-12-й вып./ Гл. ред. Г.Л.Вышковский.-РЛС-2005, 2004.-1440 с.
11. Double-blind, parallel, comparative multicentre study of a new combination of diltiazem and hydrochlorothiazide with individual components in patients with mild or moderate hypertension /Manning G., Joy A., Mathias C.J. et al. // J. Hum. Hypertens. – 2006. – N 7. – P. 443-448.
12. Ciacoa C.P. Diuretics, hypochloremia, and outcome in bronchopulmonary dysplasia patients // Dev.Pharmacol. Ther.-2005.-№4.-P.212-220.
13. Reversible binding of ethacrynic acid to human serum albumin: difference circular dichroism study / C.Bertucci, B.Nanni, P.Salvadori, C.Broun // Drug Dev.Ind.Pharm.-2002.-P. 33-38.

**Сведения об авторах:** Корниенко В.И., старший преподаватель кафедры фармакология и токсикологии ХГЗВА; Самура Б.А., д.фарм.н., профессор, зав. кафедры фармакотерапии НФаУ; Литаров В.Е., д.мед.н., профессор, зав. кафедры фармакология и токсикологии ХГЗВА; Николаев В.А., старший лаборант кафедры фармакотерапии НФаУ; Романенко Н.И., д.фарм.н., профессор, кафедры биохимии ЗГМУ; Евсеева Л.В., аспирант кафедры биохимии ЗГМУ; Иванченко Д.Г., ассистент кафедры биохимии ЗГМУ.  
**Адрес для переписки:** Корниенко В.И., 62341, Харьковская обл., Дергачевский район, пос. Малая Даниловка, ХГЗВА, кафедра фармакологии и токсикологии Тел.р. 8(057)6357444

УДК 615.453.87:615.272.2

*Є.А. Кушнарєв, Є.В. Гладух***ДОСЛІДЖЕННЯ ВИДУ УПАКОВКИ ФІТОЧАЇВ І ЧАСУ ЕКСТРАКЦІЇ НА ВИХІД ЕКСТРАКТИВНИХ РЕЧОВИН ІЗ СИРОВИНИ***Національний фармацевтичний університет, м. Харків, Україна***Ключові слова:** *фіточай, екстрактивні речовини, лікарська рослинна сировина.***Ключевые слова:** *фиточай, экстрактивные вещества, лекарственное растительное сырье.***Key words:** *phyto tea, extractive matters, medical raw material*

Встановлені основні технологічні параметри лікарської рослинної сировини, що входить до складу фіточаїв. Результати дослідження були закладені в основу технологічного регламенту на препарат.

Определены основные технологические параметры лекарственного растительного сырья, входящего в состав фиточаев. Результаты исследований были заложены в основу технологического регламента на препарат.

The main technological parameters of medicinal vegetable raw material entering in the complement of phyto tea are established. The results of researches were put in the basis of technological regulation on preparation.

**В**ивчення природних лікарських ресурсів нашої країни з метою пошуку нових джерел біологічно активних речовин і створення на їх основі вітчизняних лікарських препаратів є актуальним завданням фармації.

Враховуючи той факт, що основним нашим завданням є розробка технології зборів в фільтр-пакети (виконують функцію мембрани), які в значній мірі можуть впливати на вихід екстрактивних і діючих речовин нами були проведені дослідження по встановленню впливу упаковки на повноту екстракції біологічно активних речовин із лікарської рослинної сировини [5].

Одним з найважливіших елементів сучасного виробництва фіточаїв є розфасовка готової сировини у фільтр-пакети. Ця процедура дозволяє, по-перше, точно дозувати лікувально-профілактичну дію фіточаю, а по-друге, мак-

симально полегшити процедуру приготування і прийому напою. При цьому важливо враховувати, що якість і проникність паперу фільтр-пакету неабиякою мірою визначає якість екстракції, а значить і лікувально-профілактичні властивості фіточаю [1-4].

Саме тому фіточаї необхідно упаковувати у фільтр-пакети, виготовлені із спеціального паперу медичного призначення, який повинен мати точно заданий діаметр пор і дуже малу товщину.

**МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ**

Вивчення повноти екстракції проводили шляхом визначення суми біологічно-активних речовин (БАР) із лікарської рослинної сировини (ЛРС), розфасованої в фільтр-пакети (ФП), при порівнянні з сировиною розфасованою в пакети. Паралельно проводились дослідження