

## Резюме

**Карташова Е.Н.** *Гиполипидемическая терапия у больных с хроническим холециститом на фоне ожирения.*

Исследованы уровни липидов сыворотки у больных с хроническим холециститом и ожирением, оценена эффективность гиполипидемического эффекта отечественного растительного препарата Рависол® у данной категории больных. Установлено наличие дислипидемии и гипокальциемии у данной категории больных. Выявлен положительный эффект препарата при легкой и умеренной гиперхолестеринемии.

**Ключевые слова:** дислипидемия, гипокальциемия, ожирение, холецистит, лечение, Рависол®.

## Резюме

**Карташова К.М.** *Гиполипидемична терапія у хворих з хронічним холециститом на тлі ожиріння.*

Досліджено рівні ліпідів та кальцію сироватки у хворих з хронічним холециститом та ожирінням, оцінена ефективність гиполипидемичного ефекту вітчизняного рослинного препарату Рависол® у даної категорії хворих. Встановлено наявність дисліпідемії та гіпокальціємії у даної категорії хворих. Виявлено позитивний ефект препарату при легкій та помірній гіперхолестеринемії.

**Ключові слова:** дисліпідемія, гіпокальціємія, хронічний холецистит, ожиріння, лікування, Рависол®.

## Summary

**Kartashova K.M.** *Hypolipidemic treatment of in patients with chronic cholecystitis and obesity.*

The paper examined the status of lipid and calcium metabolism and efficacy of herbal preparation Ravisol®, in patients with chronic noncalculous cholecystitis and obesity. It was revealed the presence of dyslipidemia and hypocalcemia in this category of patients. It was found that preparation does the positive effect in treatment of mild and moderate hypercholesterolaemia.

**Key words:** dyslipidaemia, hypocalcemia, chronic cholecystitis, obesity, treatment, Ravisol®.

**Рецензент:** д.мед.н., проф.Л.В.Савченкова

УДК 615.011:547.857.4

**ДОСЛІДЖЕННЯ ГОСТРОЇ ТОКСИЧНОСТІ ТА  
ДІУРЕТИЧНОЇ АКТИВНОСТІ АМОНІЄВИХ СОЛЕЙ  
N-(3-МЕТИЛ-7-β-МЕТОКСІЕТИЛКСАНТИНІЛ-8-)  
АМІНООЦТОВОЇ КИСЛОТИ**

**В.І. Корнієнко, Б.А. Самура М.І. Романенко,  
О.О.Мартинюк, Л.В.Деримедвідь**

*Харківська державна зооветеринарна академія  
Національний фармацевтичний університет (Харків)  
Запорізький державний медичний університет*

## Вступ

XXI століття характеризується важливою проблемою клінічної нефрології це фармакологічна корекція порушень регуляції стабільності осмотичної концентрації фізіологічно активних речовин у плазмі крові та других рідинах внутрішнього середовища організму. Регуляція швидкості кожного з цих процесів відповідними рефлекторними механізмами забезпечує точне виконання нирками їх ренальної функції. Підвищення рівня натрію в крові та міжклітинному просторі призводить до підвищення осмотичного тиску, затриманню води в міжтканinovому просторі і утворенню набряків [2]. Симптоми хвороби людини, відображають порушення тих або інших функцій нирок. Зміни у організмі можуть бути внаслідок патологічних процесів які протікають в нирках або в других системах регуляції відповідних функцій та проявляються в набряках, артеріальній гіпертонії, уремії, анемії та ін. [4,16].

Набряки спостерігаються при хворобах різного генезу: артеріальній гіпертензії, хронічній серцевій недостатності, нефротичному синдромі, хронічній нирковій недостатності, при ожирінні, нецукровому діабеті. [7, 12 14]. При лікуванні артеріальної гіпертензії використовують комбіновану фармакотерапію: β-адреноблокатори, блокатори ангіотензину II (валсартан, ірбесартан) та тіазидних діуретиків (гідрохлортіазид), які

сприяють зниженню реабсорбції іонів натрію в проксимальних канальцях нирок, виведенню іонів натрію, магнію, кальцію та мочевої кислоти [13, 15].

При лікуванні порушень водно-електролітного балансу проводиться фармакологічна корекція екскреторної функції нирок за допомогою діуретичних засобів. Поряд з вираженим діуретичним ефектом сечогінні засоби проявляють небажану побічну дію: гіпокаліємію, гіпохлоремічний алкалоз, метаболічний ацидоз, гіперліпідемію, гіперглікемію, азотемію, порушення білкового обміну та ін. [4, 8], які обмежують їх застосування в клінічній практиці. Пошук біологічно активних речовин, які покращують видільну функцію нирок, проводиться серед різних груп органічних сполук. Нашу увагу привернули похідні ксантину, які відіграють важливу роль в корекції діяльності організму людини.

В зв'язку з цим важливим завданням є створення нових ефективних препаратів для покращення діяльності нирок та збільшення сечовиділення при патологічних станах. Пошук нових діуретичних засобів для фармакологічної корекції функції нирок є важливою проблемою сучасної фармакології [8, 9].

**Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами.** Робота виконана по програмі науково-дослідних робіт Національного фармацевтичного університету і є фрагментом НДР по проблемі "Створення нових лікарських препаратів" (№ державної реєстрації 0198U007008).

**Метою** даної роботи було дослідження залежності гострої токсичності та діуретичної активності серед амонієвих солей N-(3-метил-7- $\beta$ -метоксіетил-ксантиніл-8-)амінооцтової кислоти в дослідях на лабораторних тваринах.

#### **Матеріали і методи дослідження**

Об'єктом дослідження були 10 сполук у ряду амонієвих солей N-(3-метил-7- $\beta$ -метоксіетил-ксантиніл-8-)амінооцтової кислоти, синтез яких здійснено на кафедрі біологічної хімії Запорізького державного медичного університету під керівництвом доктора фармацевтичних наук, професора Романенко М.І.

Структура синтезованих сполук підтверджена за допомогою сучасних фізико-хімічних методів елементного аналізу, УФ-, ІК-,

ІІМР- и масс-спектрометрії, зустрічним синтезом, а чистота синтезованих речовин контролювалася методом тонкошарової хроматографії. Дані речовини є білими кристалічними порошками, без запаху, з гірким смаком. Деякі з них розчинні у воді, легко розчинні у диметилфоаміді, диметилсульфоксиді, практично не розчинні в ефірі, етанолі, хлороформі.

Гостру токсичність 10 сполук в ряду амонієвих солей N-(3-метил-7- $\beta$ -метоксі-етилксантиніл-8-)амінооцтової кислоти вивчали на інтактних білих нелінійних мишах вагою 19-23 г. ЛД<sub>50</sub> вираховували по методу Кьорбера [10]. Вивчення діуретичної активності даних сполук проводили на білих щурах лінії Вістар вагою 170-195 г за методом Є.Б. Берхіна [1, 4]. Досліджувані речовини в дозі 0,01 ЛД<sub>50</sub> та препарат порівняння гіпотіазид вводили внутрішньошлунково за допомогою металевого зонду. При проведенні експериментальних досліджень тварини знаходились в стандартних умовах згідно з нормами і принципами Директиви Ради ЄС по питанню захисту хребетних тварин, яких викори-стовували для експериментальних та других наукових досліджень [5].

Одержані результати обраховані методами варіаційної статистики за критерієм t Стьюдента з використанням програмного забезпечення "Windows-2000", електронних таблиць Excel та пакету математичного опрацювання "Mathcard" [6].

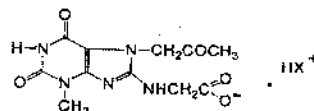
#### **Отримані результати та їх обговорення**

Аналіз отриманих результатів (табл. 1) показує, що гостра токсичність амонієвих солей N-(3-метил-7- $\beta$ -метоксіетилксантиніл-8-)амінооцтової кислоти знаходиться в інтервалі від 615 мг/кг до 2360 мг/кг. Найбільш токсичною (ЛД<sub>50</sub> = 615 мг/кг) була піперідинова сіль 3-метил-7- $\beta$ -метоксіетилксантиніл-8-амінооцтової кислоти (спол. №4). Заміна піперідинової солі N-(3-метил-7- $\beta$ -метоксіетилксантиніл-8-)амінооцтової кислоти (спол. 4), на N-етилпіперазинову (спол. 7), дигідроксіетиламонієву (спол. 6), і-проп-оксипропіламінову (спол. 10), N-метилпіперазинову (спол. 8) і діетил-амонієву (спол. 9), піролідінову (спол. 5),  $\beta$ -гідроксипропіламонієву (спол. 2),  $\beta$ -гідроксіетиламонієву (спол. 1) та морфолінову (спол. 3) в молекулі N-(3-метил-7- $\beta$ -метоксіетилксантиніл-8-)амінооцтової кислоти при-

воде до зменшення гострої токсичності вперше синтезованих органічних сполук. У відповідності з класифікацією К.К.Сидорова [11] серед досліджених 10 сполук в ряду амонієвих солей N-(3-метил-7-β-метоксietилксантиніл-8-)амінооцтової кислоти дві (4, 7) сполуки відносяться до помірно токсичних, а вісім (1-3, 5, 6, 8-10) - є практично нетоксичними речовинами.

Таблиця 1

### Гостра токсичність амонієвих солей N-(3-метил-7-β-метоксietилксантиніл-8-)амінооцтової кислоти



Дослідні сполуки №	Шифр	X	LD <sub>50</sub> (M±m) мг/кг
1	γ-7935	β-гідроксietиламоній	2310,0±82,2
2	γ-7936	β-гідроксипропіламоній	2220,0±72,0
3	γ-7937	морфолін	2360,0±84,0
4	γ-7938	піперидин	615,0±36,4
5	γ-7939	піролідин	1790,0±53,1
6	γ-7940	дигідроксietиламоній	1125,0±93,7
7	γ-7943	N-етилпіперазин	780,0±55,7
8	γ-7944	N-метилпіперазин	1540,0±88,8
9	γ-7945	Діетиламоній	1580,0±75,0
10	γ-7946	i-Пропоксипропіламоній	1340,0±79,4

Результати вивчення впливу амонієвих солей N-(3-метил-7-β-метоксietилксантиніл-8-)амінооцтової кислоти на діяльність нирок у щурів (табл. 2) свідчать, що сполуки №1, №3, №6, №8-10 стимулюють видільну функцію нирок у щурів, підвищують діурез за 4 години, спостереження у межах від 32,8% (p<0,05) до 158,7% (p<0,01).

Серед досліджених сполук найбільшу активність виявила і-пропоксипропіламонієва сіль N-(3-метил-7-метоксietилксантиніл-8-)аміноетаноат (спол. № 10), яка сприяла збільшенню екскреції сечі у щурів на 158,7% (p<0,01). Заміна і-пропоксипропіламонієвої солі (спол. № 10) на N-метилпіперазинову (спол. № 8) дигідроксietиламонієву (спол. № 6) та морфолінову амонієві солі призводить до зменшення діуретичної активності з 158,7% до 92,3%. Піперидинова сіль 1-N-бензил-N-

(3-метил-7-ацетилметилксантиніл-8-)піперазинію (спол. № 4) не впливала на видільну функцію нирок у лабораторних тварин.

Таблиця 2

### Діуретична активність амонієвих солей N-(3-метил-7-β-метоксietилксантиніл-8-)амінооцтової кислоти

Дослідні сполуки №	Шифр	Доза, мг/кг	Діурез через			
			2 години		4 години	
			(M±m) мл	в % к контролю	(M±m) в мл	в % к контролю
1	γ-7935	23,1	1,83±0,14	97,9	3,6±0,08*	132,8
2	γ-7936	22,2	1,02±0,07*	54,5	3,1±0,08	114,4
3	γ-7937	23,6	3,46±0,15*	185,0	5,21±0,09**	192,3
4	γ-7938	6,15	2,04±0,07	109,1	2,97±0,1	109,6
5	γ-7939	17,9	0,97±0,08*	52,9	2,51±0,06	92,6
6	γ-7940	11,3	3,71±0,09*	198,4	5,46±0,14**	201,5
7	γ-7943	7,8	0,91±0,06*	48,7	1,89±0,07	69,7
8	γ-7944	15,4	2,97±0,11*	158,8	6,01±0,12**	221,8
9	γ-7945	15,8	2,46±0,14*	131,6	4,59±0,13	169,4
10	γ-7946	13,4	4,06±0,19**	217,1	7,01±0,10**	258,7
Контроль		—	1,87±0,04	100	2,71±0,05	100
Гіпотіазид		25,0	2,56±0,07	136,9	4,56±0,09*	168,3

Примітка: \* ; \*\* - достовірність відміни з контролем (p<0,05 і p<0,01), відповідно.

Виразений антидіуретичний ефект виявила амонієва β-амінопропіонова сіль N-(3-метил-7-β-метоксietилксантиніл-8-)амінооцтової кислоти (спол. № 7), яка за 4 години зменшувала видільну функцію нирок на 30,7%.

Таким чином, проведенні дослідження показали, що і-пропоксипропіламонієва сіль N-(3-метил-7-метоксietилксантиніл-8-)аміноетаноат (спол. № 10) перевершує діуретичну дію гіпотіазиду в 2,68 рази і може бути рекомендована для подальшого доклінічного дослідження.

### Висновки

1. Найбільшу діуретичну активність проявила і-пропоксипропіламонієва сіль N-(3-метил-7-метоксietилксантиніл-8-)аміноетаноат (спол. № 10), яка збільшувала фільтраційну діяльність нирок у тварин на 158,7% та перевищувала діуретичний ефект гіпотіазиду в 2,32 рази.

2. Амонієві солі N-(3-метил-7-β-метоксietилксантиніл-8-)амінооцтової кислоти є перспективною групою в хімічному та

фармакологічному відношенні для пошуку і створенню на їх основі активних фармакологічних речовин.

### Література

1. Берхин Е.Б. Методы изучения действия новых химических соединений на функцию почек / Е.Б.Берхин // Хим. фарм. журн. - 1977. - Т.11, № 5. - С. 3-11.
2. Глезер Г.А. Диуретики : руководство для врачей / Г.А. Глезер. - М.: Интербук-бизнес, 1993. - 352 с.
3. Глезер М.Г. Справочник по фармакотерапии сердечно-сосудистых заболеваний / М.Г.Глезер, Г.А.Глезер. - М.: Авиценна; Юнити, 1996. - 584 с.
4. Джеймс А. Шейман. Патофизиология почки / Джеймс А.Шейман : пер. с англ. - [2-е изд., испр.]. - М.-СПб: Бином; Невский Диалект, 1999. - 206 с.
5. Доклінічні дослідження лікарських засобів / за ред. О.В.Стефанова. - Київ : Авіцена, 2001. - 528 с.
6. Лапач С.Н. Статистические методы в медико-биологических исследованиях с использованием EXCEL / С.Н.Лапач, А.В.Чубенко, П.Н.Бабич. - Київ : Морион, 2000. - 320 с.
7. Машковский М.Д. Лекарственные средства / М.Д.Машковский. - [изд. 15-е, перераб., испр. и доп.]. - М.: Новая Волна, 2009. - 1206 с.
8. Синтез та антиоксидантна дія іліденгідразинопохідних 3-метил-7-п-фторбен-зилксантину / М.І.Романеко, Д.Г.Іванченко, І.Ф.Беленічев [та ін.] // Запорожский медицинский журнал. - 2007. - № 4 (43). - С. 154-157.
9. Синтез та вивчення антиоксидантної дії 8-тіозамічених 1-п-хлоробензилтеоброміну / Д.Г.Іванченко, М.І.Романеко, Л.В.Євсєєва [та ін.] // Запорожский медицинский журнал. - 2007. - № 6 (45). - С. 125-128.
10. Сернов Л.Н. Элементы экспериментальной фармакологии / Л.Н.Сернов, В.В.Гацура. - М., 2000. - 352 с.
11. Сидоров К.К. О классификации токсичности ядов при парентеральных способах введения / К.К.Сидоров // Токсикология новых пром. хим. в-в. - М.: 1973. - Вып. 13. - С.47-60.

12. Kim E.D. Editorial Comment on Djaladat's "The Effect on Aminophylline of Renal Colic" / E.D.Kim // South. Med. J. - 2007. - Vol.100, №11. - P. 1081-1084.

13. Muniz P. Effects of loop diuretics on angiotensin II-stimulated vascular smooth muscle cell growth / P.Muniz, A.Fortuno, G.Zalba // Nephrol. Dial. Transplant. - 2001. - Vol. 16, № 1. - P. 14-17.

14. Ng G.Y. Aminophylline as an adjunct diuretic for neonates case series / G.Y.Ng, E.H.Baker // Int. J. Cardiol. - 2006. - Vol.110, № 1. - P. 122-124.

15. Possible involvement of organic anion and cation transporters in renal excretion of xanthine derivatives, 3-methylxanthine and enprofylline / M.Nadai, M.Kato, H.Yoshizumi [et al.] // Life Sci. - 2007. - Vol. 22, №15. - P.1175-1182.

16. The effect of aminophylline on renal colic: a randomized double blind controlled trial / H. Djaladat, P.Tajik, S.A.Fard, S.Alehashemi // South. Med. J. - 2007. - Vol.100, №11. - P. 1081-1084.

### Резюме

**Корнієнко В.І., Самура Б.А., Романенко Н.І., Мартинюк О.О. Деримедвідь Л.В.** Дослідження гострої токсичності і діуретичної активності амонієвих солей N-(3-метил-7-β-метоксиетилксантиніл-8-)амінооцтової кислоти.

Проведено експериментальне дослідження гострої токсичності і впливу на видільну функцію нирок лабораторних тварин вперше синтезованих амонієвих солей N-(3-метил-7-β-метоксиетил-ксантиніл-8-)амінооцтової кислоти. Встановлено, що найбільшу діуретичну активність виявила амонійна L-глутаматна сіль N-(3-метил-7-β-ацетилметилксантиніл-8-)піперазینیю (спол. № 10), яка в дозі 13,4 мг/кг збільшувала виділення сечі у щурів на 158,7% і за діуретичним ефектом перевищувала активність гіпотіазиду на 90,4%. Амонієві солі N-(3-метил-7-β-метоксиетилксантиніл-8-)амінооцтової кислоти є перспективною групою органічних речовин для подальшого проведення синтезу і дослідження діуретичної активності з метою створення на їх основі високоефективних засобів для поліпшення видільної функції нирок.

**Ключові слова:** амонієві солі N-(3-метил-7-β-метоксиетилксантиніл-8-)амінооцтової кислоти, гостра токсичність, діуретична активність.

### Резюме

**Корнієнко В.И., Самура Б.А., Романенко Н.И., Мартинюк О.А., Деримедведь Л.В.** Исследование острой токсичности и диурети-

ческой активности аммониевых солей N-(3-метил-7-β-метоксиэтилксантинил-8-)аминоуксусной кислоты.

Проведено экспериментальное исследование острой токсичности и влияния впервые синтезированных аммониевых солей N-(3-метил-7-β-метоксиэтилксантинил-8-)аминоуксусной кислоты на выделительную функцию почек лабораторных животных. Встановлено, что наибольшую диуретическую активность обнаружила аммонийная L-глутаматная соль N-(3-метил-7-ацетилметилксантинил-8-)пиперазинию (спол. №10), которая в дозе 13,4 мг/кг увеличивала выделение мочи у крыс на 158,7% и за диуретическим эффектом превышала гипотиазид на 90,4%. Аммониевые соли N-(3-метил-7-β-метоксиэтилксантинил-8-)аминоуксусной кислоты являются перспективной группой органических веществ для последующего проведения синтеза и исследования диуретической активности с целью создания на их основе новых эффективных фармакологических веществ для улучшения выделительной функции почек.

**Ключевые слова:** аммониевые соли N-(3-метил-7-β-метоксиэтилксантинил-8-)аминоуксусной кислоты, острая токсичность, диуретическая активность.

#### Summary

Kornienko V.I., Samura B.A., Romanenko N.I., Martynyuk O.O. Derymdivid L.V. *Research of sharp toxicity and diuretic activity of ammonium salts of N-(3-methyl-7-β-metoxyaethylxantynyl-8-)aminoacetic acid.*

Experimental research of sharp toxicness and influence on the excretory function of laboratory animals' kidney of the first synthesized ammonium salts of N-(3-methyl-7-β-metoxyaethylxantynyl-8-)aminoacetic acid have been conducted. The ammoniacal L-glutamat salt of N-(3-methyl-7-β-metoxyaethylxantynyl-8-)piperasiniy (comp. №10) found out the most diuretic activity in a dose 13,4 mg/kg increased rats' urine excretion at 158,7% and exceeded the diuretic effect of hypothyazide at 90,4%. Ammonium salts of N-(3-methyl-7-β-metoxyaethylxantynyl-8-)aminoacetic acid are perspective group of organic compounds for the subsequent leadthrough of synthesis and research of pharmacological activity with the purpose of creation on their basis of high-efficiency facilities for the improvement of activity of kidney.

**Key words:** ammonium salts of N-(3-methyl-7-β-metoxyaethylxantynyl-8-)aminoacetic acid, sharp toxicity, diuretic activity.

Рецензент: д. мед. н., проф. Л. В. Савченкова

УДК 615.322.61.57.014

### ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ ПРЕПАРАТА РАСТИТЕЛЬНОГО ПРОИСХОЖДЕНИЯ ФАЙБЕРЛЕКСА У БОЛЬНЫХ С СИНДРОМОМ РАЗДРАЖЕННОГО КИШЕЧНИКА И НАЛИЧИЕМ ОБСТИПАЦИИ

Н.А. Пересадин, В.М. Фролов, О.В. Круглова,

И.В. Санжаревская

Луганский государственный медицинский университет

#### Введение

В настоящее время во многих странах мира наблюдается расширение распространения заболеваний желудочно-кишечного тракта, при этом патология кишечника остаётся одним из наименее исследованных направлений современной клинической гастроэнтерологической науки и практики, в то время как в Украине, и в других государствах Европы возрастает частота хронических функциональных и воспалительных болезней дигестивной системы, в том числе аноректальной зоны [4, 12, 15, 18]. Заболевания желудочно-кишечного тракта (как органические, так и преимущественно функциональные) имеют большое социальное значение. Функциональной гастроэнтерологической патологией страдает в настоящее время значительное количество людей, главным образом работоспособного возраста. Некоторые формы подобных функциональных болезней вполне могут способствовать (и способствуют!) развитию серьёзных органических нарушений в различных отделах дигестивной сферы.

Ряд болезней органов пищеварения с преобладанием функциональных расстройств специалисты сегодня рассматривают как предпатологию язвенных поражений желудка и двенадцатиперстной кишки, определённых вариантов и клинических форм колита, холецистита, рака толстого кишечника [1, 10, 19-21]. Известно, что распознавание и чёткая идентификация функциональной патологии системы органов пищеварения зачастую занимает довольно много времени, поскольку лечащий врач, не