

ДОСЛІДЖЕННЯ ГОСТРОЇ ТОКСИЧНОСТІ ТА ДІУРЕТИЧНОЇ АКТИВНОСТІ АМОНІЄВИХ СОЛЕЙ 3-МЕТИЛ-7- β -МЕТОКСІЕТИЛКСАНТИНІЛ-8-ТІОАЦЕТАТУ

**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

Серцево-судинні хвороби є головним лихом ХХІ століття. Україна виходє на перше місце в світі по порушенням та несприятливим наслідкам захворювань серцево-судинної системи. За останні 10 років зросла захворюваність на ішемічну хворобу серця, міокардит, гіпертонічну хворобу, кардіоміопатію, хронічну серцеву недостатність [10]. Сучасна фармакотерапія цих захворювань, направлена на посилення водовидільної функції нирок, враховуючи використання діуретичних засобів [5, 6, 14, 15, 16]. Функція нирок і регулючі їх механізми постійно направлені на вирівнювання порушень водно-електролітного балансу організму. Знання механізмів регулюючих водно-натрієвий баланс в фізіологічних та патологічних ситуаціях, крайне важливо для розробки методів раціональної фармакотерапії діуретичними препаратами [3]. Порушення обміну натрія проявляється первино як зміна об'єму тіла. Збільшення внєклітинного об'єму характеризується наявністю лишку рідини і супроводжується утворенням набряків. При серцевій недостатності накопичення рідини частіше відбувається в інтерстиційному просторі нижніх кінцівок [2].

Арсенал діуретичних препаратів на сучасному фармацевтичному ринку різноманітний. Серед них синтетичні препарати різних хімічних груп та засоби рослинного походження [6].

Відомо, що механізм дії діуретичних засобів складний та багатогранний і пов'язаний з гальмуванням реабсорбції іонів

натрію в каналцях нефронів, збільшенням вмісту простагландинів ПГЕ₂ та активності калікреїн-кінінової системи, які покращують нирковий кровообіг та збільшують екскрецію натрію і води [4, 6, 13]. Сечогінний ефект синтетичних засобів (лазикс, буметанід, торасемід, гіпотіазид, етакринова кислота та ін.) супроводжується рядом побічних ефектів (гіпокаліємією, гіперурикемією, метаболічним алкалозом, тромбоцитопенією, алергічними реакціями тощо) [4, 9, 11, 17]. Враховуючи наведене вище, пошук фармакологічно активних речовин, які покращують функцію нирок та їх використання для лікування серцево-судинних захворювань, є актуальною проблемою сучасної експериментальної фармакології. Синтез модифікованих аналогів біологічно активних речовин природнього походження є пріоритетним напрямком наукових досліджень для вирішення цього питання. Протизапальна і антиоксидантна дія метилксантинів, нормалізація реологічних властивостей крові, є важливими ланками профілактики ускладнень при ниркової патології та серцево-судинної системи [2, 4].

Метою даної роботи було дослідження залежності гострої токсичності та діуретичної активності серед амонієвих солей 1-*n*-метилбензилтеобромін-8-іл-тіоетаноата в дослідах на лабораторних тваринах.

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

Матеріали і методи дослідження

Об'єктом дослідження були 8 сполук в ряду амонієвих солей 3-метил-7- β -метоксіетилксантиніл-8-тіоацетат, синтез яких здійснено на кафедрі біологічної хімії Запорізького державного медичного університету під керівництвом доктора фармацевтичних наук, професора М.І.Романенко.

Структура синтезованих сполук підтверджена за допомогою сучасних фізико-хімічних методів елементного аналізу, УФ-, ІК-, ПМР- і мас-спектро-метрії, зустрічним синтезом, а чистота синтезованих речовин контролювалася методом тонко-

шарової хроматографії. Дані речовини є білими кристалічними порошками, без запаху, з гірким смаком. Деякі з них розчинні у воді, легко розчинні у диметилфосфаміді, розчинні у спирті при нагріванні, практично не розчинні в ефірі, хлороформі.

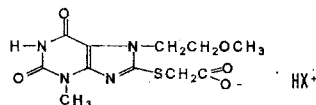
Гостру токсичність 8 сполук в ряду амонієвих солей 3-метил-7- β -метоксіетилксантиніл-8-тіоацетат вивчали на інтактних білих нелінійних мишах вагою 18-22 г. LD_{50} вираховували по методу Кьорбера [9]. Вивчення діуретичної активності даних сполук проводили на білих щурах лінії Вістар вагою 180-195 г за методом Є.Б. Берхіна [1]. Досліджувані речовини та препарат порівняння гіпотіазид в дозі 0,01 LD_{50} вводили внутрішньощлунково за допомогою металевого зонду. При проведенні експериментальних досліджень тварини знаходились в стан-дартних умовах згідно з нормами і принципами Директиви Ради ЄС по питанню захисту хребетних тварин, яких використовували для експериментальних та других наукових досліджень. Одержані результати обраховані методами варіаційної статистики за критерієм t Стюдента з використанням програмного забезпечення "Windows-2000", електронних таблиць Excel та пакету математичного опрацювання "Mathcard" [9].

Отримані результати та їх обговорення

Аналіз отриманих результатів (табл. 1) показує, що гостра токсичність амонієвих солей 3-метил-7- β -метоксіетилксантиніл-8-тіоацетат знаходиться в інтервалі від 610,0 мг/кг до 2620,0 мг/кг.

Таблиця 1

Гостра токсичність амонієвих солей 3-метил-7- β -метоксіетилксантиніл-8-тіоацетат



Дослідні сполуки №	X	LD_{50} , (M \pm m) мг/кг	
1	□ -7839	піперидин	920,0 \pm 40,0
2	□ -7840	морфолін	2460,0 \pm 80,5
3	□ -7841	гідроксіетиламоній	2540,0 \pm 79,8
4	□ -7842	піролідин	610,0 \pm 36,7
5	□ -7843	N,N-ди(β -гідроксіетил)амоній	960,0 \pm 80,1
6	□ -7844	β -гідроксіпропіламоній	1270,0 \pm 40,1
7	□ -7845	ізопропоксипропіламоній	1060,0 \pm 79,8
8	□ -7846	піперазин	2620,0 \pm 76,4

Найбільш токсичною (LD_{50} = 610 мг/кг) була піролідинова сіль 3-метил-7- β -метоксіетилксантиніл-8-тіоацетат (спол. № 4). Заміна піролідинової солі (спол. 4), на піперидинову (спол. 1), N,N-ди(β -гідроксіетил)амонієву (спол. 5), ізопропоксипропіламонієву (спол. 7), β -гідроксіпропіламонієву (спол. 6), морфолінову (спол. 2), гідроксіетиламонієву (спол. 3) піперазинову (спол. 8) молекулі 3-метил-7- β -метоксіетилксантиніл-8-тіоацетат приводе до зменшення гострої токсичності. По класифікації К.К.Сидорова [10] три сполуки (1, 4, 5) можна віднести до малотоксичних і п'ять (2, 3, 6-8) - є практично нетоксичними органічними речовинами.

Результати дослідження залежності діуретичної активності від хімічної структури амонієвих солей 3-метил-7- β -метоксіетилксантиніл-8-тіоацетата (табл. 2) свідчать, що всі сполуки № 1-№ 8 стимулюють видільну функцію нирок у щурів, підвищують сечовиділення за 4 години, спостереження у межах від 57,1% ($p < 0,05$) до 143,9% ($p < 0,01$). Серед досліджених сполук виражену діуретичну активність проявила амонієва сукцинатова сіль 3-метил-7- β -метоксіетилксантиніл-8-тіоацетата (спол. № 8), які сприяли збільшенню екскреції сечі у щурів на 110,5% ($p < 0,05$). Заміна піперазинової солі (спол. № 8) на ізопропоксипропіламонійну (спол. № 7), β -гідроксіпропіламонійну (спол. № 6) амонієві солі призводить до зменшення діуретичної активності на 18,8% і 26,1%, відповідно.

Таблиця 2

Діуретична активність амонієвих солей 3-метил-7- β -метоксіетилксантиніл-8-тіоацетат

Дослідні сполуки №	Доза, мг/кг	Діурез через				
		2 години		4 години		
		(M \pm m) мл	% к контролю	(M \pm m) в мл	% к контролю	
1	□ -7839	9,2	2,20 \pm 0,11	110,5	4,30 \pm 0,17*	161,6
2	□ -7840	24,6	2,07 \pm 0,09	104,0	4,18 \pm 0,12*	157,1
3	□ -7841	25,4	2,18 \pm 0,11	109,5	4,84 \pm 0,18*	181,9
4	□ -7842	6,1	3,21 \pm 0,09*	161,3	5,01 \pm 0,09*	188,3
5	□ -7843	9,6	4,79 \pm 0,15**	240,7	6,49 \pm 0,14**	243,9
6	□ -7844	12,7	3,53 \pm 0,13*	177,3	5,04 \pm 0,10*	189,4
7	□ -7845	10,6	3,37 \pm 0,06*	169,3	5,10 \pm 0,15*	191,7
8	□ -7846	26,2	3,74 \pm 0,14*	187,9	5,60 \pm 0,09**	210,5
Контроль	-	-	1,99 \pm 0,10	100	2,66 \pm 0,07	100
Гіпотіазид	25,0	2,48 \pm 0,10*	124,6	4,46 \pm 0,07*	167,7	

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

Найбільшу діуретичну активність виявила амонієва сіль N,N-ди(β-гідроксіетил) 3-метил-7-β-метоксіетилксантиніл-8-тіоацетата (спол. № 5), яка збільшувала виділення сечі на 143,9% (p<0,01). Заміна N,N-ди(β-гідроксіетил)амонієвої солі N-(3-метил-7-ацетил-метилксантиніл-8)-піперазинію (спол. № 5) на піролідінову N-(3-метил-7-ацетилметилксантиніл-8)-піперазинію (спол. № 4) та гідроксіетиламонієву N-(3-метил-7-ацетилметилксантиніл-8)-піперазинію (спол. № 3) амонієві солі призводить до втрати діуретичної активності.

Таким чином, проведенні дослідження показали, що сполука № 4 перевершує діуретичну дію гіпотіазиду в 2,68 рази і може бути рекомендована для подальшого доклінічного дослідження.

Висновки

1. Найбільшу діуретичну активність проявила амонієва сіль N,N-ди(β-гідроксі-етил) 3-метил-7-β-метоксіетилксантиніл-8-тіоацетата, яка збільшувала фільтраційну діяльність нирок у тварин на 143,9% та перевищувала діуретичний ефект гіпотіазиду в 2,68 рази.

2. Амонієві солі 3-метил-7-β-метоксіетилксантиніл-8-тіоацетата є перспективною групою в хімічному та фармакологічному відношенні синтезу і створенню на їх основі високоактивних діуретичних засобів.

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. Доклінічні дослідження лікарських засобів / за ред. О.В. Стефанова. - Київ : Авіцена, 2001. - 528 с.
4. Зверев Я.Ф. Фармакология и клиническое использование экстремального действия диуретиков / Я.Ф.Зверев, В.М.Брюханов. - М.: Медицинская книга; Н.Новгород: Изд-во НГМА, 2000. - 256 с.
5. Лапач С.Н. Статистические методы в медикобиологических исследованиях с использованием EXCEL / С.Н.Лапач, А.В.Чубенко, П.Н.Бабиц. - Киев : Моріон, 2000. - 320 с.
6. Машковский М.Д. Лекарственные средства / М.Д.Машковский. - [изд. 15-е, перераб., испр. и доп.]. - М.: Новая волна, 2005. - 1200 с.

7. Синтез, фізико-хімічні властивості іліденопохідних 8-гідразино-1-п-метилбензилтеоброміну / М.І.Романеко, Д.Г.Іванченко, Р.В.Жмуркін [та інші.] // Запорожский мед. журнал. - 2005. - 2005. - №6 (33). - С.144-147.

8. Синтез та антиоксидантна дія іліденгідразинопохідних 3-метил-7-п-фторбензил-ксантину / М.І.Романеко, Д.Г.Іванченко, І.Ф.Беленічев [та інші.] // Запорожский мед. журнал. - 2007. - №4 (43). - С.154-157.

9. Сернов Л.Н. Элементы экспериментальной фармакологии / Л.Н.Сернов, В.В.Гацура. - М. : Медицина, 2000. - С.308-328.

10. 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.

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 / G.Manning, A.Joy, C.J.Mathias [et al.] // J. Hum. Hypertens. - 1996. - № 7. - P. 443-448.

12. 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.

13. Pentoxifylline improves circulatory and metabolic recovery after cardiopulmonary resuscitation / L.Bahlmann, H.Pagel, S.Klaus [et al.] // Resuscitation. - 2000. - V.47, № 1. - P.191-194.

14. Synergistic effect of theophylline and procaterol on interleukin-5-induced degranulation from human eosinophils / Fujisava Takao, Kato Yoshiko, Terada Akihiko [et al.] // J.Asthma. - 2002. - Vol.39, № 1. - P.21-27.

15. Wong S.G. The role of mitochondrial injury in bromobenzene and furosemide induced hepatotoxicity / S.G.Wong, J.W.Card, W.J.Racz // Toxicol. Lett. - 2000. - Vol. 116 (3). - P. 171-181.

Резюме

Корнієнко В.І., Самура Б.А., Романенко М.І., Мартинюк О.О., Деримедвідь Л.В. Дослідження гострої токсичності та діуретичної активності амонієвих солей 3-метил-7-β-метоксіетилксантиніл-8-тіоацетату.

Проведено експериментальне дослідження гострої токсичності та впливу вперше синтезованих амонієвих солей 3-метил-7-β-метоксіетилксанти-

нил-8-тіоацетату на видільну функцію нирок лабораторних тварин. Встановлено, що найбільшу діуретичну активність виявила амонійна сіль N,N-ди(β-гідроксиетил) 3-метил-7-β-метоксietилксантиніл-8-тіоацетата (спол. № 5), яка в дозі 9,6 мг/кг збільшувала виділення сечі у щурів на 143,9 % та за діуретичним ефектом перевищувала гіпотіазид на 76,2%. Амонієві солі N-(3-метил-7-ацетилметилксантиніл-8-)піперазинію є перспективною групою органічних речовин для подальшого проведення синтезу та дослідження фармакологічної активності з метою створення на їх основі високо-ефективних засобів для покращення діяльності нирок.

Ключові слова: нирки, діуретична активність, амонієві солі 3-метил-7-β-метоксietилксантиніл-8-тіоацетат.

Резюме

Корниенко В.И., Самура Б.А., Романенко М.И., Мартынюк А.А., Деримедведь Л.В. Исследование острой токсичности и диуретической активности аммониевых солей 3-метил-7-β-метоксietилксантинил-8-тіоацетата.

Проведено експериментальное исследование острой токсичности и влияние впервые синтезированных аммониевых солей 3-метил-7-β-метоксietилксантинил-8-тіоацетата на выделительную функцию почек лабораторных животных. Установлено, что наибольшую диуретическую активность обнаружила аммонийная соль N,N-ди-(β-гидроксиэтил) 3-метил-7-β-метоксietилксантинил-8-тіоацетата (соед. № 5), которая в дозе 9,6 мг/кг увеличивала выделение моче у крыс на 143,9 % но за диуретическим эффектом превышала гипотиазид на 76,2%. Аммониевые соли N-(3-метил-7-ацетилметилксантинил-8-)піперазинію есть перспективной группой органических веществ для последующего проведения синтеза и исследования фармакологической активности с целью создания на их основе высокоэффективных средств для улучшения деятельности почек.

Ключевые слова: почки, диуретическая активность, амониевые соли 3-метил-7-β-метоксietилксантинил-8-тіоацетат.

Summary

Kornienko V.I., Samura B.A., Romanenko M.I., Martinyuk A.A., Derimedved L.V. Research of sharp toxicity and diuretic activity of ammonium salts of 3-methyl-7-β-methoxyethylxantynyl-8-thyoacetat.

Research of sharp toxicity and diuretic activity of ammonium salts of 3-methyl-7-β-methoxyethylxantynyl-8-thyoacetat derivatives. It is set that ammonium salt of N,N-dy(β-hydroxyethyl) of 3-methyl-7-β-acetyl-xantyn-8-thyoacetat (comp. №5) have shown the most diuretic activity in a dose 9,6 mg/kg increased rats' urine selection at 180,7% and exceeded the diuretic effect of hypothyazide at 143,9%. Ammonium salts of N-(3-methyl-7-acetyl-xantyn-8-)piperasiniy 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: kidney, diuretic activity, ammonium salts of 3-methyl-7-β-methoxyethylxantynyl-8-thyoacetat.

Рецензент: д.мед.н., проф. О.П.Гудзенко

УДК 612.017.1:617.735

ПРИМЕНЕНИЕ ЦИКЛОФЕРОНА В ОФТАЛЬМОЛОГИИ

Н.М.Сергиенко, А.М.Петруня

Национальная медицинская академия последипломного образования им. П.Л.Шупика

*ГЗ «Луганский государственный медицинский университет»
Луганский областной центр глазных болезней*

Вступление

Современное лечение заболеваний органа зрения предполагает использование препаратов с иммунокоригирующей, антиоксидантной и адаптогенной активностью [2,8,9]. Это касается многих дистрофических и воспалительных поражений роговой оболочки, увеального тракта, зрительного нерва и сетчатки, которые сопровождаются выраженными иммунными, микроциркуляторными и биохимическими нарушениями [7,11-15,18].

В данной работе представлен наш опыт использования препарата циклоферон в комплексной терапии и реабилитации пациентов с заболеваниями органа зрения воспалительного и дистрофического генеза с наличием нарушений иммунной системы. Этот препарат разрешен к клиническому применению и зарегистрированный в Украине.

Циклоферон относится к иммуномодулирующим и противовирусным средствам. Препарат представляет собой высокомолекулярный индуктор образования эндогенного интерферона. Эффективность препарата обусловлена широким спектром биологической активности: противовоспалительное, антипролиферативное, противовирусное, иммуномодулирующее, противоопухолевое действие. Циклоферон при введении в организм потенцирует образование и содержание в тканях и органах высоких титров бета- и альфа-интерферонов. Особо высокое содержание интерферонов определяется в тканях и органах, содержащих большое количество лимфоидных элементов: печень, селезенка, легкие, слизистая оболочка кишечника. Так же препарат активизирует стволовые