

Коваленко Св.М. Термогравіметричний аналіз компонентів таблеток для лікування діабетичних ускладнень.

У статті наведені дані термогравіметричного аналізу діючих та допоміжних речовин, що входять до складу таблеток «Тіотарин». Встановлено, що до складу нового препарату входять різні по своїм фізико-хімічним властивостям речовини. Визначені оптимальні температурні режими технологічного процесу.

Ключові слова: цукровий діабет, тіоктова кислота, таурин, термогравіметричний аналіз.

Резюме

Коваленко Св.Н. Термогравіметричний аналіз компонентів таблеток для лікування діабетичних ускладнень.

В статті приведені дані термогравіметричного аналізу діючих та допоміжних речовин, що входять до складу таблеток «Тіотарин». Встановлено, що до складу нового препарату входять різні по своїм фізико-хімічним властивостям речовини. Визначені оптимальні температурні режими технологічного процесу.

Ключевые слова: сахарный диабет, тиоктовая кислота, таурин, термогравіметричний аналіз.

Summary

Kovalenko Sv.N. Thermogravimetric analysis of components of the tablets for treatment of diabetic complications.

In article the data of thermogravimetric analysis of active and auxiliary substances consisting a developed preparation has been tablets «Tiotarin». It has been set that preparation composition includes substances different in the physical and chemical properties. Optimum temperature modes of technological process have been set up.

Key words: sugar diabetes, thioctic acid, taurine, thermogravimetric analysis.

Рецензент: д.фарм.н., проф. Є.В. Гладух

ВЛИЯНИЕ АММОНИЕВЫХ СОЛЕЙ N-(3-МЕТИЛ-7-АЦЕТИЛМЕТИЛ-КСАНТИНИЛ)-8-N-ЗАМЕЩЕННЫХ ПИПЕРАЗИНИИ НА ВЫНОСЛИВОСТЬ КРЫС К ФИЗИЧЕСКИМ НАГРУЗКАМ

**В.И. Корниенко, В.В. Шикова, Б.А. Самура,
Н.И. Романенко, Т.Н. Рак**

*Харьковская государственная зооветеринарная академия
Национальный фармацевтический университет (Харьков)*

Запорожский государственный медицинский университет

Крымский государственный медицинский университет (Симферополь)

Введение

Важной проблемой современной экспериментальной фармакологии является поиск новых фармакологических веществ, повышающих выносливость организма к высоким физическим и нервно-психическим нагрузкам, экономному потреблению кислорода и быстрому восстановлению энергетических ресурсов при различных экстремальных ситуациях, а также при выполнении тяжелой физической работы [2,15].

Использование лекарственных средств с метаболическим механизмом действия занимает ведущее место с целью повышения выносливости организма к физическим нагрузкам [9]. При выполнении тяжелой мышечной работы в организме человека накапливается высокая внутриклеточная концентрация жирных кислот, что приводит к снижению утилизации глюкозы и скорости синтеза АТФ. При ишемии миокарда основным механизмом синтеза АТФ становится анаэробный гликолиз с образованием АТФ, с накоплением лактата и пирувата [14]. В митохондриях кардиомиоцитов скапливается большое количество недоокисленных жирных кислот, которые оказывают разрушающее действие на клеточные мембраны кардиомиоцитов и угнетают функцию сердечно-сосудистой системы и уменьшают способность выполнять физические нагрузки [1].

Для стимулирования метаболических процессов и повышения выносливости по отношению к физическим нагрузкам, уменьшения явлений физического и умственного перенапряжения, ускорения реабилитации больных в послеоперационном периоде в клинической практике применяют милдронат [8, 13]. Милдронат про-

Актуальні проблеми фармації та фармакотерапії

являет антиишемическое и антигипоксическое действие, оказывает помощь кардиомиоцитам использовать имеющиеся ресурсы, что способствует улучшению состояния больных ишемической болезнью сердца, осложненной сердечной недостаточностью [4, 6, 16].

При больших физических нагрузках организм потребляет большее количества энергии, и в клетках происходит временное снижение содержания жирных кислот (источника энергии), а как только нагрузки снижаются, жирные кислоты накапливаются в клетках вновь [10, 12]. Милдронат стимулирует кардиомиоциты к оптимизации клеточного производства энергии в условиях кислородного голодания, что является своеобразным тренингом. Приспособленные клетки выживают там, где неподготовленные погибают, и повышается выносливость организма к физическим нагрузкам [5].

Вместе с выраженным адаптогенным действием милдронат может вызывать целый ряд нежелательных побочных эффектов: возможна диспепсия, учащение сердечного ритма, снижение или повышение АД, аллергические реакции, что ограничивает его применение в медицинской практике.

В этой связи цель данного исследования состояла в изучении влияния впервые синтезированных аммониевых солей N-(3-метил-7-ацетилметилксантинил)-8-N-замещенных пиперазиния на выносливость крыс по отношению к физическим нагрузкам.

Связь работы с научными программами, планами, темами. Исследование выполнено в соответствии с основным планом научно-исследовательских работ (НИР) Харьковской государственной зооветеринарной академии, Национального фармацевтического университета и Запорожского государственного медицинского университета и является фрагментом НИР по проблеме «Получения, физико-химические свойства, биологическое действие и изучение влияния ксенобиотиков на метаболические процессы» (№ госрегистрации 0105U002815, шифр ИН 15.00.02.01).

Целью исследования было изучение влияния аммониевых солей N-(3-метил-7-ацетилметилксантинил)-8-N-замещенных пиперазиния на выносливость крыс по отношению к физическим нагрузкам.

Материалы и методы исследования

В качестве объекта исследования использованы впервые синтезированные производные аммониевых солей N-(3-метил-7-ацетилметилксантинил)-8-N-замещенных пиперазиния (соед. №

1-16). В опытах на крысах линии Wistar массой 160-190 г было изучено влияние новых органических веществ на выносливость крыс по отношению к физическим нагрузкам [3, 11]. После тщательного растирания субстанций исследуемых веществ с твином-80 в физиологическом растворе их вводили внутрибрюшинно в дозе 0,01 ЛД₅₀ в обычных объемах жидкости. Спустя 30 минут после введения изучаемых веществ крыс помещали в плавательный бассейн с температурой воды 27±0,5°C. Для выяснения влияния исследуемых соединений на физическую работоспособность к хвосту крысам прикрепляли нагрузку, которая составляла 10% от массы тела. Уровень физической работоспособности оценивался по тесту максимальной длительности плавания крыс в бассейне. Определение степени физической выносливости проводили по тесту вынужденного плавания крыс до невозможности удержания их на поверхности воды. Критерием утомления и прекращения плавания считали первое «ныряние» с погружением носовых ходов в воду. Регистрацию времени плавания крыс проводили с помощью секундомера. В каждой серии опытных и контрольных групп было по 5 животных. При проведении экспериментальных исследований животные находились в стандартных условиях согласно нормам и принципам Директивы Совета ЕС по вопросам защиты позвоночных животных, которых использовали для экспериментальных и других научных целей [3].

В качестве препарата сравнения использовали милдронат. Экспериментальные данные обрабатывали общепринятыми методами вариационной статистики по критерию t Стьюдента с использованием программного обеспечения "Windows-2000", электронных таблиц Excel [7].

Полученные результаты и их обсуждение

Представленные результаты экспериментальных исследований (табл.) свидетельствуют, что некоторые аммониевые соли N-(3-метил-7-ацетилметилксантинил)-8-N-замещенных пиперазиния (соед. 1-16), повышали выносливость крыс по отношению к физическим нагрузкам, но степень их влияния была различной. После внутрибрюшинного введения крысам никотиновой соли N-(3-метил-7-ацетилметилксантинил)-8-N-β-гидроксиэтилпиперазиния (соед. 11) в дозе 8,7 мг/кг наблюдали увеличение длительности пребывания крыс в бассейне. Стимулирующее влияние на физическую выносливость крыс проявилось увеличением времени плавания крыс в бассейне. Так, под действием соединения 11 длительность плавательной пробы

с нагрузкой повысилась в опыте до $38,43 \pm 1,75$ с ($p < 0,05$). Можно предположить, что повышение уровня физической выносливости связано с активацией свободнорадикальных процессов [2, 10].

Таблица

Влияние аммониевых солей N-(3-метил-7-ацетилметилксантинил)-8-N-замещенных пиперазиния на физическую выносливость крыс к физическим нагрузкам (n=5)

Соединение №	Шифр	Доза, мг/кг	Время плавания крыс в бассейне, с.		
			M±m	Доверительный интервал при p=0,05	В % к контролю
1	γ	5,6	19,67±1,35	16,37÷22,97	96,3
2	γ	10,75	18,86±1,14	16,06÷21,66	92,4
3	γ	8,4	28,43±2,26*	22,93÷33,93	139,8
4	γ	12,2	30,43±1,51*	27,73÷34,13	148,9
5	γ	15,2	15,29±1,26*	12,19÷18,39	74,8
6	γ	16,7	14,86±1,53*	11,16÷18,56	72,7
7	γ	19,9	17,57±1,35	14,27÷20,87	86,0
8	γ	18,7	13,29±1,19*	10,39÷16,19	65,1
9	γ	13,2	32,57±2,67*	26,07÷39,07	159,4
10	γ	13,7	35,14±2,15*	29,84÷40,44	172,0
11	γ	8,7	38,43±1,75*	34,13÷42,73	188,1
12	γ	6,3	36,57±1,22*	33,57÷39,57	174,6
13	γ	15,9	31,57±1,62*	27,57÷35,57	154,5
14	γ	14,1	17,86±1,80	14,96÷20,79	87,4
15	γ	20,8	27,57±1,73*	23,37÷31,77	134,9
16	γ	9,8	18,14±1,33	14,84÷21,44	88,1
Милдронат		10,0	35,14 ± 2,43*	29,24÷38,04	172,0
Контроль		-	20,43 ± 1,19	17,53÷23,33	100

Примечание: * - при $p < 0,05$ по сравнению с контролем.

Замена никотиновой соли молекулы N-(3-метил-7-ацетилметилксантинил)-8-N-гидроксиэтилпиперазиния (соед. 11) на оротовую (соед. 12), глутаминовую (соед. 10), аспаргановую (соед. 9), салициловую (соед. 13), цитратную (соед. 4) и сукцинатовую (соед. 3) приводит к уменьшению физической выносливости животных на 74,6%, 72%, 59,4%, 48,9% и 39,8% соответственно по сравнению с соединением 11.

Другие аммониевые соли 4-аминобутанат (соед. 8), 2-аминопропионат (соед. 6), ацетиоацетат (соед. 5), бензоат (соед. 14), оротат (соед. 16) и оксалат (соед. 2) проявили депримирующее действие. Длительность пребывания в плавательном бассейне уменьшилась с $17,86 \pm 1,80$ с до $18,86 \pm 1,14$ с ($p < 0,05$) после внутрибрюшинного введения этих соединений. Стимулирующий эффект соединения 11 на тонус скелетной мускулатуры крыс, по-видимому обусловлен их антигипоксическим действием за счет влияния на транспорт медиаторных трансмитеров и за счет увеличения содержания в головном мозге γ-аминомасляной кислоты [17]. Выраженное угнетающее действие на тонус скелетной мускулатуры оказало соединение 8 – 4-аминобутанат N-(3-метил-7-ацетилметилксантинил)-8-N-гидроксиэтилпиперазиния, которое после внутрибрюшинного введения в дозе 18,7 мг/кг вызывало статистически достоверное сокращение времени длительности плавания крыс в бассейне на 34,9% ($p < 0,05$). Под действием препарата сравнения милдроната в дозе 10 мг/кг наблюдали выраженное увеличение физической выносливости крыс, которое проявлялось увеличением продолжительности принудительного плавания крыс с нагрузкой на 72% ($p < 0,05$).

Таким образом, проведенные экспериментальные исследования показали, что соединение 11 повышает физическую выносливость животных, превосходит действие милдроната на 16,8%, а соединение 8 проявляет депримирующую активность, уменьшая физическую выносливость к физическим нагрузкам лабораторных животных.

Выводы

1. Соединение 11 – никотиновая соль N-(3-метил-7-ацетилметилксанти-нил)-8-N-β-гидроксиэтилпиперазиния при внутрибрюшинном введении повышает выносливость крыс к физическим нагрузкам и превышает активность милдроната на 16,8%.

2. Соединение 8 проявляет депримирующую активность, уменьшая физическую работоспособность лабораторных животных на 34,9%.

Литература

1. Балуда М.В. Изменения показателей центральной гемодинамики у больных ИБС, стабильной стенокардией напряжения на фоне терапии милдронатом / М.В. Балуда, В.В. Викентьев, В.М. Фомина // РКЖ. – 2007. - № 4 (66). – С. 48-51.

2. Горанчук В.В. Гипокситерапия / В.В. Горанчук, Н.И. Сапова, А.О. Иванов. – СПб.: Элби-СПб, 2003. – 536 с.

3. Доклінічні дослідження лікарських засобів / За ред. О.В. Стефанова. - Київ: Авіцена, 2001. - 528 с.

4. Дзерве В.Я. Динамика толерантности к физической нагрузке у пациентов с ишемической болезнью сердца и периферической болезнью артерий на фоне длительной терапии милдронатом / В.Я. Дзерве, Ю.М. Поздняков // РКЖ. - 2011. - №1 (87). - С. 49-55.

5. Калвиньи И.Я. Милдронат и механизмы оптимизации клеточного производства энергии в условиях кислородного голодания / И.Я. Калвиньи // Мат-лы III Междунар. симпозиума "Цереброкардиальная патология – новое в диагностике и лечении" (Судак, 26–29 апр. 2001 г.). - Судак, 2001. - С. 3-16.

6. Костюченко А.Л. Антигипоксанта милдронат в остром периоде инфаркта миокарда / А.Л.Костюченко, Н.Ю.Семиголовский // Антигипоксанта и актопротекторы: итоги и перспективы: материалы Российской науч. конф. - СПб.: ВМедА, 1994. - Вып. 2. - С. 126.

7. Лапач С.Н. Статистические методы в медико-биологических исследованиях с использованием EXCEL / С.Н. Лапач, А.В. Чубенко, П.Н. Бабич. - Киев: Морион, 2000. - 320 с.

8. Лукьянова Л.Д. Гипоксия при патологиях. Молекулярные механизмы и принципы коррекции / Л.Д. Лукьянова // Перфторорганические соединения в биологии и медицине: сб. науч. тр. - СПб., 2001. - С. 56-69.

9. Машковский М.Д. Лекарственные средства / М.Д.Машковский. - [изд. 15-е, перераб., испр. и доп.]. - М.: Новая Волна, 2009. - 1206 с.

10. Оковитый С.В. Клиническая фармакология антигипоксантов. Ч.1 / С.В. Оковитый // ФАРМиндекс-Практик. - 2004. - Вып.6. - С. 30-39.

11. Сернов Л.Н. Элементы экспериментальной фармакологии / Л.Н. Сернов, В.В. Гацура. - М.: Медицина, 2000. - 352 с.

12. Гейченко В.П. Возможности использования метаболического корректора милдроната в комплексном лечении хронической сердечной недостаточности с сохраненной систолической функцией / В.П.Гейченко, А.В. Курята, О.В. Мужчиц // Медик. неотлож. сост. - 2007. - № 1 (8). - С. 73-78.

13. Dambrova M. Mildronate: cardioprotective action through carnitine-lowering effect / M. Dambrova, E. Liepinsh, I. Kalvins // Trends. Cardiovasc. Med. - 2002. - Vol. 12, Iss. 6. - P. 275-279.

14. Foster G.E. Effects of two protocols of intermittent hypoxia on human ventilatory, cardiovascular and cerebral responses to hypoxia / G.E.Foster, D. C. McKenzie, W. K. Milsom // J. Physiol. - 2005. - Vol. 567. - P. 689-699.

15. Levine B.D. Intermittent hypoxic training: fact and fancy / B.D.Levine // High Alt. Med. Biol. - 2002. - Vol. 3, № 2. - P. 177-193.

16. Neubauer J.A. Invited review: Physiological and pathophysiological responses to intermittent hypoxia / J.A. Neubauer // J. Appl. Physiol. - 2001. - Vol. 90, № 4. - P. 1593-1599.

17. Nickels T.J. Effect of theophylline and aminophylline on transmitter release at the mammalian neuromuscular junction is not mediated by cAMP / T.J. Nickels, A.D. Schwartz, D.E. Blevins [et al.] // Clin. Exp. Pharmacol. Physiol. - 2006. - Vol. 33, № 5-6. - P. 465-470.

Резюме

Корниенко В.И., Шикова В.В., Самура Б.А., Романенко Н.И., Рак Т.Н. Влияние аммониевых солей N-(3-метил-7-ацетилметилксантинил)-8-N-замещенных пиперазиния на выносливость крыс к физическим нагрузкам.

Проведено исследование влияния аммониевых солей N-(3-метил-7-ацетилметилксантинил)-8-N-замещенных пиперазиния на выносливость крыс по отношению к физическим нагрузкам по тесту принудительного плавания с нагрузкой в плавательном бассейне. Установлено, что никотиновая соль N-(3-метил-7-ацетилметилксантинил)-8-N-β-гидроксиэтилпиперазиния (соед. 11) при внутривентральном введении повышает физическую выносливость крыс и превышает активность милдроната на 16,8%. Соединение 8 уменьшает физическую выносливость крыс к физическим нагрузкам на 34,9%.

Ключевые слова: аммониевые соли N-(3-метил-7-ацетилметилксантинил)-8-N-замещенных пиперазиния, физическая выносливость.

Резюме

Корнієнко В.І., Шикова В.В., Самура Б.А., Романенко Н.І., Рак Т.М. Вплив амонієвих солей N-(3-метил-7-ацетилметилксантинил)-8-N-заміщених піперазину на витривалість щурів до фізичних навантажень.

Проведено дослідження впливу амонієвих солей N-(3-метил-7-ацетилметилксантинил)-8-N-заміщених піперазину на витривалість щурів по відношенню до фізичних навантажень по тесту примусового плавання з навантаженням в плавальному басейні. Встановлено, що нікотинова сіль N-(3-метил-7-ацетилметилксантинил)-8-N-β-гидроксиетилпіперазину (спол. 11) при внутрішньочеревинному введенні підвищує фізичну витривалість щурів і перевищує активність милдронату на 16,8%. Сполука 8 зменшує фізичну витривалість щурів до фізичних навантажень на 34,9%.

Ключові слова: амонієві солі N-(3-метил-7-ацетилметилксантинил)-8-N-заміщених піперазину, фізична витривалість.

Summary

Kornienko V.I., Shikova V.V., Samura B.A., Romanenko N.I., Rak T.N. Influence of ammonium salts of N-(3-methyl-7-acethylmethylxanthinil)-8-N- of piperazine on rats endurance to the physical loadings.

Research of influence of ammonium salts of N-(3-methyl-7-acethylmethylxanthinil)-8-N- substituted of piperazine on rats endurance in relation to the physical loadings on the test of the forced swimming with loading in a swimming pool is conducted. It is set that nicotinic salt of N-(3-methyl-7-acethylmethylxanthinil)-8-N-substituted of piperazine (comp. 11) at intra peritoneal introduction promotes physical rats endurance and exceeds mildronate activity on 16,8%. Compaund 8, diminishes physical rats endurance on 34,9%.

Key words: ammonium salts of N-(3-methyl-7-acethylmethylxanthinil)-8-N- substituted of piperazine, physical endurance.

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