

УДК 615.011:547.857.4

В.И. Корниенко

Харьковская государственная зооветеринарная академия

ИССЛЕДОВАНИЕ ВЛИЯНИЯ АММОНИЕВЫХ СОЛЕЙ N-(3-МЕТИЛ-7-β-МЕТОКСИЭТИЛКСАНТИНИЛ)-8-АМИНОАЦЕТАТА НА ФИЗИЧЕСКУЮ РАБОТОСПОСОБНОСТЬ КРЫС

Проведено исследование влияния аммониевых солей N-(3-метил-7-β-метоксиэтилксантинил)-8-аминоацетата на работоспособность крыс по отношению к физическим нагрузкам по тесту принудительного плавания с нагрузкой в плавательном бассейне. Установлено, что соединение 11-7 аммонийная соль i-пропоксипропиламония 3-метил-7-β-метоксиэтилксантинил-8-аминоацетата повышает физическую работоспособность крыс и превышает действие милдроната на 4 %.

Ключевые слова: аммониевые соли N-(3-метил-7-β-метоксиэтилксантинил)-8-аминоацетата, работоспособность крыс.

ВВЕДЕНИЕ

Поиск фармакологических веществ, повышающих работоспособность организма, является важной задачей современной экспериментальной фармакологии. Утомление возникает под воздействием продолжительной работы, проявляется в уменьшении силы и выносливости мышц, в возрастании затрачиваемой энергии, гипоксии, ухудшении координации движений. При выполнении тяжелой мышечной работы в организме накапливается высокая внутриклеточная концентрация жирных кислот, что приводит к развитию гипоксии и снижению скорости синтеза АТФ [1, 7].

Гипоксию рассматривают как одну из причин снижения физической работоспособности и несоответствия потребности клетки в энергопродукции системы митохондриального окислительного фосфорилирования [9]. Нарушение продукции энергии в клетке при гипоксии наблюдается при расстройстве внешнего дыхания, кровообращения в легких, кислородтранспортной функции крови, изменении кровообращения и микроциркуляции в мышечных тканях [4, 14].

Для гипоксии характерна недостаточность митохондриального окислительного фосфорилирования в связи с уменьшением поступления кислорода в митохондрии. Нарушение митохондриального окисления составляет суть любой формы гипоксии и обуславливает качественно различные метаболические и структурные

сдвиги в различных органах и тканях. Уменьшение концентрации АТФ в клетке приводит к уменьшению физической работоспособности [5].

Среди лекарственных препаратов синтетического происхождения выделяют производные 3-метилксантинов, которые структурно близки к эндогенным пуриновым основаниям [13, 15]. Известно, что пуриновые нуклеотиды и нуклеозиды оказывают существенное внеклеточное действие на возбудимые мембраны и могут участвовать в физиологических регуляторных процессах. Вероятность синтеза целевых структур, стимулирующих метаболические процессы и повышающих выносливость к гипоксии и физическим нагрузкам, нами установлена с помощью компьютерного прогнозирования. Сочетание широкого спектра фармакологических свойств, влияния на многие биохимические процессы открывают широкие возможности для дальнейших исследований производных 3-метилксантинов [8, 12].

Целью данного исследования было изучение влияния аммониевых солей N-(3-метил-7-метоксиэтилксантинил)-8-аминоацетата на физическую работоспособность крыс на фоне физических нагрузок.

Работа выполнена в рамках научной программы научно-исследовательских работ Национального фармацевтического университета по проблеме «Создание новых лекарственных препаратов» (№ госрегистрации 0198U007008), а также в соответствии с основным планом научно-исследовательских работ (НИР) Харьковской

государственной зооветеринарной академии 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).

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В качестве объекта исследования были взяты впервые синтезированные аммониевые соли N-(3-метил-7-β-метоксиэтилксантинил)-8-аминоацетата (соед. № 1-11). Синтез веществ осуществлен на кафедре биологической химии Запорожского государственного медицинского университета под руководством доктора фармацевтических наук, профессора Романенко Н.И. [5].

В опытах на белых крысах линии Wistar массой 180-200 г было изучено влияние новых органических веществ на выносливость крыс по отношению к физическим нагрузкам. Животные были поделены на 13 групп по 7 крыс в каждой. Для оценки влияния аммониевых солей N-(3-метил-7-β-метокси-этилксантинил)-8-аминоацетата на физическую работоспособность был использован тест принудительного плавания до утомления с грузом (10 % от массы тела), который закрепляли на основании хвоста. После тщательного растирания субстанций исследуемых веществ с твином-80 в физиологическом растворе их вводили внутрибрюшинно в дозе 0,01 ЛД₅₀. Все препараты разводили в физио-

логическом растворе и вводили однократно на тощак в объеме 0,5 мл. Спустя 30 минут после введения изучаемых веществ крыс помещали в плавательный бассейн с температурой воды 27±0,5°C. Уровень физической работоспособности оценивали по тесту максимальной длительности плавания крыс в бассейне. Определение степени физической выносливости проводили по тесту вынужденного плавания крыс до невозможности удержания 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 [2, 11]. В качестве эталонного препарата сравнения был использован милдронат [3].

При проведении экспериментальных исследований животные находились в стандартных условиях вивария в соответствии с положениями и требованиями «Европейской конвенции защиты позвоночных животных, которых используют для экспериментальных и научных целей» (Страсбург, 1986 г.) и «Общими этическими принципами экспериментов на животных» (Киев, 2001). Экспериментальные данные обрабатывали общепринятыми методами вариационной статистики с использованием программного обеспечения версии Microsoft Office Excel 2003. Достоверность различий между экспериментальными группами оценивали при помощи t-критерия Стьюдента и U-критерия Уитни-Манна компьютерной программы «STATISTICA® for Windows 6.0» [6, 10].

Таблица

ВЛИЯНИЕ АММОНИЕВЫХ СОЛЕЙ ЗАМЕЩЕННЫХ 3-МЕТИЛ-7-β-МЕТОКСИ-ЭТИЛКСАНТИНИЛ-8-АМИНОАЦЕТАТА НА ФИЗИЧЕСКУЮ РАБОТОСПОСОБНОСТЬ КРЫС

Соединение №	Шифр	Доза, мг/кг	Время плавания крыс в бассейне, с		
			M±m	Доверительный интервал при p=0,05	В % к контролю
1	γ-7887	16,8	17,29±1,27	14,19÷20,39	80,4
2	γ-7935	23,1	18,25±1,43	14,75÷21,75	84,9
3	γ-7936	22,2	27,75±1,46	24,15÷31,35	129,1
4	γ-7937	23,6	32,37±1,32*	29,17÷35,57	150,6
5	γ-7938	6,15	23,75±1,96	18,95÷28,55	110,5
6	γ-7939	17,9	21,87±1,56	18,57÷25,37	101,7
7	γ-7940	11,3	30,57±1,21*	27,60÷33,54	141,3
8	γ-7943	7,8	18,38±1,57	14,48÷22,28	85,5
9	γ-7944	15,4	28,43±1,48*	24,83÷32,03	132,2
10	γ-7945	15,8	34,75±1,71*	30,56÷38,94	161,6
11	γ-7946	13,4	37,62±1,95*	32,82÷42,42	174,9
Милдронат		10,0	36,75 ± 1,71*	32,56÷40,94	170,9
Контроль		–	21,57 ± 1,13	18,80÷24,34	100

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

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Результаты экспериментальных исследований влияния аммониевых солей N-(3-метил-7-β-метоксиэтилксантинил)-8-аминоацетата на физическую работоспособность представлены в таблице.

Установлено, что исследуемые вещества (соед. 3, 4, 7, 9-11) по сравнению с контрольной группой повышают физическую работоспособность крыс, но степень их влияния была различной.

После внутрибрюшинного введения крысам аммонийной соли *i*-проп-оксипропиламония 3-метил-7-β-метоксиэтилксантинил-8-аминоацетата (соед. 11) наблюдали увеличение времени продолжительности плавания крыс в бассейне. Стимулирующее влияние соединения 11 на физическую работоспособность и длительность плавательной пробы с нагрузкой статистически значимо возросло на 74,9 % ($p < 0,01$) по сравнению с контрольной группой. Замена аммониевой соли *i*-проп-оксипропиламония 3-метил-7-β-метоксиэтилксантинил-8-аминоацетата (соед. 11) на диэтиламмонийную (соед. 10), морфолиновую (соед. 4), дигидроксиэтиламмонийную (соед. 9) приводит к уменьшению физической работоспособности животных по сравнению с соединением 11 на 61,6, 50,6 и 32,2 % соответственно. При замене дигидроксиэтиламмониевой соли 3-метил-7-β-метоксиэтилксантинил-8-аминоацетата (соед. 9) на β-гидроксипропил-аммониевую (соед. 3) и пиперидиновую (соед. 5) длительность плавания крыс в бассейне уменьшилась с $28,43 \pm 1,48$ до $27,75 \pm 1,46$ с и $23,75 \pm 1,96$ с соответственно.

Можно предположить, что стимулирующий эффект скелетной мускулатуры крыс соединением 8 обусловлен его антигипоксическим действием как за счет влияния на транспорт медиаторных аминокислот, так и за счет увеличения содержания в головном мозге γ-аминомасляной кислоты.

Наиболее выраженное угнетающее действие на функциональное состояние скелетной мускулатуры оказало соединение 1 – N,N-ди(β-гидроксиэтил)-аммония 3-метил-7-β-метоксиэтилксантинил-8-аминоацетата, которое после внутрибрюшинного введения в дозе 16,8 мг/кг вызывало статистически достоверное снижение продолжительности плавания в бассейне на 19,6 %.

Аммонийные соли – β-гидроксиэтиламмонийная 3-метил-7-β-метоксиэтилксантинил-8-аминоацетата (соед. 2) и N-этилпиперазиновая 3-метил-7-β-метоксиэтилксантинил-8-аминоацетата (соед. 8) вызывают снижение физической работоспособности скелетной мускулатуры крыс.

Таким образом, полученные результаты показали, что соединение 11 повышает физическую работоспособность животных, превосходит действие милдроната на 4 %, а соединение 1 проявляет депримирующую активность, уменьшая физическую работоспособность животных.

ВЫВОДЫ

1. Соединение 11 – 7 аммонийная соль *i*-проп-оксипропиламония 3-метил-7-β-метоксиэтилксантинил-8-аминоацетата повышает физическую работоспособность крыс и превышает активность милдроната.
2. Соединение 1 проявляет депримирующую активность, уменьшая физическую работоспособность лабораторных животных.
3. Перспективным является дальнейшее проведение синтеза органических веществ в ряду производных 3-метил-7-β-метоксиэтилксантинил-8-аминоацетата и фармакологического скрининга с целью создания на их основе средств, повышающих физическую работоспособность.

СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННЫХ ИСТОЧНИКОВ ИНФОРМАЦИИ

1. Горанчук В.В. Гипокситерапия / В.В. Горанчук, Н.И. Сапова, А.О. Иванов – С-Пб. : ООО «Элби-СПб», 2003. – 536 с.
2. Доклінічні дослідження лікарських засобів. / за ред. О.В. Стефанова. – К. : В. Д. «Авіцена», 2001. – 528 с.
3. Калвиньш И.Я. Милдронат и механизмы оптимизации клеточного производства энергии в условиях кислородного голодания // Мат-лы III Междунар. симпозиума «Цереброкardiaльная патология — новое в диагностике и лечении» (Судак, 26–29 апр. 2001 г.). – Судак, 2001. – С. 3-16.
4. Копцов С.В. Современные аспекты применения антигипоксантов в медицине критических состояний / С.В. Копцов, А.Е. Вахрушев, Ю.В. Павлов // Новые Санкт-Петербургские врачебные ведомости. – 2002. – № 2. – С.54-56.
5. Костюченко А.Л. Современные реальности клинического применения антигипоксантов / А.Л. Костюченко, Н.Ю. Семиголовский // ФАРМиндекс: ПРАКТИК. – 2002. – Вып. 3. – С. 102-122.
6. Лапач С.Н. Статистические методы в медико-биологических исследованиях с использованием EXCEL / С.Н. Лапач, А.В. Чубенко, П.Н. Бабич. – К. : Морион, 2000. – 320 с.
7. Лукьянова Л.Д. Гипоксия при патологиях. Молекулярные механизмы и принципы

- коррекції // Сб. науч. тр. Перфторорганические соединения в биологии и медицине. – СПб., 2001. – С. 56-69.
8. Машковский М.Д. Лекарственные средства.- Изд. 15-е, перераб., испр. и доп.-М.: ООО «Изд-во Новая Волна», 2009. – 1206 с.
 9. Оковитый С.В. Клиническая фармакология антигипоксантов. Ч.1 //ФАРМиндекс-Практик. – 2004. – Вып.6. – С. 30-39.
 10. Сернов Л.Н. Элементы экспериментальной фармакологии / Л.Н.Сернов, В.В. Гацура . – М. : Медицина, 2000. – 352 с.
 11. Шорина Л.Н. Влияние пантовых препаратов на выносливость белых крыс к физической нагрузке / Л.Н. Шорина, М.Д. Сметанина, В.В. Петров., Г.Е. Бриль // Современные наукоемкие технологии. – 2007. – № 6 – С. 13-15
 12. Dambrova M. Mildronate: cardioprotective action through carnitine-lowering effect / M. Dambrova, E. Liepinsh, I. Kalvinsh // Trends Cardiovasc Med. – 2002. – Vol. 12, Iss. 6. – P. 275-279.
 13. 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. – 567. – P. 689-699.
 14. Levine B.D. Intermittent hypoxic training: fact and fancy // High Alt. Med. Biol. – 2002. – Vol. 3, № 2. – P. 177-193.
 15. 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.

УДК 615.011:547.857.4

В.И. Корнієнко

ДОСЛІДЖЕННЯ ВПЛИВУ АМОНІЄВИХ СОЛЕЙ N-(3-МЕТИЛ-7-β-

МЕТОКСИЕТИЛКСАНТИНІЛ)-8-АМІНОАЦЕТАТУ НА ФІЗИЧНУ ПРАЦЕЗДАТНІСТЬ ЩУРІВ

Проведено дослідження впливу амонієвих солей N-(3-метил-7-β-метоксиетилксантиніл)-8-аміноацетату на працездатність щурів по відношенню до фізичних навантажень по тесту примусового плавання з навантаженням в плавальному басейні. Встановлено, що сполука 11 – 7 амонійна сіль *i*-пропоксипропіламонію 3-метил-7-β-метоксиетилксантиніл-8-аміноацетату підвищує фізичну працездатність щурів і перевищує активність мілдронату на 4 % .

Ключові слова: амонієві N-(3-метил-7-β-метоксиетилксантиніл)-8-аміноацетату, працездатність щурів.

UDK: 615.011:547.857.4

V. I. Kornienko

RESEARCH of AMMONIUM SALTS of N-(3-METHYL-7-β-METHOXYETHYLXANTHYNIL)-8-AMINOACETATE INFLUENCE ON RATS PHYSICAL CAPACITY

A study of ammonium salts of N-(3-methyl-7-β-methoxyethylxanthynil)-8-aminoacetate influence on the capacity of rats in relation to the physical activities on the test of the force swimming with loading in a swimming pool is undertaken . It is set that compound 11 – 7 ammonium salt of *i*-propoxypropilammonium-3-methyl-7-β-methoxyethylxanthynil-8-aminoacetate promotes rats physical capacity and exceeds mildronat activity on 4 % .

Keywords: ammonium N-(3-methyl-7-β-methoxyethylxanthynil)-8-aminoacetate, capacity of rats.

Адреса для листування:
61024, м. Харків
вул. Студентська, 6/18, кв. 1.
Тел.: 8(057)-715-79-41; 8(095)-892-30-45.

Надійшла до редакції:
15.01.2013