УДК 615.011:547.857.4

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

Харківська державна зооветеринарна академія

Національний фармацевтичний університет

Запорізький державний медичний університет

ДОСЛІДЖЕННЯ ЗАЛЕЖНОСТІ ГОСТРОЇ ТОКСИЧНОСТІ ТА ДІУРЕТИЧНОЇ АКТИВНОСТІ ВІД СТРУКТУРИ АМОНІЄВИХ СОЛЕЙ N- (3-МЕТИЛ-7-АЦЕТИЛМЕТИЛКСАНТИНІЛ-8-) ПІПЕРАЗИНІЮ

Проведено експериментальне дослідження гострої токсичності та впливу вперше синтезованих амонієвих солей N-(3-метил-7-ацетилметилксантиніл-8-)піперазинію на видільну функцію нирок лабораторних тварин. Встановлено, що найбільшу діуретичну активність виявила амонієва сіль N, N-ди(β-гідроксіетил) 3-метил-7-β-метоксіетилксантиніл-8-тіоацетату (спол. № 5), яка в дозі 34,2 мг/кг збільшувала виділення сечі у щурів на 180,7% та за діуретичним ефектом перевищувала гіпотиазид на 113,4%. 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 високоефективних засобів для покращення діяльності нирок.

Ключові слова: амонієві солі N-(3-метил-7-ацетилметилксантиніл-8-)піперазинію; гостра токсичність; діуретична активність

ВСТУП

Регуляція складу внутрішньоклітинної і позаклітинної рідини організму відіграє важливу роль у житті людини. Водний баланс займає центральне місце у регуляції складу рідин тіла. Чим вище осмолярність плазми, тим нижче у ній концентрація води. Основним компонентом, який визначає осмолярність плазми крові, є натрій. У хворих з порушеннями водного обміну частіше спостерігається гіпо- або гіпернатріємія [2, 4]. Порушення обміну натрію виявляються первинно як зміни об'єму тіла. Збільшення позаклітинного об'єму характеризується наявністю надлишку рідини і супроводжується утворенням набряків. Накопичення рідини частіше відбувається в інтерстиціальному просторі нижніх кінцівок або у легеневому інтерстиції. Механізми походження набряків тканин організму привертали до себе увагу з давніх часів [3, 11]. Для лікування набряків використовують діуретичні засоби.

© В. І.Корнієнко, Б. А. Самура, М. І.Романенко, О. О. Мартинюк, Л. В. Деримедвідь, 2011

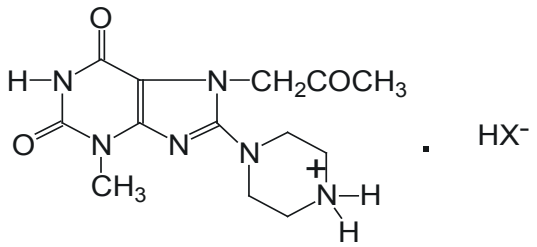
При тяжкій патології у людей похилого віку з тяжкими та хронічними хворобами, порушеним метаболізмом і зниженою функцією ряду органів та систем застосовують препарати, які покращують діяльність нирок [4, 11].

Синтетичні діуретичні лікарські препарати (гідрохлортіазид, фуросемід, буфенокс, клопамід, етакринова кислота та ін.) окрім вираженої діуретичної дії викликають цілий ряд небажаних побічних ефектів [2, 5, 7, 14]. До найбільш істотних негативних факторів, що обмежують діуретичну дію і застосування петльових діуретиків, варто віднести їх стимулюючий вплив на ренінангіотензинову і симпатичну ниркову активність [15].

Пошук нових фармакологічно активних речовин, які покращують видільну функцію нирок, є однією з важливих проблем сучасної експериментальної фармакології. Синтез модифікованих аналогів БАР природного походження є приорітетним напрямком наукових досліджень для вирішенння цього питання. Протизапальна і дезінтоксикаційна дія метилксантинів, нормалізація реологічних

Таблиця 1

ГОСТРА ТОКСИЧНІСТЬ АМОНІЄВИХ СОЛЕЙ
N-(3-МЕТИЛ-7-АЦЕТИЛМЕТИЛКСАНТИНІЛ-8-)ПІПЕРАЗИНІЮ



Дослідні сполуки, №	Шифр	R	X	$ЛД_{50}$, (M±m) мг/кг
1	σ -7992	Гідроген	Оксалат	379,0±43,5
2	σ -7993	Гідроген	Сукцинат	330,0±31,8
3	σ -7994	Гідроген	Піперазиній	815,0±55,5
4	σ -7995	Гідроген	L-Глутамат	350,0±26,5
5	σ -7996	Гідроген	Цитрат	670,0±40,8
6	σ -7997	Гідроген	Аміноацетат	810,0±35,6
7	σ -7998	Гідроген	L-Амінопропіонат	420,0±32,3
8	σ -7999	Гідроген	β-Амінопропіонат	720,0±72,8
9	σ -8000	N_1-бензил	Оксалат	560,0±31,8

властивостей крові, є важливими ланками профілактики ускладнень при нирковій патології [2, 4].

Дослідження виконано у відповідності з основними планами науково-дослідних робіт Національного фармацевтичного університету і є фрагментом НДР «Створення нових лікарських препаратів» (державна реєстрація № 0108U007008).

Метою цього дослідження було вивчення гострої токсичності та діуретичної активності амонієвих солей N-(3-метил-7-ацетилметилксантиніл–8-)піперазинію в дослідах на білих нелінійних мишах та білих щурах лінії Вістар.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Об'єктом дослідження були 9 сполук у ряду амонієвих солей N-(3-метил-7-ацетилметилксантиніл–8-)піперазинію, 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-, ПМР- і мас-спектрометрії, зустрічним синтезом, а чистота синтезованих речовин контролювалася методом тонкошарової хроматографії. Ці речовини є білими кристалічними порошками, без запаху, з гірким смаком. Деякі з них розчинні у воді, легко розчинні у диметилфомаміді, розчинні у спирті при нагріванні, практично нерозчинні в ефірі, хлороформі, льодяній оцтовій кислоті.

Гостру токсичність 9 сполук у ряду амонієвих солей N-(3-метил-7-ацетилметилксантиніл–8-)піперазинію вивчали на інтактних білих нелінійних мишах вагою 18–24 г. $ЛД_{50}$ вираховували по методу Кьорбера [6]. Вивчення діуретичної активності даних сполук проводили на білих щурах лінії Вістар вагою 170–190 г за методом Є. Б. Берхіна [1]. Досліджувані речовини в дозі 0,05 $ЛД_{50}$ та препарат порівняння гіпотіазид уводили внутрішньошлунково за допомогою металевого зонду. При проведенні експериментальних досліджень тварини знаходились у стандартних умовах згідно з нормами і принципами Директиви Ради ЄС з питань захисту хребетних тварин, яких використовували для експериментальних та інших наукових досліджень.

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

Таблиця 2

ДІУРЕТИЧНА АКТИВНІСТЬ АМОНІЄВИХ СОЛЕЙ N-(3-МЕТИЛ-7-АЦЕТИЛМЕТИЛКСАНТИНІЛ-8-)ПІПЕРАЗИНІЮ

Дослідні сполуки №	Шифр	Доза, мг/кг	Діурез через			
			2 години		4 години	
			(M ± m) мл	в % до контролю	(M ± m) в мл	в % до контролю
1	σ -7992	19,0	3,09±0,12*	168,8	5,94±0,13**	233,8
2	σ -7993	16,5	3,96±0,06**	216,3	6,33±0,10**	249,2
3	σ -7994	40,8	1,49±0,07	81,4	2,41±0,10	94,8
4	σ -7995	17,5	4,44±0,10**	242,6	7,13±0,06**	280,7
5	σ -7996	33,5	2,04±0,08	111,4	3,67±0,09*	144,4
6	σ -7997	40,5	1,94±0,06	106,0	2,86±0,09	112,5
7	σ -7998	21,0	1,57±0,08	85,7	2,03±0,06*	79,9
8	σ -7999	36,0	0,53±0,06*	28,9	1,23±0,16**	48,4
9	σ -8000	28,0	2,04±0,08	111,4	2,69±0,07	105,9
Гіпотіазид		25,0	2,96±0,09*	161,7	4,25±0,07*	167,3
Контроль		–	1,83±0,07	100	2,54±0,09	100

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

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Аналіз отриманих результатів (табл. 1) показує, що гостра токсичність амонієвих солей знаходиться в інтервалі від 330,0 мг/кг до 815,0 мг/кг. Найбільш токсичною ($ЛД_{50}$ = 330 мг/кг) була амонієва сукцинатова сіль N-(3-метил-7-ацетилметилксантиніл-8-)піперазинію (спол. № 2). Заміна сукцинатної амонієвої солі (спол. 2) на L-глутаматну (спол. 4), оксалатну (спол. 1), L-α-амінопропіонатну цитратну (спол. 5), β-амінопропіонатну (спол. 8) і аміноацетатну (спол. 6) у молекулі N-(3-метил-7-ацетилметилксантиніл-8-)піперазинію приводить до зменшення гострої токсичності. По класифікації К. К. Сидорова [11] всі дев'ять сполук можна віднести до малотоксичних органічних речовин.

Результати дослідження діуретичної активності свідчать, що сполуки № 1, № 2, № 4 і № 5 стимулюють видільну функцію нирок у щурів, підвищують сечовиділення за 4 години спостереження у межах від 44,4% ($p<0,05$) до 180,7% ($p<0,01$) (табл. 2). Серед досліджених сполук виражену діуретичну активність проявила амонієва сукцинатова сіль N-(3-метил-7-ацетилметилксантиніл-8-)піперазинію (спол. № 2), що сприяло збільшенню екскреції сечі у щурів на 149,2% ($p < 0,05$). Заміна сукцинатової (спол. № 2) на оксалатну (спол. № 1) амонієву сіль призводить до зменшення діуретичної активності на 15,4%. Оксалатна сіль 1-N-бензил-N-(3-метил-7-ацетилметил-ксантиніл-8-)піперазинію (спол. № 4) не впливає на фільтраційну діяльність нирок.

Найбільшу діуретичну активність виявила амонієва L-глутаматна сіль N-(3-метил-7-ацетилметил-ксантиніл-8-)піперазинію (спол. № 4), яка збільшувала виділення сечі на 180,7% ($p<0,01$). Заміна L-глутаматової солі N-(3-метил-7-ацетилметил-ксантиніл-8-)піперазинію (спол. № 4) на L-α-амінопропіонатову N-(3-метил-7-аце-тилметилксантиніл-8-)піперазинію (спол. № 7) та β-амінопропіонатову N-(3-метил-7-ацетил-метилксантиніл-8-)піперазинію (спол. № 8) амонієві солі призводить до втрати діуретичної активності.

Виражений антидіуретичний ефект виявила β-амінопропіонатова N-(3-метил-7-ацетилметилксантиніл-8-)піперазинію амонієва сіль, яка в дозі 31,6 мг/кг за 4 години зменшувала видільну функцію нирок на 51,6% ($p < 0,05$).

Таким чином, проведені 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 L-глутаматна сіль N- (3-метил-7-ацетилметил-ксантиніл-8-)піперазинію (спол. № 4), яка збільшувала фільтраційну діяльність нирок у тварин на 180,7% та перевищувала діуретичний ефект гіпотіазиду в 2,68 рази.

2. Вплив амонієвих солей N-(3-метил-7-ацетилметилксантиніл-8-)піперазинію на видільну функцію нирок є перспективною групою в хімічному та фармакологічному відношенні для пошуку і створення на їх основі високоактивних та безпечних фармакологічних речовин.

ПЕРЕЛІК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ ІНФОРМАЦІЇ

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]. – М.: Интербук-бизнес, 1993. – 352 с.
3. Глезер М. Г., Глезер Г. А. Справочник по фармакотерапии сердечно-сосудистых заболеваний. – М.: Авиценна; Издат. об-ние «ЮНИТИ», 1996. – 584 с.
4. Джеймс А. Шейман. Патофизиология почки / Пер. с англ. – 2-е изд., испр. – М.-С.Пб.: «Изд-во БИНОМ» – «Невский Диалект», 1999. – 206 с.
5. Доклінічні дослідження лікарських засобів. / За ред. О. В. Стефанова. – К.: ВД «Авіценна», 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. – К.: Морион, 2000. – 320 с.
7. Машковский М. Д. Лекарственные средства. Изд. 15-е, перераб., испр. и доп. – М.: Изд-во «Новая Волна», 2009. – 1206 с.
8. Романенко М. І. Синтез та антиоксидантна дія іліденгідразинопохідних 3-метил-7-п-фторбензилксантину / [Д. Г. Іванченко, І. Ф. Бєлєнічев, В. І. Носаченко та ін.] // Запорожский мед. журн. – 2007. – № 4 (43). – С. 154-157.
9. Іванченко Д. Г. Синтез та вивчення антиоксидантної дії 8-тіозаміщених 1-п-хлоробензилтеоброміну [Д. Г. Іванченко, Романенко М. І., Л. В. Євсєєва, М. В. Глущенко та ін.] // Запорожский мед. журн. – 2007. – № 6 (45). – С. 125-128.
10. Сернов Л. Н., Гацура В. В. Элементы экспериментальной фармакологии. – М., 2000. – 352 с.
11. Сидоров К. К. О классификации токсичности ядов при парентеральных способах введения // Токсикол. новых пром. хим. в-в. – М., 1973. – Вып. 13. – С. 47-60.
12. Штрыголь С. Ю. Новые грани фармакологии инстенона: мочегонное действие в условиях экспериментальной церебральной ишемии // Запорожский мед. журн. – 2005. – № 2 (29). – С. 124-126.
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. Pentoxifylline improves circulatory and metabolic recovery after cardiopulmonary resuscitation / [L. Bahlmann, H. Pagel, S. Klaus et al.] // Resuscitation. – 2000. – Vol. 47, № 1. – P. 191–194.
15. Synergestic effect of theophylline and procaterol on interleukin-5-induced degranulation from human eosinophils / Fujisava Takao, Kato Yoshiko, Terada Akihiko et al. // J. Asthma. – 2004. – Vol. 41. – № 1. – P. 21-27.
16. Wong S. G., Card J. W., Racz W. J. The role of mitochondrial injury in bromobenzene and furosemide induced hepatotoxicity. S. G. Wong, J. W. Card, W. J. Racz // Toxicol. Lett. – 2004. – Aug. 16. 116 (3). – P. 171-181.

УДК 615.011:547.857.4

В.И.Корниенко, Б.А.Самура, Н.И.Романенко, О.А.Мартынюк, Л.В.Деримедведь.

ИССЛЕДОВАНИЕ ЗАВИСИМОСТИ ОСТРОЙ ТОКСИЧНОСТИ И ДИУРЕТИЧЕСКОЙ АКТИВНОСТИ ОТ СТРУКТУРЫ АММОНИЕВЫХ СОЛЕЙ N-(3-МЕТИЛ-7-АЦЕТИЛМЕТИЛКСАНТИНИЛ-8-)ПИПЕРАЗИНИЯ

Проведено экспериментальное исследование острой токсичности и диуретической активности впервые синтезированных аммониевых солей N-(3-метил-7-ацетилметилксантинил-8-)пиперазиния. Установлено, что наибольшую диуретическую активность обнаружила аммонийная L-глутаматная соль N-(3-метил-7-ацетилметилксантинил-8-)пиперазиния (соед. №4), которая в дозе 34,2 мг/кг увеличивала выделение мочи у крыс на 180,7% и по диуретическому эффекту превышала гипотиазид на 113,4%. Аммониевые соли N-(3-метил-7-ацетилметилксантинил-8-)пиперазиния являются перспективной группой органических веществ для последующего проведения синтеза и исследования фармакологической активности с целью создания на их основе эффективных фармакологических веществ для улучшения деятельности почек.

Ключевые слова: аммониевые соли N-(3-метил-7-ацетилметилксантинил-8-)пиперазиния; острая токсичность; диуретическая активность

UDC 615.011:547.857.4

V.I.Kornienko, B.A.Samura, M.I.Romanenko, O.O.Martynyuk, L.V. Derymedvid

RESEARCH OF DEPENDENCE OF ACUTE TOXICITY AND DIURETIC ACTIVITY FROM STRUCTURE OF AMMONIUM SALTS OF N-(3-METHYL-7-ACETYLMETHYLXANTYNYL-8-)PIPERASINY

Research of sharp toxicity and diuretic activity of ammonium salts 3-methyl-7-acetylxantyn derivates. It is set that ammonium salt of N,N-dy(-hydroxyaethyl) of 3-methyl-7- -acetylxantyn-8-thyoacetat (comp. №5) have shown the most diuretic activity in a dose 34,2 mg/kg increased rats' urine selection at 180,7% and exceeded the diuretic effect of hypothyazide at 113,4%.

Ammonium salts of N-(3-methyl-7-acetylxantyn-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 highefficiency facilities for the improvement of activity of kidney.

Key words: ammonium salts of N-(3-methyl-7-acetylmethylxantynyl-8-)piperasiny; acute toxicity; diuretic activity

Адреса для листування:
61024, м.Харків,
вул. Студентська, 6/18, кв. 1
Тел. дом. 057-715-79-41

Надійшла до редакції:
17.03.2011