

Рекомендована д-м біол. наук, проф. І. М. Кліщем

УДК 615.225.2:547.857.4

ДОСЛІДЖЕННЯ ВПЛИВУ АМОНІЄВИХ СОЛЕЙ 7- β -ЕТАНОАТ-8-ГІДРОГЕН 3-МЕТИЛКСАНТИНУ НА СИСТЕМНИЙ АРТЕРІАЛЬНИЙ ТИСК

© А. В. Таран, Б. А. Самура

Національний фармацевтичний університет, Харків

Резюме: проведено дослідження впливу амонієвих солей 7- β -етаноат-8-гідроген 3-метилксантину на системний артеріальний тиск лабораторних тварин. Виявлено, що найвираженішу гіпотензивну дію виявила сполука № 4, яка знижувала артеріальний тиск піддослідних тварин на 25,5 мм рт.ст. і перевищувала препарат порівняння папаверину гідрохлорид.

Ключові слова: амонієві солі 7- β -етаноат-8-гідроген 3-метилксантину, гіпотензивна активність.

Вступ. Важливою проблемою сучасної медицини залишається лікування серцево-судинних захворювань. В Україні перше місце посідає смертність від хвороб серцево-судинної системи [10]. Артеріальна гіпертонія є однією з найпоширеніших хронічних захворювань людини. Згідно з даними ВООЗ, на артеріальну гіпертонію хворіють від 15 до 30 % дорослого населення. З віком поширення цього захворювання збільшується. Високий артеріальний тиск є основним ризик-фактором підвищеної захворюваності та смертності від таких патологій, як інсульт, ішемічна хвороба серця, серцева недостатність та хронічна ниркова недостатність [11, 12, 13]. Проблема своєчасного лікування артеріальної гіпертонії є найважливішою через її значну поширеність та інвалідизацію [1, 6, 7, 15].

Для лікування гіпертензивних станів застосовують комбіновану фармакотерапію, яка включає діуретик гідрохлортiazид і гіпотензивні препарати "Лорсартан", "Валсартан", "Ірбесартан", що одночасно впливають на серцево-судинну систему і видільну функцію нирок [14, 16, 17]. Проте поряд з гіпотензивним ефектом сучасні гіпотензивні препарати можуть викликати небажані побічні реакції, які знижують ефективність лікування гіпертонічної хвороби.

Тому пошук гіпотензивних засобів є актуальним завданням сучасної експериментальної фармакології. Останніми роками велику увагу приділяють синтезу нових похідних ксантину. З метою модифікації молекул ксантину поліпшення їх динамічних властивостей, синтезовані нові сполуки серед 7,8-дизаміщених 3-метилксантину [7, 9].

Дослідження виконане відповідно до основного плану науково-дослідних робіт Національного фармацевтичного університету і є фрагментом НДР «Створення нових лікарських препа-

ратів» (№ державної реєстрації 0108U007008).

Мета роботи – вивчення впливу амонієвих солей 7,8-дизаміщених 3-метилксантину на системний артеріальний тиск і функцію дихання у експериментальних тварин.

Методи дослідження. Об'єкти дослідження – 5 амонієвих солей 7- β -етаноат-8-гідроген 3-метилксантину. Структура синтезованих речовин підтверджена за допомогою сучасних фізико-хімічних методів елементного аналізу, УФ-, ІК-, ПМР- і мас-спектрометричних методів дослідження, а чистота синтезованих речовин контролювалася методом тонкошарової хроматографії.

Експерименти проведені у гострих дослідах на кішках масою 2,0 – 2,5 кг в умовах етамінал-натрієвого (50 мг/кг) наркозу. Для попередження зсідання крові проводили внутрішньовенне введення гепарину із розрахунку 1000 ОД/кг маси тварин. Артеріальний тиск реєстрували у загальній сонній артерії за допомогою ртутного манометра Людвіга. Одноразово проводили реєстрацію амплітуди і частоти дихальних рухів, використовуючи капсулу Марєя [2, 7].

Розчини досліджуваних сполук виготовляли в стерильному фізіологічному розчині і вводили в стегнову вену в дозі 0,05 ЛД₅₀. За препарат порівняння було обрано спазмолітичний гіпотензивний препарат папаверину гідрохлорид.

При проведенні експериментальних досліджень тварини знаходилися в стандартних умовах згідно з нормами і принципами Директиви Ради ЄС з питань захисту хребетних тварин, яких використовували для експериментальних та інших наукових цілей [2].

Всі отримані експериментальні дані обробляли з використанням комп'ютерної програми «Microsoft Excel 2000» та за допомогою методів варіаційної статистики із застосуванням коефіцієнта Стюдента. Недостовірними вважали роз-

ходження з контролем при $p > 0,05$ [4].

Результати й обговорення. Експериментальні дані дослідження впливу амонієвих солей 7- β -етаноат-8-гідроген 3-метилксантину представлені в таблиці 1. Встановлено, що серед вивчених сполук більшість речовин після внутрішньовенного введення проявляють помірну гіпотензивну дію. Так, через 5 хв після внутрішньовенного введення піперидинію 3-метилксантиніл-7-етаноат (спол. № 1), в дозі 9,3 мг/кг

спостерігали зниження артеріального тиску на 44 мм рт. ст. (31,7%) та зменшення частоти серцевих скорочень на 15,2% і збільшення вольтажу комплексу QRS на 7,5%. Через 15 хв артеріальний тиск був нижчий від початкового рівня на 39 мм рт. ст. (28,1%) та спостерігали зменшення частоти серцевих скорочень на 10,6%, а через 30 хв артеріальний тиск був нижчий від початкового рівня на 34 мм рт. ст. (24,5%). Гіпотензивний ефект спостерігали протягом 35-45 хвилин.

Таблиця 1. Вплив амонієвих солей 7- β -етаноат-8-гідроген 3-метилксантину і папаверину гідрохлориду на системний артеріальний тиск (n=5)

| Сполука | Доза, мг/кг | Артеріальний тиск в мм рт.ст. після введення сполук через ... хвилин | | | | | | | |
|------------------------|-------------|--|-------------------|------------------|------------------|-----------------|-----------------|-----------------|-----------------|
| | | Початковий | 5 | 15 | 30 | 45 | 60 | 75 | 90 |
| 1 | 9,3 | 139,0 \pm 4,4 | 95,0 \pm 5,3* | 100,0 \pm 5,9* | 115,0 \pm 4,7 | 139,0 \pm 4,5 | 139,0 \pm 5,7 | 140,0 \pm 4,5 | 140,0 \pm 4,5 |
| 2 | 11,8 | 138,2 \pm 4,2 | 103,8 \pm 4,2* | 116,9 \pm 5,1 | 120,5 \pm 5,1 | 138,0 \pm 3,9 | 138,0 \pm 4,5 | 138,0 \pm 6,0 | 138,0 \pm 4,5 |
| 3 | 14,8 | 134,9 \pm 6,7 | 100,0 \pm 6,3* | 115,6 \pm 4,7* | 128,5 \pm 5,4 | 135,0 \pm 4,1 | 134,0 \pm 6,1 | 136,0 \pm 5,9 | 136,0 \pm 4,7 |
| 4 | 19,8 | 142,0 \pm 5,1 | 90,5 \pm 4,7** | 101,5 \pm 5,3* | 112,5 \pm 4,3* | 123,0 \pm 4,7 | 130,0 \pm 5,9 | 138,0 \pm 6,1 | 142,0 \pm 6,3 |
| 5 | 17,0 | 138,7 \pm 5,9 | 98,5 \pm 4,2*** | 106,3 \pm 4,1* | 110,8 \pm 5,1 | 119,0 \pm 6,4 | 130,0 \pm 4,9 | 138,0 \pm 5,4 | 139,0 \pm 6,1 |
| Папаверину гідрохлорид | 10,0 | 141,2 \pm 6,2 | 115,2 \pm 5,1 | 120,0 \pm 4,3 | 122,0 \pm 5,0 | 141,0 \pm 4,6 | 140,8 \pm 4,7 | 141,0 \pm 5,6 | 141,0 \pm 4,6 |

Примітка «*», «**» – достовірність результатів при $p < 0,05$ і $p < 0,01$ відповідно.

Менший гіпотензивний ефект спостерігали після внутрішньовенного введення морфолінію 3-метилксантиніл-7-етаноат (спол. № 2). В дозі 11,8 мг/кг через 5 хв системний артеріальний тиск знизився на 34,4 мм рт. ст. (24,9%). Дана сполука не впливає на частоту і амплітуду дихальних рухів. Гіпотензивний ефект спостерігали протягом 25–30 хвилин.

Короткочасний гіпотензивний ефект спостерігали після внутрішньовенного введення 2'-гідроксиетиламонію 3-метилксантиніл-7-етаноату (спол. № 3). Через 5 хв після внутрішньовенного введення сполуки № 3 в дозі 14,8 мг/кг спостерігали зниження артеріального тиску на 29,9 мм рт. ст. (22,2%), потім артеріальний тиск поступово підвищувався до початкових величин протягом 35–45 хвилин.

Найвираженіший гіпотензивний ефект виявив піперазиній 3-метилксантиніл-7-етаноату (спол. № 4), який через 5 хв після внутрішньовенного введення в дозі 19,8 мг/кг знижував системний артеріальний тиск на 51,5 мм рт. ст. (36,3%; $p <$

0,05) з одночасним збільшенням амплітуди (на 42%; $p < 0,05$) та частоти дихальних рухів (на 24%; $p < 0,05$). Через 15 хв артеріальний тиск залишався нижче початкового рівня на 40,5 мм рт. ст. ($p < 0,05$), а частота і амплітуда дихальних рухів нормалізувались до початкових показників, через 30 і 45 хв артеріальний тиск був нижчий початкового рівня на 29,5 мм рт. ст. і 19 мм рт.ст., відповідно. Потім артеріальний тиск вирівнювався поступово до початкових величин. Гіпотензивний і стимулювальний ефект сполуки № 4, на систему органів дихання спостерігали протягом 80–90 хвилин.

Гіпотензивний ефект спостерігали також після внутрішньовенного введення N,N-ди(β -гідроксиетил)амонію 3-метилксантиніл-7-етаноату (сполука № 5) в дозі 17 мг/кг, системний артеріальний тиск через 5 хв після внутрішньовенного введення знизився на 40,2 мм рт. ст. ($p < 0,05$). На тлі гіпотензивного ефекту спостерігали збільшення амплітуди і зменшення частоти дихальних екскурсій протягом 5 хв, а че-

рез 7–10 хв ймовірного впливу на частоту і амплітуду дихальних екскурсій сполука № 5 не проявляла.

Еталонний препарат порівняння папаверину гідрохлорид викликав зменшення системного артеріального тиску на 26 мм рт. ст. (18,4 %). Гіпотензивний ефект спостерігали протягом 35–45 хвилин.

Аналізуючи результати вивчення впливу амонієвих солей 7- β -етаноат-8-гідроген 3-метилксантину на системний артеріальний тиск лабораторних тварин, необхідно зазначити тенденцію гіпотензивної активності у всіх 8 сполук. Це можна пояснити тим, що досліджувані сполуки є структурними аналогами похідних 3-метилксантину, для яких характерна гіпотензивна дія, що підтверджено експериментальними даними деяких авторів [6].

Таким чином, серед досліджених 5 амонієвих

солей 7- β -етаноат-8-гідроген 3-метилксантину найвираженішу гіпотензивну дію мала сполука № 4 – піперазиній 3-метилксантиніл-7-етаноат, після внутрішньовенного введення якої спостерігали зниження артеріального тиску на 51,5 мм рт. ст. (36,3% $p < 0,05$) з одночасним прискоренням дихальних рухів і частоти серцевих скорочень. Гіпотензивний ефект спостерігали протягом 80-90 хвилин.

Висновки. 1. У результаті проведених досліджень встановлено, що сполука № 4 знижує артеріальний тиск піддослідних тварин на 25,5 мм рт. ст. і перевищувала препарат порівняння папаверину гідрохлорид.

Амонієві солі 7- β -етаноат-8-гідроген 3-метилксантину є перспективною групою органічних сполук для подальшого синтезу та фармакологічного скринінгу з метою створення на їх основі ефективних гіпотензивних препаратів.

Література

1. Волков В.С. Контроль артериальной гипертонии среди населения: состояние проблемы (по результатам эпидемиологического исследования) / В.С. Волков, Д.Ю. Платонов // Кардиология. – 2001. – Т.41, № 9. – С. 22-25.
2. Доклінічні дослідження лікарських засобів / [за ред. О.В. Стефанова]. – К.: Авіцена, 2001. – 528 с..
3. Дрогвоз С. М. Побочное действие лекарств. Учебник-справочник / под ред. С. М. Дрогвоз / С. М. Дрогвоз, А. П. Гудзенко, Я. А. Бутко. – Харьков: СИМ, 2010. – С. 235-244.
4. Киреев И. В. Влияние фуксамета на метаболические процессы при питуитриновой гипертонии / И. В. Киреев // Запорожский медицинский журнал. – 2009. – Т. 11, № 3. – С. 91-96.
5. Лапач С.Н. Статистические методы в медико-биологических исследованиях с использованием Excel / Лапач С.Н., Чубенко А.В., Бабич П.Н. – К.: МОРИОН, 2000. – 320 с.
6. Машковский М. Д. Лекарственные средства / М. Д. Машковский. – [изд. 15-е, перераб., испр. и доп.] – М.: «Издательство Новая волна», 2009. – 1206 с.
7. Сапегина С.Л., Самура Б.А., Киреев И.В. Гипотензивная активность пиперазинозамещенных 3-метилксантина // Оптимизация создания лек. препаратов: сб. тр. науч.-практ. семинара по созданию и апробации новых лек. средств. Т.10. – Белгород, 1999. – С. 210-213.
8. Сернов Л.Н. Элементы экспериментальной фармакологии / Сернов Л.Н., Гацура В.В. – М., 2000.-352 с.
9. Синтез 7,8-дизамещенных производных теофиллина, проявляющих гипотензивную, аналептическую и диуретическую активность / Б.А. Прийменко, Ю.В. Строкин, Д.В. Свентух [и др.] // Запорожский медицинский журнал. – 2004. – Т. 2, № 1. – С. 23-25.
10. Сіренко Ю. М. Артеріальна гіпертензія / Ю. М. Сіренко

ко [2-ге вид., доп.]. – К.: МОРИОН, 2002. – 204 с.

11. Шкапо В.П. Факторы риска у больных артериальной гипертонией в организованной популяции г. Харькова // Материалы науч. тр. республиканской науч.-практ. конф. “Роль первичной и вторичной профилактики основных терапевтических заболеваний в улучшении качества жизни”. – Харьков, 2001. – С. 140.
12. Caffeine attenuates the duration of coronary vasodilation and changes in hemodynamics induced by regadenoson (CVT-3146), a novel adenosine A_{2A} receptor agonist / G. Zhao, E. Messina, X. Xu [et al.] // J. Cardiovas. Pharmacol. 2007. – Vol. 49, № 6 – P. 369–375.
13. Lasserson D.S. Initial management of suspected transient cerebral ischaemia and stroke in primary care: implications of recent research / D.S. Lasserson // Postgrad. Med. J. – 2009. – № 85. – P. 422–427.
14. Malacco E. Antihypertensive efficacy of zofenopril plus hydrochlorothiazide fixed combination for treatment in metabolic syndrome / Malacco E., Omboni S. // Adv. Ther. – 2007. – Vol. 24, № 5. – P. 1006–1015.
15. Neldam S. Results of increasing doses of hydrochlorothiazide in combination with an Angiotensin receptor blocker in patients with uncontrolled hypertension / Neldam S., Edwards C. // J. Clin. Hypertens (Greenwich). – 2008. – Vol.10, №8. – P. 612–618.
16. Ofili E.O. Efficacy and safety of fixed combinations of irbesartan/hydrochlorothiazide in hypertensive women: the inclusive trial / Ofili E.O., Cable G., Neutel J.M. // J. Womens Health. – 2008. – Vol.17, № 6. – P. 931–938.
17. 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.

ИССЛЕДОВАНИЕ ВЛИЯНИЯ АММОНИЕВЫХ СОЛЕЙ 7- β -ЭТАНОАТ-8-ГИДРОГЕН 3-МЕТИЛКСАНТИНА НА СИСТЕМНОЕ АРТЕРИАЛЬНОЕ ДАВЛЕНИЕ

А. В. Таран, Б. А. Самура

Национальный фармацевтический университет, Харьков

Резюме: проведено исследование влияния аммониевых солей 7- β -этанонат-8-гидроген 3-метилксантина на системное артериальное давление лабораторных животных. Обнаружено, что наиболее выраженное гипотензивное действие проявило соединение № 4, которое снижало артериальное давление подопытных животных на 25,5 мм рт. ст. и превышало препарат сравнения папаверина гидрохлорид.

Ключевые слова: аммониевые соли 7- β -этанонат-8-гидроген 3-метилксантина, гипотензивная активность.

RESEARCH OF INFLUENCE OF AMMONIUM SALTS OF 7- β -ETANOAT-8-GIDROGEN 3-METILKSANTIN ON SYSTEM ARTERIAL TENSION

A. V. Taran, B. A. Samura

National Pharmaceutical University, Kharkiv

Summary: research of influence of ammonium salts of 7- β -etanoat-8-gidrogen 3-metilksantin is conducted on the system arterial tension of laboratory animals. It was discovered that the most expressed hypotension action was shown by substance № 4, which reduced the arterial tension of experimental animals on 25,5 mm of mer. col. and exceeded preparation of comparison of papaverin hydrochlorid.

Key words: ammonium salts of 7- β -etanoat-8-gidrogen 3-metilksantin, hypotension activity.

Рекомендована д-м біол. наук, проф. І. М. Кліщем

УДК 577.121.7:616-055.4:577.24

ДІЯ ІНОКСАРИЛУ НА СТАН ПЕРИФЕРІЙНОЇ КРОВІ ЩУРІВ НА МОДЕЛІ ХРОНІЧНОЇ ГЕМІЧНОЇ ГІПОКСІЇ

© Н. М. Кононенко, Д. В. Гаман, М. В. Рибалкін

Національний фармацевтичний університет, Харків

Резюме: проведено порівняння дії іноксарилу і мексидолу на стан периферійної крові щурів в умовах хронічної гемічної гіпоксії. Встановлено, що іноксарил активує синтез гемоглобіну, а в окремі терміни впливає на посилення еритропоезу. За дією на кров не поступається мексидолу.

Ключові слова: гемічна гіпоксія, антиоксиданти, кров, іноксарил.

Вступ. Серцево-судинні і цереброваскулярні захворювання найчастіша причина смертності у всьому світі. Вивчення механізмів пошкодження тканин при судинних катастрофах привело до виявлення найбільш значущих патофізіологічних процесів [1].

Найбільш універсальними патологічними станами, що виникають при максимально широкому

спектрі захворювань (будь-які форми дихальної, серцево-судинної недостатності, крововтрата, ішемія мозку і міокарда, порушення мозкового або периферійного кровообігу та ін.) є гіпоксія і неконтрольовані вільнорадикальні реакції [2].

При гіпоксії спостерігають порушення окиснювальних процесів у тканинах, що виникає при недостатньому надходженні кисню або пору-