

ДОСЛІДЖЕННЯ ЗАЛЕЖНОСТІ АНТИГІПОКСИЧНОЇ АКТИВНОСТІ ВІД ХІМІЧНОЇ СТРУКТУРИ У РЯДУ АМОНІЄВИХ СОЛЕЙ N-(3-МЕТИЛ-7- β -МЕТОКСІЕТИЛКСАНТИНІЛ-8-)АМІНООЦТОВОЇ КИСЛОТИ

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

Харківська зооветеринарна академія

Національний фармацевтичний університет, Харків

Запорізький державний медичний університет

Резюме: проведено експериментальне дослідження антигіпоксичної активності 9 вперше синтезованих похідних амонієвих солей N-(3-метил-7- β -метоксі-етилксантиніл-8-)амінооцтової кислоти. Встановлено, що найбільшу антигіпоксичну активність проявила амонійна сіль і-пропоксипропіламоній N-(3-метил-7- β -метоксіетилксантиніл-8-)амінооцтової кислоти (спол. 10), яка збільшує тривалість життя щурів, в умовах гострої нормобаричної гіпоксії на 59,2%. Похідні N-(3-метил-7- β -метоксіетилксантиніл-8-)амінооцтової кислоти є перспективною групою органічних речовин для подальшого синтезу і фармакологічного скринінгу з метою створення на їх основі антигіпоксичних препаратів.

Ключові слова: амонієві солі N-(3-метил-7- β -метоксіетилксантиніл-8-)амінооцтової кислоти, антигіпоксична активність.

Вступ. Гіпоксія – це патологічний процес, який визначає розвиток різноманітних захворювань людини. Гіпоксію характеризують як невідповідність енергопотреби клітини енергопродукції у системі мітохондріального окислювального фосфорилування [7]. Причини порушення продукції енергії у гіпоксичній клітині залежать від розладу зовнішнього дихання, кровообігу у легенях, кисень-транспортувальної функції крові, порушення системного, регіонарного кровообігу та мікроциркуляції [18]. Безпосередньою причиною більшості патологічних станів є зниження надходження кисню у мітохондрії [3]. У результаті розвивається пригнічення мітохондріального окислення, що призводить до пригнічення фосфорилування та викликає прогресуючий дефіцит АТФ, основного джерела енергії у клітині [8].

Гіпоксія призводить до модифікації функцій біологічних мембран, що зачіпає ліпідний бішар та мембранні ферменти, які призводять до порушення головних функцій мембран: бар'єрної, рецепторної, каталітичної [11]. Основними причинами цього явища є енергодефіцит та активація на його тлі фосфоліполізу та перекисного окислення ліпідів. Розпад фосфоліпідів та інгібування їх синтезу призводять до підвищення концентрації ненасичених жирних кислот, посилення їх перекисного окислення [10, 14].

Антигіпоксанти справляють нормалізуючий вплив на енергетичний баланс у клітинах при гіпоксії та ішемії, стабілізують мітохондріальні

мембрани, зменшують пригнічення дегідрогенази циклу Кребса, запобігають відокремленню окислення та фосфорилування, збільшують продукцію АТФ на одиницю споживаного дефіцитного кисню [6, 13, 12].

Триметазидин блокує 3-кетоацилтіолазу, гальмує окислення всіх жирних кислот, але не змінює накопичення активованих жирних кислот у мітохондріях [4, 17]. Під впливом триметазидину збільшується окислення пірувату та гліколітична продукція АТФ, зменшується концентрація АМФ і АДФ, гальмується накопичення лактату та спостерігається розвиток ацидозу, пригнічується вільнорадикальне окислення [16].

Разом з терапевтичними ефектами антигіпоксанти можуть викликати побічну дію: диспептичні явища (нудоту, блювання, біль у животі), головний біль, безсоння, відчуття серцебиття, алергічні реакції, можливе шкірне висипання [2]. Тому пошук нових антигіпоксанти є раціональним. Нашу увагу привернули похідні N-(3-метил-7- β -метоксіетилксантиніл-8-)амінооцтової кислоти.

Результати комп'ютерного прогнозу за програмою PASS можливих видів фармакологічної активності похідних N-(3-метил-7- β -метоксіетилксантиніл-8-)амінооцтової кислоти свідчать про високу вірогідність проявлення властивостей антигіпоксанти, що стало підставою для проведення цих досліджень.

Робота виконана у рамках наукової програми науково-дослідних робіт Національного фармацевтичного університету з проблеми «Ство-

рення нових лікарських препаратів» (№ державної реєстрації 0198U007008).

Метою даного дослідження було вивчення антигіпоксичної активності вперше синтезованих амонієвих солей N-(3-метил-7-β-метоксіетилксантиніл-8-) амінооцтової кислоти у дослідах на щурах.

Методи дослідження. Об'єктом дослідження були 10 сполук у ряду амонієвих солей N-(3-метил-7-β-метоксіетилксантиніл-8-)амінооцтової кислоти, 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-спектрометрії, зустрічним синтезом, а чистота синтезованих речовин контролювалася методом тонкошарової хроматографії.

Дослідження антигіпоксичної активності синтезованих речовин проведено на моделі гострої нормобаричної гіпоксії з гіперкапнією у дослідах на білих щурах лінії Вістар. Для проведення досліджень відбирали самців однієї маси (у межах від 170 до 180 г). Дослідним щурам вводили внутрішньочеревно, за допомогою металевого зонда досліджувані речовини у дозі 0,01 ЛД₅₀ у вигляді 3-5 % тонкодисперсної водної суспензії, стабілізованої твіном-80. Через 30 хв щурів поміщали у ізольовані камери об'ємом 1000 мл та вимірювали час до настання агонального стану тварин [9]. Як препарат порівняння вибрано антигіпоксиксанти аміналон (виробництво Київський вітамінний завод). Аміналон вводили перорально одноразово у дозі 25 мг/кг у виді 3-5 % тонкодисперсної водної суспензії,

стабілізованої твіном-80. Контрольним щурам вводили еквівалентну кількість 3-5 % тонкодисперсної водної суспензії з твіном-80.

При проведенні експериментальних досліджень тварини знаходились у стандартних умовах згідно з нормами та принципами Директиви Ради ЄС з питань захисту хребетних тварин, яких використовують для експериментальних та інших наукових досліджень [1].

Отримані результати оброблені загальноприйнятими методами варіаційної статистики за т критерієм Ст'юдента з використанням програмного забезпечення "Windows-2000" та електронних таблиць Excel [5].

Результати й обговорення. Отримані результати вивчення антигіпоксичної активності амонієвих солей N-(3-метил-7-β-метоксіетилксантиніл-8-)амінооцтової кислоти наведені у таблиці 1. Встановлено, що досліджувані речовини (спол. 3, 6, 8-10) збільшували тривалість життя щурів, поміщених у герметичні камери, в умовах гострої нормобаричної гіпоксії в межах від 17,7 до 59,2 %. Так, серед амонієвих солей N-(3-метил-7-β-метоксіетилксантиніл-8-)амінооцтової кислоти найбільшу антигіпоксичну активність виявила амонійна сіль і-пропоксипропіламонієва сіль N-(3-метил-7-β-метоксіетилксантиніл-8-)амінооцтової кислоти (спол. 10), яка збільшує тривалість життя щурів в умовах гострої нормобаричної гіпоксії на 59,2% (p<0,05). Заміна і-пропоксипропіламонієвої амонійної солі (спол. № 10) на дигідроксіетилламонієву (спол. № 6), морфолінову (спол. № 6), N-метилпіперазінову (спол. № 8) та діетилламонієву (спол. № 9) амонієві солі призводить до зменшення антигіпоксичної активності з 59,2 до 17,7%. Піперидинова сіль 1-N-бензил-

Таблиця 1. Антигіпоксична активність похідних N-(3-метил-7-β-етоксіетилксантиніл-8-)амінооцтової кислоти

Сполука №	Шифр	Доза мг/кг	Тривалість знаходження щурів у закритій камері, хв		
			M±m	Довірчий інтервал при p=0,05	% до контролю
1	γ-7935	23,1	27,0±0,56	25,6÷28,4	103,8
2	γ-7936	22,2	27,8±1,13	25,0÷30,6	109,6
3	γ-7937	23,6	34,6±1,72*	30,2÷38,8	133,1
4	γ-7938	6,15	26,0±1,25	22,9÷29,1	-
5	γ-7939	17,9	22,8±0,68*	21,1÷24,5	87,7
6	γ-7940	11,3	35,6±1,05*	32,0÷37,2	136,9
7	γ-7943	7,8	16,8±0,81*	14,8÷18,8	64,6
8	γ-7944	15,4	33,8±1,53*	30,1÷37,5	130,0
9	γ-7945	15,8	30,6±1,76	26,3÷34,9	117,7
10	γ-7946	13,4	41,4±1,65*	37,4÷45,4	159,2
Аміналон		25,0	40,5±0,74*	42,7÷46,3	155,7
Контроль		—	26,0±0,52	24,7÷27,3	100

Примітка. * – достовірність відміни з контролем (p<0,05).

N-(3-метил-7-ацетилметилксантиніл-8-) піперазинію (спол. № 4) не впливала на тривалість життя щурів в умовах гострої нормобаричної гіпоксії. Заміна діетиламонієвої солі (спол. № 9) на N-етилпіперазинієву N-(3-метил-7-β-метоксіетилксантиніл-8-)амінооцтової кислоти (спол. 7) зменшувала тривалість життя щурів в умовах гострої нормобаричної гіпоксії на 35,4% (p<0,05).

Препарат порівняння аміналон також проявив антигіпоксичну дію, збільшував тривалість життя у щурів на 55,7%. Таким чином, за результатами скринінгових досліджень, встановлено, що антигіпоксичну активність сполуки 10 можна порівняти з еталонним препаратом аміналоном.

Відомо що у круговороті енергії, який відбувається у клітині, АТФ є головною ланкою процесів, які перебігають із виділенням або споживанням енергії, та визначає енергетичний стан клітин живого організму [4]. Основна маса АТФ утворюється у результаті окислювального фосфорилювання у дихальному ланцюзі мітохондрій, незначна – при субстратному фосфорилуванні [15]. Можна припустити, що збільшення тривалості життя дослідних щурів в умовах гострої нормобаричної гіпоксії є результатом

поліпшення метаболічних процесів та підвищення рівня АТФ у дихальному ланцюзі мітохондрій під дією напівсинтетичних амонієвих солей N-(3-метил-7-β-метоксіетилксантиніл-8-)амінооцтової кислоти, які досліджувалися [4].

Отримані дані антигіпоксичної активності амонієвих солей N-(3-метил-7-β-метоксіетилксантиніл-8-)амінооцтової кислоти є підставою для більш поглибленого дослідження механізмів антигіпоксичної активності з метою створення нового ефективного лікарського засобу з антигіпоксичною дією.

Висновки. 1. У ряді амонієвих солей N-(3-метил-7-β-метоксіетилксантиніл-8-)амінооцтової кислоти найбільшу антигіпоксичну активність проявила амонійна і-пропоксипропіламонієва сіль N-(3-метил-7-β-метоксіетилксантиніл-8-)амінооцтової кислоти (спол. 10). Вона збільшувала тривалість життя щурів на 55,7% в умовах гострої нормобаричної гіпоксії.

2. Амонійні солі N-(3-метил-7-β-метоксіетилксантиніл-8-)амінооцтової кислоти (спол. 10) є перспективною групою органічних сполук для подальшого синтезу та фармакологічного скринінгу з метою створення на їх основі ефективних антигіпоксичних препаратів.

Література

1. Доклінічні дослідження лікарських засобів; за ред. О. В. Стефанова. – К.: Авіцена, 2001. – С. 433-443.
2. Компендиум-2007 – Лекарственные препараты / Под ред. В.Н. Коваленко, А. П. Викторова. – К.: Морион, 2007. – 2270 с.
3. 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.
4. Костюченко А. Л. Современные реальности клинического применения антигипоксантов / А. Л. Костюченко, Н. Ю. Семиголовский // ФАРМиндекс: ПРАКТИК. – 2002. – Вып. 3. – С. 102-122.
5. 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.
6. Машковский М. Д. Лекарственные средства / М. Д. Машковский. – [15-е изд., перераб., испр. и доп.]. – М.: ООО "Изд-во Новая волна", 2009. – 1206 с.
7. Оковитый С. В. Антигипоксанты / С. В. Оковитый, А. В. Смирнов // Экспериментальная и клиническая фармакология. – 2001. – Т.64, № 3. – С. 76-80.
8. Сариев А. К. Взаимосвязь глюкуроноконъюгации мексидола и особенностей его терапевтического действия у больных с органическим поражением ЦНС / А. К. Сариев, И. А. Давыдова, Г. Г. Незнамов // Экспериментальная и клиническая фармакология. – 2001. – Т. 64, № 3. – С. 17-21.

9. Сернов Л. Н. Элементы экспериментальной фармакологии / Л. Н. Сернов, В. В. Гацура – М.: Медицина, 2000. – С. 308-328.
10. Coenzyme Q and idebenone in the therapy of respiratory chain disease: rationale and comparative benefits / V. Geromel, D. Chretien, P. Benit [et al.] // Mol. Genet. Metab. – 2002. – Vol. 77. – P. 21-30.
11. Khayat R. Obstructive sleep apnea: the new cardiovascular disease. Part I: Obstructive sleep apnea and the pathogenesis of vascular disease / R. Khayat, B. Patt, D. Hayes // Heart Fail Rev. – 2009. – Vol. 14, № 3. – P. 143-153.
12. Cardioprotective effects of trimetazidine and a combination of succinic and malic acids in acute myocardial ischemia / V. A. Khazanov, A. A. Kiseliova, K.Y. Vasiliev, G. A. Chernyschova // Bull. Exp. Biol. Med. – 2008. – Vol. 146, № 2. – P. 218-222.
13. Pavlov O. O. Effect of antihypoxant actovegin on dynamics of markers of the oxygen cascade / O. O. Pavlov // Klin Khir. – 2008. – № 9. – P. 57-59.
14. Philpott A. Development of a regimen for rapid initiation of perhexiline therapy in acute coronary syndromes / A. Philpott, S. Chandry, R. Morris, J. D. Horowitz // Intern. Med. J. – 2004. – Vol. 34, № 6. – P. 361-363.
15. Stanley W. C. Energy metabolism in the normal and failing heart: potential for therapeutic interventions? / W. C. Stanley, M. P. Chandler // Cardiovasc. Res. – 2002. – Vol. 7. – P. 115-130.
16. Nocturnal hypoxia and arterial lactate levels in sleep-related breathing disorders / Z. Z. Ucar, Z. Taymaz,

A. E. Erbaycu [et al.] // South. Med. J. – 2009. – Vol. 102, № 7. – P. 693–700.

17. Inhibition of hypoxia inducible factor by phenethyl isothiocyanate / X. H. Wang, B. E. Cavell, S. S. Syed Alwi, G. Packham // Biochem. Pharmacol. – 2009. – Vol. 78,

№ 3. – P. 261–272.

18. Metabolic approaches to the treatment of ischemic heart disease: the clinicians' perspective / A. A. Wolff, H. H. Rotmensch, W. C. Stanley, R. Ferrari // Heart Failure Reviews. – 2002. – Vol. 7. – P. 187-203.

ИССЛЕДОВАНИЕ ЗАВИСИМОСТИ АНТИГИПОКСИЧЕСКОЙ АКТИВНОСТИ ОТ ХИМИЧЕСКОЙ СТРУКТУРЫ В РЯДУ АММОНИЕВЫХ СОЛЕЙ N-(3-МЕТИЛ-7-β-МЕТОКСИЭТИЛКСАНТИНИЛ-8-) АМИНОУКСУСНОЙ КИСЛОТЫ

В. И. Корниенко, Б. А. Самура, М. И. Романенко, О. А. Мартинюк

Харьковская зооветеринарная академия

Национальный фармацевтический университет, Харьков

Запорожский государственный медицинский университет

Резюме: проведено экспериментальное исследование антигипоксической активности 9 впервые синтезированных производных аммониевых солей N-(3-метил-7-β-метоксиэтилксантинил-8-) аминоксусной кислоты. Установлено, что наибольшую антигипоксическую активность проявила аммонийная соль i-пропоксипропиламмоний N-(3-метил-7-β-метоксиэтилксантинил-8-) аминоксусной кислоты (соед. 10), которая увеличивает продолжительность жизни крыс в условиях острой нормобарической гипоксии на 59,2%. Производные N-(3-метил-7-β-метоксиэтилксантинил-8-) аминоксусной кислоты являются перспективной группой органических веществ для последующего синтеза и фармакологического скрининга с целью создания на их основе антигипоксических препаратов.

Ключевые слова: аммониевые соли N-(3-метил-7-β-метоксиэтилксантинил-8-) аминоксусной кислоты, антигипоксическая активность.

RESEARCH OF ANTIHYPOXIC ACTIVITY DEPENDENCE BY THE CHEMICAL STRUCTURE IN THE ROW OF AMMONIUM SALTS OF N-(3-METYL-7-β-METHOXYAETHYLXANTHINYL-8-)AMINOACETIC ACID

V. I. Kornienko, B. A. Samura, M. I. Romanenko, O. O. Martyniuk

Kharkiv Zooveterinary Academy National

Pharmaceutical University, Kharkiv

Zaporizhia State Medical University

Summary: an experimental study of antihypoxic activity of 9 first-synthesized derivates of ammonium salts of N-(3-methyl-7-β-methoxyaethylxanthinyl-8-) aminoacetic acid was conducted. It was set that most antihypoxic activity showed the ammoniacal salt of N-(3-methyl-7-β-methoxyaethylxanthinyl-8-) aminoacetic acids i-propoxypropilammonium (comp. 10) which increases rats' life-span in the conditions of sharp normobaric hypoxya to 59,2 %. Derivates of N-(3-methyl-7-β-methoxyaethylxanthinyl-8-) aminoacetic acid are the perspective group of organic compounds for a subsequent purposeful synthesis and pharmacological skreening with the purpose of pharmacological compounds with antihypoxic activity creation.

Keywords: ammonium salts of N-(3-methyl-7-β-methoxyaethylxanthinyl-8-) aminoacetic acid, antihypoxic activity.