

В.И. Корниенко, Б.А. Самура, Н.И. Романенко, М.В. Глуценко

## ИССЛЕДОВАНИЕ ОСТРОЙ ТОКСИЧНОСТИ И ДИУРЕТИЧЕСКОЙ АКТИВНОСТИ АММОНИЙНЫХ СОЛЕЙ $\beta$ -(3,7-ДИ-И-1,3,7-ТРИМЕ-ТИЛИМИДАЗО[1,2-F]КСАНТИНИЛ-8)ПРОПИОНОВОЙ КИСЛОТЫ

Харьковская государственная зооветеринарная академия  
Национальный фармацевтический университет, г. Харьков  
Запорожский государственный медицинский университет

**Ключові слова:** амонійні солі  $\beta$ -(3,7-ді- та 1,3,7-триметилімідазо[1,2-f]ксантиніл-8) пропионової кислоти, гос-тра токсичність, діуретична активність.

**Ключевые слова:** аммонийные соли  $\beta$ -(3,7-ди- и 1,3,7-триметилимидазо[1,2-f]ксантинил-8) пропионовой кислоты, острая токсичность, диуретическая активность.

**Key words:** The experimental study of influence on functional activity of kidney of 12 compounds amoniac sodium 1,7 disubctuted-3-methylxanthinil-8- thioacetic acide synthesized for the first time and also some mechanisms of this action were studied.

Проведено експериментальне вивчення впливу 14 вперше синтезованих амонієвих солей  $\beta$ -(3,7-ді і 1,3,7-триметилімідазо[1,2-f]ксантиніл-8) пропионової кислоти на екскреторну функцію нирок у білих шурів в умовах водного навантаження. Виявлені речовини, які проявляють діуретичні властивості. Сполука №4 - N-бензил-N- $\beta$ -гідроксиетиламіна сіль  $\beta$ -(1,7-диметилімідазо[1,2-f]ксантиніл-8) пропионової кислоти по діуретичному ефекту перевищує в 1,5 раза препарат порівняння гіпотіазид.

Проведено експериментальне изучение влияния 14 впервые синтезированных аммониевых солей  $\beta$ -(3,7-ди и 1,3,7-триметилимидазо[1,2-f]ксантинил-8) пропионовой кислоты на выделительную функцию почек у белых крыс линии Вистар в условиях водной нагрузки. Вывявлены вещества, проявляющие диуретические свойства. Соединение №4 - N-бензил-N- $\beta$ -гидроксиэтиламинная соль  $\beta$ -(1,7-диметилимидазо[1,2-f]ксантинил-8) пропионовой кислоты по диуретическому эффекту превосходило в 1,5 раза препарат сравнения гипотиазид.

The introduction of studied substances resulted in an increase of diuresis by 17-103,1% ( $p < 0,05$ ) for 6 hours of observation in albino rats. The most marked diuretic action was manifested by compound №6 - hexamethylammonium sodium 7-acetylmethyl-3-methylxanthinil-8-thioacetic acide which excelled reference agents hydrochlorthiazide by 1,6 times.

В клинической практике в комплексной фармакотерапии хронической сердечной недостаточности, артериальной гипертензии и других заболеваний широко применяют диуретические препараты в комбинации с другими препаратами [10, 12, 13]. При сердечной недостаточности накопление жидкости чаще происходит в интерстициальном пространстве нижних конечностей. Увеличение внеклеточного объема характеризуется наличием избытка жидкости и сопровождается образованием отеков [3]. В происхождении отеков ведущая роль принадлежит первичной задержке натрия в организме. Регуляция баланса натрия и воды - одна из важнейших гомеостатических функций организма. Баланс состава внутриклеточной и внеклеточной жидкостей организма играет важнейшую роль в процессах жизнедеятельности организма. Функция почек и регулирующие ее механизмы постоянно направлены на выравнивание изменений водно-электролитного баланса организма [2, 5, 11].

Наряду с выраженным мочегонным действием диуретические препараты могут вызывать нежелательные побочные эффекты: гипокалиемия, гипохлоремический алкалоз, метаболический ацидоз, гиперкальциемия, гиперлипидемия, гипергликемия, азотемия, нарушения белкового обмена и др. [9]. Все это послужило предпосылкой для исследования диуретической активности впервые синтезированных аммониевых солей  $\beta$ -(3,7-ди-и 1,3,7-триметилимидазо[1,2-f]ксантинил-8) пропионовой кислоты [6].

**ЦЕЛЮ** настоящего **ИССЛЕДОВАНИЯ** явилось изучение острой токсичности и диуретической активности аммониевых солей  $\beta$ -(3,7-ди-и 1,3,7-триметилимидазо[1,2-f]ксантинил-8) пропионовой кислоты.

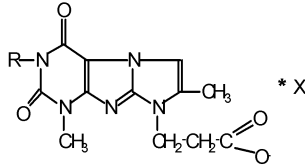
**МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ.** Объектом исследования были выбраны 14 синтезированных соединений в ряду аммониевых солей  $\beta$ -(3,7-ди-и 1,3,7-триметилимидазо[1,2-f]ксантинил-8) пропионовой кислоты. Структура синтезированных веществ подтверждена с помощью современных физико-химических методов элементного анализа, УФ-, ИК-, ПМР- и масс-спектрометрических методов исследования, встречным синтезом, а чистота синтезированных соединений контролировалась методом тонкослойной хроматографии.

Острую токсичность соединений изучили в опытах на интактных белых беспородных мышцах массой 18-24 г. ЛД<sub>50</sub> вычисляли по методу Кёрбера [7]. Исследование диуретической активности синтезированных веществ проведено на белых крысах массой 145-180 г по методу Е.Б.Берхина [1, 4]. При изучении водного диуреза крыс содержали на постоянном рационе при свободном доступе к воде. До водной нагрузки животных выдерживали в течение 2 ч без пищи и воды. Затем крысам вводили внутривенно с помощью специального металлического зонда исследуемые вещества в дозе 0,01 ЛД<sub>50</sub> в виде 3-5%-ной тонкодисперсной водной суспензии, стабилизированной твином-80, который представляет собой продукт окисэтилирования моноолеата сорбитана (ВФС-42-167-72), одновременно с одной нагрузкой в количестве 3% от массы тела. Мочу собирали через каждый час в течение 4 ч. Результаты обработаны общепринятыми методами вариационной статистики по Стьюденту с использованием программного обеспечения "Windows-95", электронных таблиц Excel и пакета математической обработки Mathcad-5.0.

**РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ.** Результаты изучения острой токсичности аммониевых солей исследуемых соединений представлены в табл. 1.

Таблица 1

**Острая токсичность аммониевых солей  $\beta$ -(1,7-ди- и 1,3,7-триметилимидазо[1,2-f]ксантинил-8) пропионовой кислоты**



Соединение №	R	X	ЛД <sub>50</sub> , (M±m) мг/кг
1	водород	4'-метилпиперидино	2350,0±159,3
2	водород	Этил ендиамино	4350,0±139,3
3	водород	Метиламино	450,0±15,9
4	водород	N-б энзил-N-в-гид роксит иламино	2600,0±84,9
5	водород	N,N-ди(в-гид роксит ил)амино	3250,0±180,0
6	водород	Диэтиламино	>5000,0
7	водород	Пипередино	1580,0±73,5
8	водород	Морфолино	3350,0±159,3
9	водород	Моноэтаноламино	>5000,0
10	метил	4'-метилпиперидино	1725,0±83,9
11	метил	Пипередино	2650,0±154,8
12	метил	Диэтиламино	3650,0±159,3
13	метил	Морфолино	700,0±70,4
14	метил	Моноэтаноламино	4390,0±95,5

Анализ результатов показывает, что острая токсичность аммониевых солей  $\beta$ -(3,7-диметилимидазо[1,2-f]ксантинил-8) пропионовой кислоты (со-ед. 1-9) находилась в интервале от 450,0 до 5000 мг/кг. Наиболее токсичной (ЛД<sub>50</sub>=450 мг/кг) была метиламинная соль  $\beta$ -(1,7-диметилимидазо[1,2-f]ксантинил-8) пропионовой кислоты (соед. №3). Менее токсичными оказались пиперединовая соль (соед. 7), 4'-метилпиперидиновая соль (соед. 1), N,N-ди( $\beta$ -гидроксиэтил)аминная соль (соед. 4), N-бензил-N- $\beta$ -гидроксиэтиламинная соль (соед. 5), морфолиновая соль (соед. 8), моноэтаноламиновая (соед. 9) и этилендиаминовая соль (соед. 2). Относительно безвредными веществами оказались диэтиламинная соль (соед. 6) и моноэтаноламиновая (соед. 9).

Введение в 3-е положение молекулы  $\beta$ -(1,7-диметилимидазо[1,2-f]ксантинил-8) пропионовой кислоты третьего метильного радикала приводит к образованию производных  $\beta$ -(1,3,7-триметилимидазо[1,2-f]ксантинил-8) пропионовой кислоты (соед. 10-14), ЛД<sub>50</sub> которых находилась в диапазоне от 700,0 до 4390 мг/кг. Наименее токсичными оказались моноэтаноламиновая соль (соед. 14) и диэтиламинная соль (соед. 12). Более токсичными были пиперединовая соль (соед. 10), 4'-метилпиперидиновая соль (соед. 11) и морфолиновая соль (соед. 13). В соответствии с классификацией К.К. Сидорова [7] из изученных 14-и соединений в ряду аммониевых солей 1,7-дизамещенных 3-метилксантинил-8-тиоуксусной кислоты 7-м являются практически нетоксичными и 7-м - оказались относительно безвредными веществами.

Анализ данных исследований диуретической активности (табл. 2) показывает, что большинство аммониевых солей  $\beta$ -(3,7-диметилимидазо[1,2-f]ксантинил-8)

Таблица 2

**Влияние аммониевых солей  $\beta$ -(1,7-ди- и 1,3,7-триметилимидазо[1,2-f]ксантинил-8) пропионовой кислоты на диурез у белых крыс линии Вистар (n=7)**

Соединение №№	Доза, мг/кг	Диурез через ...			
		2 часа		4 часа	
		(M±m) мл	в % к контролю	(M±m) в мл	в % к контролю
1	23,5	3,3±0,33	165	4,9±0,44	166,7
2.	43,5	4,13±0,37	206,5	4,3±0,32	146,3
3	4,5	4,87±0,27	243,5	5,3±0,28	180,3
4	26,0	4,46±0,23	223,0	5,8±0,44	197,3
5	32,5	2,43±0,29	121,5	3,74±0,44	127,2
6	50,0	4,14±0,27	207,0	5,6±0,21	190,5
7	15,8	4,11±0,07	205,0	5,01±0,25	170,4
8	33,5	3,54±0,22	177,0	4,16±0,19	141,5
9	50,0	3,76±0,24	188,0	4,53±0,17	154,1
10	17,3	1,37±0,10	68,5	2,99±0,20	101,7
11	26,5	3,06±0,06	153,0	5,31±0,15	180,6
12.	36,5	3,77±0,13	188,5	4,84±0,23	163,6
13	7,0	4,24±0,12	212,0	5,27±0,18	179,3
14	43,9	3,64±0,21	182,0	3,99±0,34	135,7
Гипотиазид	25	3,1±0,16	150,5	4,87±0,21	165,6
Контроль	-	2,0±0,07	100	2,94±0,06	100

Примечание: \* и \*\* - достоверность результатов при  $p < 0,05$  и  $p < 0,01$  соответственно, по сравнению с контролем.

пропионовой кислоты (соед. 1-9) увеличивают количество выделяемой мочи в интервале 27,2-97,3% ( $p < 0,05$ ).

Наиболее выраженную диуретическую активность оказывают N,N-ди( $\beta$ -гидроксиэтил)аминная соль (соед. 4) и диэтиламинная соль (соед. 6)  $\beta$ -(3,7-диметилимидазо[1,2-f]ксантинил-8) пропионовой кислоты, которые в дозе 26 и 50 мг/кг увеличивают водный диурез на 97,3 и 90,5% ( $p < 0,01$ ) соответственно. Диуретическую активность других аммонийных солей  $\beta$ -(1,7-диметилимидазо[1,2-f]ксантинил-8) пропионовой кислоты можно расположить в следующей последовательности: метиламинная соль (соед. 3), пиперединовая соль (соед. 7), 4'-метилпиперидиновая соль (соед. 1), морфолиновая соль (соед. 9), этилендиаминовая соль (соед. 2), морфолиновая соль (соед. 8) и N-бензил-N- $\beta$ -гидроксиэтиламинная соль (соед. 5).

Большинство  $\beta$ -(1,3,7-триметилимидазо[1,2-f]ксантинил-8) пропионовой кислоты (соед. 10-14) увеличивали водный диурез в интервале от 35,7 до 80,6% ( $p < 0,05$ ). Наибольший мочегонный эффект проявила пиперединовая соль  $\beta$ -(1,3,7-триметилимидазо[1,2-f]ксантинил-8) пропионовой кислоты (соед. 11), которая в дозе мг/кг увеличивала экскрецию мочи на 80,6%.

Таким образом, наиболее выраженным диуретическим действием обладает соединение №4, которое превышает действие гипотиазида на 31,7% ( $p < 0,05$ ). Данное соединение было отобрано для дальнейшего изучения фармакологической активности.

### ВЫВОДЫ

1. В ряду изученных аммониевых солей  $\beta$ -(3,7-ди- и 1,3,7-триметилимидазо[1,2-f]ксантинил-8) пропионовой кислоты 7-м соединений являются практически нетоксичными



- и 7-м - относительно безвредными веществами.
2. Соединение №4 - N-бензил-N-β-гидроксиэтиламинная соль β-(1,7-диметилимидазо[1,2-f]ксантинил-8) пропионовой кислоты по диуретическому эффекту превосходило в 1,5 раза препарат сравнения гипотиазид.
- ЛИТЕРАТУРА**
1. Берхин Е.Б. Методы изучения действия новых химических соединений на функцию почек // 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. Джеймс А.Шейман. Патолофизиология почки: Пер. с англ. - 2-е изд., испр. - М.- СПб.: Изд-во БИНОМ - Невский Диалект, 1999. - 206 с.
  4. Доклінічні дослідження лікарських засобів. / За ред. О.В.- Стефанова.-К.: Видавничий дім "Авіцена", 2001.- 528 с.
  5. Машковский М.Д. Лекарственные средства.-Изд. 15-е, перераб., испр. и доп.-М.: ООО "Издательство Новая волна", 2005. - 1200 с.
  6. Романко М.І., Іванченко Д.Г., Бєлєнічев І.Ф. Синтез та антиоксидантна дія іліденгідразінопохідних 3-метил-7-п-фторбензилксантину // Запорожский мед. журнал.- 2007.- №4 (43).- С.154-157.
  7. Сернов Л.Н., Гацура В.В., Элементы экспериментальной

- фармакологии.-М.: Медицина, 2000.-С.308-328.
8. Сидоров К.К. О классификации токсичности ядов при парентеральных способах введения // Токсикология новых промышленных химических веществ.-М.: 1973.- Вып. 13.- С.47-60.
  9. Энциклопедия лекарств.-12-й вып. / Гл. ред. Г.Л.Вышковский.-РЛС-2005, 2004.- 1440 с.
  10. Fuenfstueck R, Hempel RD, Ansari A, Weidinger G, Klebs S. Efficacy and safety of combination therapy using high- or low-dose hydrochlorothiazide with valsartan or other Angiotensin-receptor blockers // Adv Ther. 2005.- Vol.22, №3.-P.263-77.
  11. Ofili EO, Cable G, Neutel JM. Efficacy and safety of fixed combinations of irbesartan/hydrochlorothiazide in hypertensive women: the inclusive trial // J. Womens Health .-2008.- Vol.17, №6.-P.931-8.
  12. Tuomilehto J, Tykarski A., Baumgart P. Combination therapy with valsartan/hydrochlorothiazide at doses up to 320/25 mg improves blood pressure levels in patients with hypertension inadequately controlled by valsartan 320 mg monotherapy // Blood Press.- 2008.- Vol.24.-N1.-P.1-9.
  13. Shimosawa T, Gohchi K., Yatomi Y. Effectiveness of add-on low-dose diuretics in combination therapy for hypertension: losartan/hydro-chlorothiazide vs. candesartan/amlodipine // J. Hypertens Res.- 2007.-Vol.30, N9.-P.831-7.

#### Сведєкня об авторах:

Корниенко В.И., старший преподаватель кафедры фармакология и токсикологии ХГЗВА;  
Самура Б.А., д.фарм.н., профессор, зав. кафедры фармакотерапии НФаУ;  
Романенко Н.И., д.фарм.н., профессор, кафедры биохимии ЗГМУ;  
Глушенко М.В. провизор, интерн/

#### Адрес для переписки:

Корниенко В.И.,  
62341, Харьковская обл., Дергачевский район, пос. Малая Даниловка, ХГЗВА, кафедра фармакологии и токсикологии  
Тел.р. 8(057)6357444

УДК 615.322:582.975

### Ю.І. Корнієвський, В.Г. Корнієвська, О.Г. Макаренко, С.В. Панченко, Д.В. Кутова ПОРІВНЯЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА КОМПОНЕНТІВ ЕФІРНОЇ ОЛІЇ ВАЛЕРІАНИ ЛІКАРСЬКОЇ Запорізький державний медичний університет Центральна лабораторія з аналізу якості лікарських засобів, м. Київ

**Ключові слова:** ефірна олія, газорідинна хроматографія, валеріана лікарська.

**Ключевые слова:** эфирное масло, газожидкостная хроматография, валериана лекарственная.

**Key words:** volatile oil, gas-fluid chromatography, Valeriana officinalis L.

Аналізуючи приведені дані аналізу хроматограм (ГРХ) ефірних олій валеріани високої, в. пагононосної та в. блискучої нами встановлено від 21 до 67 компонентів, кількість яких залежить від виду, місця зростання та часу заготівлі сировини.

На основани даних аналізу хроматограм (ГЖХ) ефірних масел валеріани високої, в. побегоносної і в. блєстящей нами встановлено от 21 до 67 компонентів, количество которых зависит от вида, места та времени заготовки сырья.

On the basis of data of chromatograms (GFCh) analysis of volatile oil in Valeriana exaltata Mikan ex Phol., V.stolonifera Czern. and V.nitida Kreyer, we have found out from 21 to 67 components, the number of which depends on the place of growth of Valeriana. But the most important factor is the time of raw material collection.

**V**aleriana officinalis L.s.l. - це збірний вид, який під цією назвою об'єднує близько 16 видів валеріан, що зустрічаються на території України.

Центральне місце в дослідженнях валеріани лікарської належить ефірній олії, з вмістом якої і в наші дні пов'язують її біологічну активність [1,7]. Відповідно ДФУ [3] (Державна фармакопея України) повинно бути ефірної олії не менше 5 мг/кг (ціла сировина), не менше 3 мл/кг (різана сировина) у перерахунку на суху сировину валеріани, сесквітерпенових кислот не менше 0,17% у перерахунку на велеренову кислоту.

В результаті поглиблених досліджень виявлено, що седативні властивості валепотріатів посилюються під впливом компонентів ефірної олії, яка у свіжому вигляді є прозорою жовто-зеленою рідиною з характерним запахом. Її хіміко-фармацевтичне вивчення почалося в останній чверті XIX століття. Ще у 1873 р. Бінц показав, що судоми у кішок і жаб не виникають при введенні під шкіру бруцину, якщо заздалегідь таким же шляхом вводилася ефірна олія валеріани. У 1979 р.В.Hazelhoff et al.[6] за допомогою ГРХ ідентифікував в її складі 69 компонентів, представлених аліфатичними і ароматичними речовина-