



УДК 615.31: 547.857.4

## ИССЛЕДОВАНИЕ АНТИГИПОКСИЧЕСКОЙ АКТИВНОСТИ АММОНИЕВЫХ СОЛЕЙ, ЗАМЕЩЕННЫХ 3-МЕТИЛ-7-МЕТОКСИЭТИЛКСАНТИНИЛ-8-ТИОАЦЕТАТА

**В.И. КОРНИЕНКО<sup>1</sup>**  
**Б.А. САМУРА<sup>2</sup>**

<sup>1)</sup> Харьковская государственная  
зооветеринарная академия

<sup>2)</sup> Национальный  
фармацевтический университет,  
г. Харьков

e-mail: kornienko-  
valentina1966@mail.ru

В статье изложены данные экспериментального изучения антигипоксичной активности 10 синтезированных аммониевых солей 3-метил-7-метоксиэтилксантинил-8-тиоацетата. В условиях острой нормобарической гипоксии с гиперкапнией наибольшую активность проявила аммониевая соль 3-метил-7-метоксиэтилксантинил-8-тиоацетат пирилодиния, которая увеличивает продолжительность жизни крыс в герметической камере на 74,6%.

Ключевые слова: аммониевые соли 3-метил-7-метоксиэтилксантинил-8-тиоацетата, антигипоксическая активность.

Кислородная недостаточность – это состояние, обусловленное нарушениями свободно-радикальных реакций в липидах мембран, приводящими к развитию разнообразных заболеваний человека. Кислородную недостаточность характеризуют как несоответствие поступления кислорода энергопотребностям клетки и энергопродукции в системе митохондриального окислительного фосфорилирования [1]. Причины нарушения продукции энергии в клетке при гипоксии зависят от расстройства внешнего дыхания, кровообращения в легких, кислород-транспортной функции крови, нарушения системного, регионарного кровообращения и микроциркуляции. Непосредственной причиной большинства патологических состояний является снижение поступления кислорода в митохондрии [2]. В результате развивается уменьшение митохондриального окисления, что способствует снижению фосфорилирования и вызывает прогрессирующий дефицит АТФ – основного источника энергии в клетке организма [3, 4].

Уменьшение поступления кислорода к тканям приводит к изменению липидного слоя молекул и мембранных ферментов, вследствие чего нарушается барьерная, рецепторная, каталитическая функции биологических мембран. Основными причинами такого патологического состояния являются энергодифицит и активация перекисного окисления липидов. Распад фосфолипидов и ингибирование их синтеза приводят к повышению концентрации ненасыщенных жирных кислот и усилению их перекисного окисления [5-7]. Антигипоксанты оказывают нормализующее влияние на энергетический баланс в клетках при гипоксии и ишемии, стабилизируют митохондриальные мембраны, уменьшают угнетение дегидрогеназы цикла Кребса, предотвращают разобщение окисления и фосфорилирования, увеличивают продукцию АТФ на единицу потребляемого дефицитного кислорода [8, 9]. Триметазидин проявляет антиоксидантные и антигипоксические свойства, блокирует 3-кетонацилтиолазу, тормозит окисление жирных кислот, но не изменяет накопления активированных жирных кислот в митохондриях [10, 11]. Под воздействием триметазида увеличивается окисление пирувата и повышается гликолитическая продукция аденозина трифосфата (АТФ), уменьшается концентрация аденозин монофосфата (АМФ) и аденозин дифосфата (АДФ), тормозится накопление лактата, наблюдается развитие ацидоза, подавляется свободнорадикальное окисление [12]. Наряду с терапевтическим действием антигипоксанты могут проявлять побочные реакции: диспептические явления (тошноту, рвоту, боль в животе), вызывать головную боль, бессонницу, ощущение сердцебиения, аллергические реакции [1, 10]. Поэтому поиск более активных и менее токсичных антигипоксантов для коррекции кислородной недостаточности является рациональным и целесообразным.

Результаты компьютерного прогноза возможных видов фармакологической активности производных аммониевых солей 3-метил-7-метоксиэтилксантинил-8-тиоацетата свидетельствуют о высокой достоверности наличия у них свойств антигипоксантов, что послужило основанием для проведения данных исследований. Работа выполнена в рамках научной программы научно-исследовательских работ Харьковской государственной зооветеринарной академии и Национального фармацевтического университета по проблеме «Создания новых лекарственных препаратов» (№ государственной регистрации 0198U007008).

**Целью** данного исследования было изучение антигипоксичной активности впервые синтезированных производных аммониевых солей 3-метил-7-метоксиэтилксантинил-8-тиоацетата в опытах на лабораторных животных.

**Материалы и методы.** Объектом исследования были отобраны 10 аммониевых солей



3-метил-7-метоксиэтилксантинил-8-тиоацетата [13]. Структура синтезированных соединений подтверждена с помощью современных физико-химических методов: элементного анализа, УФ-, ИК-, ПМР- и масс-спектрофотометрических исследований. Чистота синтезированных соединений контролировалась методом тонкослойной хроматографии. Исследование антигипоксической активности синтезированных веществ проведено на модели острой нормобарической гипоксии с гиперкапнией в опытах на белых крысах линии Вистар. Для проведения исследований отбирали самцов одной массы (в пределах от 180–190 г). Опытным крысам исследуемые вещества вводили внутривенно с помощью металлического зонда в дозе 0,01 ЛД<sub>50</sub> в виде 3-5% тонкодисперсной водной суспензии, стабилизированной твином-80. Через 30 минут крыс помещали в изолированные камеры объемом 1000 мл и измеряли время до наступления агонального состояния животных [3]. В качестве препарата сравнения был выбран антигипоксик аминалон (производство – Киевский витаминный завод). Аминалон вводили внутривенно с помощью металлического зонда однократно в дозе 25 мг/кг в виде 3-5% тонкодисперсной водной суспензии, стабилизированной твином-80. Контрольным крысам вводили эквивалентное количество 3-5% тонкодисперсной водной суспензии с твином-80. При проведении экспериментальных исследований животные находились в стандартных условиях согласно нормам и принципам Директивы Совета ЕС по вопросам защиты позвоночных животных, которых используют для экспериментальных и других научных целей [14]. Полученные результаты обработаны общепринятыми методами вариационной статистики по критерию t Стьюдента с использованием программного обеспечения “Windows-2003” и электронных таблиц Excel [15].

**Результаты исследований.** Полученные данные изучения антигипоксической активности аммониевых солей 3-метил-7-метоксиэтилксантинил-8-тиоацетата приведены в табл. 1. Установлено, что большинство исследуемых веществ увеличивали продолжительность жизни крыс, помещенных в герметические камеры, в условиях острой нормобарической гипоксии. Среди аммониевых солей 3-метил-7-метоксиэтилксантинил-8-тиоацетата наибольшую антигипоксическую активность проявило соединение 4 – аммониевая соль 3-метил-7-метоксиэтилксантинил-8-тиоацетата пиридиния (шифр соединения  $\gamma$ -7842), которая в дозе 6,1 мг/кг увеличивала продолжительность жизни крыс в условиях острой нормобарической гипоксии на 74,6% ( $p < 0,01$ ). Замена пиридинового аммонийного основания (соед. 4) на N,N-ди( $\beta$ -гидроксиэтил) аммонийное (соед. 5), пиперазиновое (соед. 8), диэтиламмонийное (соед. 10) и 3-изопропоксипропиламмонийное (соед. 7),  $\beta$ -гидроксиэтиламмонийное (соед. 3), имидазолийное (соед. 9), 2-гидроксипропиламмонийное (соед. 6) и морфолийное приводит к снижению антигипоксической активности с 74,6% до 5,0%. Препарат сравнения аминалон также проявил антигипоксическую активность: увеличивал продолжительность жизни крыс на 55,8%. Пиперидининовая аммонийная соль 3-метил-7-метоксиэтилксантинил-8-тиоацетата (соед. 2) оказывала повышение острой нормобарической гипоксии с гиперкапнией.

Таблица 1

#### Антигипоксическая активность аммониевых солей производных 3-метил-7-метоксиэтилксантинил-8-тиоацетата (n=5)

Соединение №	Шифр	Доза, мг/кг	Длительность нахождения крыс в закрытой камере, мин	
			M $\pm$ m	Доверительный интервал при p=0,05
1	$\gamma$ -7839	9,2	24,0 $\pm$ 0,52	22,6 $\div$ 25,4
2	$\gamma$ -7840	24,6	27,3 $\pm$ 0,68	25,5 $\div$ 29,1
3	$\gamma$ -7841	25,4	31,2 $\pm$ 0,62*	29,5 $\div$ 32,9
4	$\gamma$ -7842	6,1	45,4 $\pm$ 0,73**	41,4 $\div$ 47,4
5	$\gamma$ -7843	9,6	40,7 $\pm$ 0,46*	39,1 $\div$ 41,3
6	$\gamma$ -7844	12,7	29,4 $\pm$ 0,31*	28,6 $\div$ 31,2
7	$\gamma$ -7845	10,6	32,5 $\pm$ 0,45*	31,3 $\div$ 33,7
8	$\gamma$ -7846	26,2	36,0 $\pm$ 0,52*	34,6 $\div$ 37,4
9	$\gamma$ -8055	25,4	30,6 $\pm$ 0,71*	28,7 $\div$ 32,5
10	$\gamma$ -8057	21,2	33,4 $\pm$ 0,43*	31,2 $\div$ 34,6
Аминалон		25,0	40,5 $\pm$ 0,54*	39,0 $\div$ 42,0
Контроль		–	26,0 $\pm$ 0,58	24,4 $\div$ 27,6

Примечания: \* – при  $p < 0,05$  по сравнению с контролем, \*\* – при  $p < 0,01$  по сравнению с контролем

Таким образом, по результатам данного этапа скрининговых исследований установлено, что соединение 4 превышает действие эталонного препарата сравнения аминалона на 18,8%.

**Результаты и их обсуждение.** Главным звеном метаболических процессов, протека-



ющих в клетках с выделением или потреблением энергии, является АТФ [5]. Основная масса АТФ образуется в результате окислительного фосфорилирования в дыхательной цепи митохондрий, незначительная – при субстратном фосфорилировании [16]. Можно предположить, что увеличение продолжительности жизни опытных крыс в условиях острой нормобарической гипоксии с гиперкапнией является результатом улучшения метаболических процессов и повышением уровня АТФ в дыхательной цепи митохондрий под воздействием исследованных аммониевых солей 3-метил-7-метоксиэтилксантинил-8-тиоацетата [4].

Среди исследованных аммониевых солей 3-метил-7-метоксиэтилксантинил-8-тиоацетата наибольшую антигипоксическую активность проявило соединение 4 – аммониевая соль 3-метил-7-метоксиэтилксантинил-8-тиоацетата пирролидиния (шифр соединения  $\gamma$ -7842), которая увеличивала продолжительность жизни крыс в условиях острой нормобарической гипоксии с гиперкапнией на 74,6% ( $p < 0,01$ ). Замена пирролидинового аммонийного основания в соединении 4 на N,N-ди( $\beta$ -гидроксиэтильное) (соед. 5), пиперазиновое (соед. 8), диэтиламонийное (соед. 10) приводила к уменьшению антигипоксической активности с 74,6% до 28,5% ( $p < 0,05$ ). На основании полученных данных можно предположить, что соединение 4 (шифр соединения  $\gamma$ -7842), обладает способностью регулировать процессы биотрансформации, изменяя энергетические потоки в дыхательной цепи митохондрий, и приводит к значительному уменьшению расходов АТФ при одновременном увеличении скорости окисления аммониевой соли 3-метил-7-метоксиэтилксантинил-8-тиоацетата пирролидиния, что способствует улучшению функции клеток и увеличению продолжительности жизни крыс в условиях острой нормобарической гипоксии с гиперкапнией [3]. Соединение 4 превышает действие эталонного препарата аминалона на 18,8%.

Полученные данные изучения антигипоксической активности аммониевых солей 3-метил-7-метоксиэтилксантинил-8-тиоацетата являются основанием для более углубленного исследования механизмов антигипоксической активности с целью создания нового эффективного лекарственного средства с антигипоксической активностью.

#### **Выводы.**

1. Среди аммониевых солей 3-метил-7-метоксиэтилксантинил-8-тиоацетата наибольшую антигипоксическую активность проявило соединение 4 – аммониевая соль 3-метил-7-метоксиэтилксантинил-8-тиоацетата пирролидиния. Она увеличивала продолжительность жизни крыс на 74,6% в условиях острой нормобарической гипоксии с гиперкапнией.
2. Аммониевые соли 3-метил-7-метоксиэтилксантинил-8-тиоацетата являются перспективной группой органических соединений для последующего синтеза и проведения фармакологического скрининга с целью создания на их основе эффективных антигипоксических препаратов.

#### **Литература**

1. Компендиум-2007 – Лекарственные препараты / Под ред. В.Н. Коваленко, А.П.Викторова. – К.: Морион, 2007. – 2270 с.
2. Кошцов С.В. Современные аспекты применения антигипоксантов в медицине критических состояний / Кошцов С.В., Вахрушев А.Е., Павлов Ю.В. // Новые Санкт-Петербургские врачебные ведомости. – 2008. – № 2. – С. 54-56. Кошцов С.В. Современные аспекты применения антигипоксантов в медицине критических состояний / Кошцов С.В., Вахрушев А.Е., Павлов Ю.В. // Новые Санкт-Петербургские врачебные ведомости. – 2008. – № 2. – С. 54-56.
3. Сернов Л.Н. Элементы экспериментальной фармакологии. / Сернов Л.Н., Гацупа В.В. – М.: Медицина, 2000. – С. 308-328.
4. Khazanov V.A. Cardioprotective effects of trimetazidine and a combination of succinic and malic acids in acute myocardial ischemia / Khazanov V.A., Kiseliyova A.A., Vasiliev K.Y., Chernyschova G.A. // Bull. Exp. Biol. Med. – 2008. – Vol. 146, № 2. – P. 218-222.
5. Костюченко А.Л. Современные реальности клинического применения антигипоксантов / Костюченко А.Л., Семиголовский Н.Ю. // ФАРМиндекс: ПРАКТИК. – 2007. – Вып. 3. – С. 102-122.
6. Geromel V. Coenzyme Q and idebenone in the therapy of respiratory chain disease: rationale and comparative benefits / Geromel V., Chretien D., Benit P. et al. // Mol. Genet. Metab. – 2002. – Vol. 77. – P. 21-30.
7. Ucar Z.Z. Nocturnal hypoxia and arterial lactate levels in sleep-related breathing disorders / Ucar Z.Z., Taymaz Z., Erbaycu A.E. et al. // South. Med. J. – 2009. – Vol. 102, № 7. – P. 693-700
8. Castrop H. Modulation of adenosine receptor expression in the proximal tubule: a novel adaptive mechanism to regulate renal salt and water metabolism // Am. J. Physiol. Renal. Physiol. – 2008 – Vol. 295, №1. – P. 35-36.
9. Pavlov O.O. Effect of antihypoxant actovegin on dynamics of markers of the oxygen cascade / Pavlov O.O. // Klin. Khir. – 2008. – № 9. – P. 57-59
10. Машковский М.Д. Лекарственные средства / М.Д.Машковский. – [15-е изд., перераб., испр. и



доп.]. – М.: ООО “Изд-во Новая волна”, 2009. – 1206 с.

11. Khayat R. Obstructive sleep apnea: the new cardiovascular disease. Part I: Obstructive sleep apnea and the pathogenesis of vascular disease / Khayat R., Patt B., Hayes D. // Heart Fail Rev. – 2009. – Vol. 14, № 3. – P. 143-153.

12. Wolff A.A. Metabolic approaches to the treatment of ischemic heart disease: the clinician's perspective / Wolff A.A., Rotmensch H.H., Stanley W.C., Ferrari R. // Heart Failure Reviews. – 2007. – Vol. 7. – P. 187-203.

13. Романеко М.І. Синтез, фізико-хімічні та біологічні властивості 8-аміно-похідних 1-бензилтеоброміну / М.І.Романеко, Д.Г.Іванченко, І.Б.Самура та ін. // Запорожский мед. журнал. – 2006. – №3 (36). – С.142-146

14. Доклінічні дослідження лікарських засобів / [За ред. О.В.Стефанова]. – К.: Авіцена, 2001. – С. 433-443.

15. 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.

16. Wang X.H. Inhibition of hypoxia inducible factor by phenethyl isothiocyanate / Wang X.H., Cavell B.E., Syed Alwi S.S., Packham G. // Biochem. Pharmacol. – 2009. – Vol. 78, № 3. – P. 261-272.

## RESEARCH OF ANTIHYPOXIC ACTIVITY OF AMMONIUM SALTS OF 3-METHYL-7-METHOXYETHYLXANTHINYL-8-TIOACETATE DERIVATIVES

**V.I. KORNIENKO<sup>1</sup>**

**B.A. SAMURA<sup>2</sup>**

*1) Kharkov State  
Zooveterinary Academy*

*2) National Pharmaceutical  
University, Kharkov*

*e-mail: kornienko-  
valentina1966@mail.ru*

In the review the data of experimental research of antihypoxic activity of 10 synthesized ammonium salts of 3-methyl-7-methoxyethylxanthinyl-8-tioacetate has been presented. In the conditions of acute normal baric hypoxia with a hypercapnia most activity was shown by ammonium salt of piperidiny 3-methyl-7-methoxyethyl xanthinyl-8-tioacetate, which increases rats life-time in an air-tight chamber on 74,6%.

Keywords: ammonium salts of 3-methyl-7-methoxyethylxanthinyl-8-tioacetate, antihypoxic activity.