

hypertension / G. Manning, A. Joy, C.J. Mathias [e.a.] // J. Hum. Hypertens. - 1996. - № 7. - P. 443-448.

9. *Pentoxifylline improves circulatory and metabolic recovery after cardiopulmonary resuscitation / L. Bahlmann, H. Pagel, S. Klaus [e.a.] // Resuscitation. - 2000. - Vol. 47, № 1. - P. 191-194.*

10. *Synergistic effect of theophylline and procaterol on interleukin-5-induced degranulation from human eosinophils / F. Takao, K. Yoshiko, T. Akihiko [e.a.] // Asthma. - 2002. - Vol. 39, № 1. - P. 21-27.*

11. *Wong S.G. The role of mitochondrial injury bromobenzene and furosemide induced hepatotoxicity / S.G. Wong, J.W. Card, W.J. Racz // Toxicol. Lett. - 2000. - Vol. 116, № 3. - P. 171-181.*

Резюме

Зленко В.В. Исследование диуретической активности амидов хинолин-3-карбоновых кислот.

Проведено экспериментальное исследование воздействия на выделительную функцию почек 49 впервые синтезированных амидов хинолин-3-карбоновых кислот. Соединения 8, 10, 12, 13, 15, 26, 31-33, 36, 39, 46 и 47 превосходят по диуретическому эффекту препарат сравнения гипотиазид, но уступают фуросемиду.

Ключевые слова: карбоновые кислоты, диуретическая активность, крысы.

Резюме

Зленко В.В., Залюбовська О.І., Яворська О.М. Дослідження діуретичної активності амидів хінолін-3-карбонових кислот.

Проведено експериментальне дослідження дії на видільну функцію нирок 49 вперше синтезованих амидів хінолін-3-карбонових кислот. З'єднання 8, 10, 12, 13, 15, 26, 31-33, 36, 39, 46 і 47 перевершують за діуретичним ефектом препарат порівняння гіпотіазид, але поступаються фуросеміду.

Ключові слова: карбонові кислоти, діуретична активність, щури.

Summary

Zlenko V.V., Zalyubovska O.I., Yavorskaya E.N. Research of diuretic activity of amides is a chinoline-3-hydrocarboxylic acids.

Experimental research of affecting secretory function of buds is conducted 49 the first synthesized amides chinoline-3-hydrocarboxylic acids. Connections 8, 10, 12, 13, 15, 26, 31-33, 36, 39, 46 and 47 excel on a diuretic effect preparation of comparison Hypothiazid, but yield to Furosemid.

Key words: hydrocarboxylic acids, diuretic activity, rats.

Рецензент: д. мед. н., проф. В. Д. Лук "Янчук"

УДК 615.212:615.276:547.857.4

ВЛИЯНИЕ КСАФУБЕНА НА ТЕЧЕНИЕ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЙ АДЬЮВАНТНОЙ БОЛЕЗНИ

И.В.Киреев, Б.А.Самура

Национальный фармацевтический университет (Харьков)

Вступление

В настоящее время для облегчения болевого синдрома, уменьшения воспалительного процесса, коррекции лихорадочных состояний в ревматологии, травматологии, гинекологии, хирургии применяют нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП). Больные с хроническими болевыми и воспалительными симптомами нередко вынуждены принимать НПВП в течение длительного времени [13]. Поражение суставов и боль в спине являются частыми состояниями, с которыми пациент обращается к врачу [4].

Противовоспалительные лекарственные средства подавляющие активность циклооксигеназы ЦОГ-1 и ЦОГ-2 относят к неселективным, а селективные подавляют преимущественно активность ЦОГ-2 [5, 11, 15]. Неселективные НПВП таят угрозу развития язвенного поражения вследствие снижения синтеза гастропротекторных простагландинов, а селективные блокируют активность ЦОГ-2 и несут угрозу развития тромботических осложнений, в том числе инфаркта миокарда [6, 16].

Прием НПВП может вызвать желудочно-кишечные кровотечения [14]. Установлено, что более 50% всех острых желудочно-кишечных кровотечений связаны с приемом НПВП, причем 84% из них являются "безрецептурными". Кроме того, НПВП могут вызвать: тяжелые изменения костномозгового кровообращения вплоть до агранулоцитоза со смертельным исходом (метамизол); острую почечную недостаточность (индометацин, ибупрофен); тромбоцитопатию с геморрагическим синдромом (ацетилсалициловая кислота) и др. [8, 12]. В на-

стоящее время из-за широкого применения НПВП в клинической практике гастропатии представляют серьезную медико-социальную проблему [9, 10].

Ранее проведенными фармакологическими скрининговыми исследованиями был отобран ксафубен, обладающий выраженной анальгетической и противовоспалительной активностями.

Связь работы с научными программами, планами, темами: работа выполнена в соответствии с планом научно-исследовательских работ (НИР) Национального фармацевтического университета и является фрагментом НИР "Создание новых лекарственных препаратов" (№ государственной регистрации 02.93.0002479, шифр темы ВН 10.08.0029.93), а также целевой программы создания высокоэффективных противовоспалительных и диуретических лекарственных препаратов.

Целью настоящего исследования было изучение фармако-терапевтической эффективности ксафубена и его влияние на течение адьювантной болезни.

Материалы и методы исследования

Изучение влияния ксафубена на течение хронического воспаления проведено на модели адьювантного артрита. Экспериментальный синдром адьювантной болезни вызывали введением адьюванта Фрейнда. Воспаление правой задней конечности вызывали введением 6,1 мл адьюванта Фрейнда [7]. Компоненты для приготовления адьюванта Фрейнда брали в пропорции: 7 мл вазелинового масла, 2 мл безводного ланолина, 3 мл физиологического раствора и 60 мл вакцины БЦЖ. Исследования проведены в опытах на белых крысах линии Вистар массой 170-190 г. Все животные были разделены на 4 группы по 7 крыс в каждой серии: первая - интактные крысы, вторая - крысы с адьювантной болезнью, третья - крысы с адьювантной болезнью, леченные ксафубеном, четвертая - крысы с адьювантной болезнью, леченные диклофенаком. Ксафубен крысам вводили внутривенно в течение 24 дней в среднеэффективной дозе (ED_{50}). Показателями противовоспалительной активности являлись уменьшение отека задней конечности, периметр хвоста, нормализация гемостатических парамет-

ров (время свертывания крови, скорость оседания эритроцитов (СОЭ), общее количество лейкоцитов, лейкоцитарная формула), а также способность предотвращать деструктивные изменения соединительной ткани в пораженных суставах. Данные параметры противовоспалительной активности регистрировали в начале и в конце эксперимента. В ходе опыта регистрировались объем лап, масса тела и уровень вторичных воспалительных поражений (степень воспаления ушей, передних лап, левой задней лапки у крыс). При проведении экспериментальных исследований животные находились в стандартных условиях согласно с нормами и принципами Директивы Совета ЕС по вопросам защиты хребетных животных, которых используют для экспериментальных и других научных целей [1].

Первичные данные обрабатывали общепринятыми методами вариационного анализа по критерию t Стьюдента с использованием программного обеспечения "Windows-2000", электронных таблиц Excel [2].

Полученные результаты и их обсуждение

Анализ полученных результатов показывает, что у не леченных животных опытной (вторая группа) в период манифестации адьювантной болезни (14-28 день) наблюдали признаки интоксикации, снижение аппетита и уменьшение потребления корма (табл.1).

Таблица 1

Динамика изменения массы тела у крыс с адьювантной болезнью, леченных ксафубеном и диклофенаком

Условия опыта	Масса тела крыс через ... суток			
	исходная	7	14	28
Контроль	170,0±3,21	196,3±4,22	216,8±5,13	236,9±5,16
Опыт (адьюв. б-нь)	168,4±3,67	175,3±3,29*	182,4±4,68*	192,1±4,88*
Ксафубен	173,0±4,12	184,0±4,31	197,3±4,19	209,8±5,21*
Диклофенак	176,0±4,38	186,9±4,51	201,8±4,77	213,6±4,76

Примечание: * - достоверно по отношению к опытной группе $p < 0,05$.

Прирост массы тела на 28 сутки был на 18,9% меньше, чем у интактных животных контрольной группы. У животных с адьювантной болезнью после лечебно-профилактического при-

менения ксафубена (третья группа) и диклофенака натрия (четвертая группа) прирост массы тела крыс был больше по отношению к опытной (второй группе) животных с адьювантной болезнью. В основе патогенеза адьювантной болезни лежит реакция гиперчувствительности замедленного типа и аутоиммунные механизмы с преимущественной локализацией патологического процесса в суставах и миокарде. У животных с экспериментальной адьювантной болезнью было изучено влияние ксафубена и диклофенака на развитие воспалительного процесса в пораженной лапке.

Установлено, что у животных с экспериментальным адьювантным синдромом максимальный отек пораженной лапки наблюдали на 5-е и 15-е сутки после введения адьюванта (табл. 2).

Таблица 2

Антиэкссудативная активность ксафубена и диклофенака на экспериментальной модели адьювантной болезни

Условия опыта	Исходный объем лапки (M±m)мл	Объем лапки (M±m)мл, через ...		
		7 суток	14 суток	28 суток
Опытная (2-я группа)	1,44±0,08 100,0%	1,21±0,09 84,0	0,98±0,05 68,0	0,89±0,08 61,8
Ксафубен в дозе 32 мг/кг (3-я группа)	1,49±0,07 100,0%	0,86±0,07 57,7	0,66±0,08* 44,3	0,52±0,06* 34,9
Диклофенак в дозе 8 мг/кг (4-я группа)	1,52±0,06 100,0%	0,85±0,08 55,9	0,65±0,07* 42,7	0,53±0,05* 34,8

Примечание: * - достоверно по отношению к опытной группе $p < 0,05$.

Животные стали менее подвижными, суставы их были синовитными, отечными. Во второй группе животных, получавших ксафубен, все эти явления были менее выражены. Так, у не леченных животных (вторая группа) с адьювантной болезнью объем лапки на 7-е сутки уменьшился во на 16%, а на 14-е и 28-е сутки - соответственно на 32 и 36,2%. Объем лапки у крыс, леченных ксафубеном (32 мг/кг) через 7 суток уменьшился на 42,3%, на 14-е сутки - на 55,7- на 28-е сутки - на 65,1%. Объем лапки у крыс с адьювантной болезнью, лечен-

ных диклофенаком, через 7 суток уменьшился на 44,1%, через 14 - на 57,3 и через 28 - на 65,2%.

Таким образом, фармакотерапевтический эффект ксафубена реализовался положительной динамикой антиэкссудативного эффекта. В момент максимального развития отека у животных ксафубен вызывал ингибирование протекания экспериментальной флогогенной воспалительной реакции.

Установлены существенные изменения лабораторных показателей крови у крыс с экспериментальной адьювантной болезнью, что свидетельствуют о наличии воспалительного процесса. Так, полученные результаты показывают, что скорость оседания эритроцитов у животных с экспериментальной адьювантной болезнью (вторая группа) увеличилась в 1,85 раза (табл. 3).

Таблица 3

Влияние ксафубена и диклофенака на показатели крови

Препараты	Исходные значения	На 14-й день опыта	На 28-й день опыта
Скорость оседания эритроцитов, мм/час			
Контроль	2,8±0,09	5,2±0,14	8,9±0,21
Ксафубен	2,4±0,11	2,7±0,21*	3,3±0,24*
Диклофенак	2,3±0,07*	3,1±0,24*	3,5±0,18*
Общее количество лейкоцитов, $10^9/л$			
Контроль	15,4±0,91	18,7±0,97	29,8±0,99
Ксафубен	15,0±0,81	12,5±0,84*	16,4±1,24*
Диклофенак	14,7±0,73	16,1±1,04	15,8±0,93*

Примечание: * - достоверно по отношению к опытной группе $p < 0,05$.

Значение скорости оседания эритроцитов у леченных животных обеих групп находилось в пределах физиологической нормы в течение всего эксперимента. В контрольной группе наблюдался выраженный лейкоцитоз: общее количество лейкоцитов возросло на $3,3 \cdot 10^9/л$, а на 28-е сутки - на $14,4 \cdot 10^9/л$.

Изучение лейкоцитарной формулы (табл. 3) в динамике эксперимента показало значительный рост количества сегментоядерных нейтрофилов и незначительное увеличение количества эозинофилов, что свидетельствует о наличии аутоим-

мунного и воспалительного процесса в организме животных с адьювантной болезнью. После введения ксафубена и диклофенака колебания общего количества лейкоцитов и форменных элементов крови были в интервале физиологической нормы (табл. 3 и 4).

Таблица 4
Влияние ксафубена и диклофенака на лейкоцитарную формулу у крыс адьювантной болезнью

Серии опытов	Срок наблюдения	Лейкоцитарная формула				
		Нейтрофилы		Лимфоциты	Эозинофилы	Моноциты
		Палочко-ядерные	Сегментоядерные			
Контроль	Исходные значения	1,0±0,09	16,8±2,11	80,0±2,60	1,0±0,14	2,2±0,43
	14 сутки	1,0±0,11	41,3±3,28	55,0±2,84	2,3±0,44	2,7±0,27
	28 сутки	1,0±0,14	42,8±2,67	53,6±3,14	3,5±0,32	2,1±0,16
Ксафубен	Исходные значения	1,1±0,16	19,8±3,14	77,2±3,62	1,1±0,22	2,7±0,31
	14 сутки	1,0±0,17	22,6±3,74	75,6±4,36	1,0±0,12	2,4±0,18
	28 сутки	1,1±0,28	25,4±2,45	70,2±3,61	0,9±0,09	4,6±0,72
Диклофенак	Исходные значения	1,0±0,13	22,0±1,84	70,5±4,26	0,6±0,13	5,0±0,49
	14 сутки	1,1±0,16	26,0±2,14	65,6±3,19	2,1±0,22	7,6±0,98
	28 сутки	1,9±0,29	29,8±1,32	65,2±2,09	1,6±0,18	3,4±0,29

Анализ результатов влияния ксафубена и диклофенака на процесс свертывания крови показывает, что в контрольной группе время свертывания крови составило 70,4 секунды, на 14-й день - 51,2 секунды, а на 28-й - 50,6 секунд (табл. 5).

Таблица 5
Влияние ксафубена и диклофенака на процессы свертывания крови

Препараты	Время свертывания крови, с		
	Исходный фон	на 14-й день	На 28-й день
Контроль	70,4±3,74	51,2±1,87	50,6±1,28
Ксафубен	75,8±4,12	98,9±1,48*	103,2±1,37*
Диклофенак	76,9±3,74	82,4±1,21*	89,1±2,25*

Примечание. * достоверно по отношению к контролю $p < 0,05$.

Лечебно-профилактическое применение ксафубена привело к снижению процессов свертывания крови. Так на 14-й день оно увеличилось на 23,1 %, а на 28-й - на 27,4% по сравнению с исходными значениями. Учитывая, что производные ксантина уменьшают агрегацию тромбоцитов можно предположить, что уменьшение времени свертывания крови связано с антиагрегационной активностью ксафубена [4].

Применение препарата сравнения диклофенака привело к уменьшению время свертывания крови на 14-е сутки на 5,5 % и на 28-е - на 12,2 %.

Таким образом, на модели адьювантной болезни установлено, что ксафубен обладает антиэкссудативным действием, замедляет скорость оседания эритроцитов, вызывает значительный рост сегментоядерных нейтрофилов и оказывает антиагрегационное действие.

Выводы

1. Лечебно-профилактический прием ксафубена у крыс с адьювантной болезнью вызывал прирост массы тела по сравнению с нелечеными животными.

2. Фармакотерапевтический эффект ксафубена реализовался ингибированием протекания экспериментальной флогогенной воспалительной реакции.

3. Ксафубен замедляет скорость оседания эритроцитов, вызывает значительный рост сегментоядерных нейтрофилов и оказывает антиагрегационное действие.

4. Ксафубен является перспективным фармакологическим веществом для дальнейшего изучения специфической активности и безопасности с целью создания на его основе лекарственного препарата с анальгетическими и противовоспалительными свойствами.

Литература

1. Доклінічні дослідження лікарських засобів / под ред. О.В. Стефанова. - Київ: Авіцена, 2001. - С.433-443.

2. Лапач С.Н. Статистические методы в медико-биологических исследованиях с использованием Excel / С.Н.Ла-

- пач, А.В.Чубенко, П.Н.Бабич. - К.: Морион, 2000. - 320 с.
3. Лекарственная терапия воспалительного процесса / Я.А.Сигидин, Г.Я. Шварц, А.П.Арзамасцев, С.С.Либерман.- М.: Медицина, 1998.- 240 с.
4. Машковский М.Д. Лекарственные средства / М.Д. Машковский. - [15-е изд., перераб., испр. и доп.]. - М.: Новая волна, 2005. - 1200 с.
5. Насонов Е.Л. Применение нестероидных противовоспалительных препаратов: терапевтические перспективы / Е.Л. Насонов // Русский медицинский журнал. - 2002. - Т. 10, № 4. - С. 206-212.
6. Насонова В.А. Рациональное применение нестероидных противовоспалительных препаратов в ревматологии / В.А.Насонова // Русский медицинский журнал. - 2002. - Т. 10, № 6. - С. 302-306.
7. Саратиков А.С. Адьювантная болезнь (морфология, патогенез, экспериментальная терапия) / А.С.Саратиков, А.И.Венгеровский, Т.П.Прищеп. - Томск : Изд-во Том. ун-та, 1983. - 103 с.
8. Сороцкая В.Н. Желудочно-кишечные осложнения как одна из причин смерти больных ревматическими заболеваниями / В.Н.Сороцкая, А.Е.Каратеев // Научно-практическая ревматология. - 2005. - № 4.- С. 34-37.
9. Чичасова Н.В. Целебрекс в лечении заболеваний суставов у больных с факторами риска развития гастропатий и сердечно-сосудистой патологии / Н.В.Чичасова, Г.Р.Имамединова, Е.Л.Насонов // Научно-практическая ревматология. - 2004. - № 1. - С.39-42.
10. *Basic and Clinical Pharmacology* / ed. by B.G.Katzung. - [9-e ed.]. - San-Francisco: The McGraw-Hill Companies, 2004. - 1227 p.
11. *Celecoxib versus naproxen and diclofenac in osteoarthritis patients: SUCCESS-1 study* / G.Singh, J.Fort, J.Goldstein [e.a.] // *Am. J.Med.* - 2006. - Vol. 119. - P.255-266.
12. Deeks J. *Efficacy, tolerability, and upper gastrointestinal*

- safety of celecoxib for treatment of osteoarthritis and rheumatoid arthritis: systemic review of randomized controlled trials* / J.Deeks, L.A.Smith, M.D.Bradley // *Brit. Med. J.* - 2002. - Vol.325. - P. 619-626.
13. *Reduced risk of upper gastrointestinal ulcer complications with celecoxib, a novel COX-2 inhibitor* / J.L.Goldstein, F.E.Silverstein, N.M.Agrawal [e.a.] // *Am. J. Gastroenterol.* - 2000. - Vol. 95. - P. 1681-1690.
14. *Rheumatoid arthritis is an independent risk factor for multi-vessel coronary artery disease: a case control study* / K.J.Warrington, P.D.Kent, R.L.Frye [e.a.] // *Arthritis Res. Ther.* - 2005. - Vol. 7, № 5. - P. 984-991.
15. *Risk of death or reinfarction associated with the use of selective cyclooxygenase-2 inhibitors and nonselective nonsteroidal antiinflammatory drugs after acute myocardial infarction* / G.Gislason, S.Jacobsen, J.Rasmussen [e.a.] // *Circulation.* - 2006. - Vol. 113, № 25. - P. 2906-2913.
16. *Thrombosis in patients with connective tissue diseases treated with specific cyclooxygenase 2 inhibitors: a report of four* / L.J.Crofford, J.C.Oates, W.J.Cune [e.a.] // *Arthritis Rheum.* - 2000. - Vol. 43. - P. 1891-1896.

Резюме

Киреев И.В., Самура Б.А. Влияние ксафубена на течение экспериментальной адьювантной болезни.

Проведены исследования влияния ксафубена на течение экспериментальной адьювантной болезни. Лечебно-профилактический прием ксафубена у крыс с адьювантной болезнью вызывал прирост массы тела по сравнению с не лечеными животными. Фармакотерапевтический эффект ксафубена реализовался ингибированием протекания экспериментальной воспалительной реакции. Ксафубен замедляет скорость оседания эритроцитов, вызывает значительный рост сегментоядерных нейтрофилов и оказывает антиагрегационное действие. Ксафубен является перспективным фармакологическим веществом для дальнейшего изучения специфической активности и безопасности с целью создания на его основе лекарственного препарата с анальгетическими и противовоспалительными свойствами.

Ключевые слова: ксафубен, адьювантная болезнь, противовоспалительная активность, антиагрегационная активность.

Резюме

Кіреєв І.В. Самура Б.А. Вплив ксафубену на перебіг експериментальної ад'ювантної хвороби.

Проведене дослідження впливу ксафубену на перебіг експериментальної ад'ювантної хвороби. Лікувально-профілактичний прийом ксафубену у щурів з ад'ювантною хворобою викликав приріст маси тіла у порівнянні з нелікованими тваринами. Фармакотерапевтичний ефект ксафубену реалізувався інгібіцією протікання експериментальної запальної реакції. Ксафубен уповільнює швидкість осідання еритроцитів, викликає значний ріст сегментоядерних нейтрофілів і справляє антиагрегаційну дію. Ксафубен є перспективною фармакологічною речовиною для подальшого вивчення специфічної активності і безпечності з метою створення на його основі лікарського препарату з анальгетическими і протизапальними властивостями.

Ключові слова: ксафубен, ад'ювантна хвороба, протизапальна активність, антиагрегаційна активність.

Summary

Kireyev I.V., Samura B.A. Influence of xanbufen on course of experimental adjuvant disease

The researches about influence of xanbufen on course of experimental adjuvant disease are carried out. The treatment and prophylactic application of xanbufen at rats with adjuvant disease produced increase of body mass in comparison with untreated animals. Pharmacologic effect of xanbufen realized by inhibition of experimental inflammatory reaction. Xanbufen reduced erythrocyte sedimentation rate, produced significant increasing of segmentated neutrophils and had antiaggregatory action. Xanbufen is perspective pharmacological substances for further study of specific activity and safety for building on his basis of a medication with analgetic and antiinflammatory properties.

Key words: xanbufen, adjuvant disease, antiinflammatory activity, antiaggregatory activity.

Рецензент: д.мед.н., проф. Л.В.Савченкова

УДК: 616.12-008.331.1-073-008+546.6. +546.17

ВЛИЯНИЕ ПРИЕМА КАЛЬЦИЯ НА СОСТОЯНИЕ ОБМЕНА МАГНИЯ У БОЛЬНЫХ ЭССЕНЦИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ И ОСТЕОАРТРОЗОМ

В.В.Коломиец, В.В.Красеха-Денисова

Донецкий национальный медицинский университет
им.М.Горького

Вступление

Для эссенциальной гипертензии (ЭГ) характерен дефицит внеклеточного кальция и магния, нарушающий соотношение их внутриклеточных концентраций, что повышает тонус гладких мышц сосудов и уровень артериального давления (АД). У лиц пожилого возраста при обследовании обнаруживается от трех до пяти различных заболеваний. Остеоартроз (ОА) - одно из самых распространенных заболеваний лиц пожилого возраста [1,5]. При обследовании больных с ОА у 52% из них выявлена артериальная гипертензия (АГ), у 21% - остеопороз (ОП), у 15% - сахарный диабет 2 типа, у 6% - ишемическую болезнь сердца [7]. Среди больных, лечившихся в Институте ревматологии с диагнозом ОА, АГ диагностирована у 58% пациентов [6]. Обследование 13577 больных ОА показало, что 80% их принимает антигипертензивные препараты [10]. Развитие дегенеративных изменений в суставах при ОА тесно зависит от степени остеопении и ОП, причем выраженность остеофитоза достоверно коррелировала с уровнем паратгормона в крови [2,5,8]. Дефицит кальция и магния усиливает резорбцию костной ткани [4]. Поэтому в терапии ОА широко используются препараты кальция. Однако длительный приём препаратов кальция, может усугублять дефицит магния, вследствие конкурентных взаимоотношений этих ионов на клеточных мембранах [3,9]. Поэтому и возникла необходимость изучить влияние приема кальция на состояние обмена магния.