

separately and in complex have been presented in the article. The experiments have shown that the administration of fenbendazole alone (experimental group II) and *Macleaya cordata* at the dose of 11.25 g/kg feed (group IV) resulted in a significant increase in the number of red blood cells and hemoglobin, as well as the activity of alkaline phosphatase (AF) enzymes, asparagine (AST), alanine (ALT) and gamma-glutamyl (GGT) aminotransferases that indicates the hepatotoxic effects of drugs.

The addition of the preparation of plant origin *Macleaya cordata* to the diet of ducks at the dose of 1,125 g/kg feed (group V) and simultaneously with fenbendazole (group IV) was accompanied by the restoration of the erythrocyte pool, the reduction of hemoglobin concentration and the activity of the diagnostic enzymes to the physiological norms.

Key words: ducks, alkaline phosphatase (AF), alanine aminotransferase (ALT), aspartate aminotransferase (AST), gamma-glutamyltransferase (GGT), fenbendazole, erythrocytes, hemoglobin.

УДК 615.212.276

АНТИНОЦИЦЕПТИВНАЯ АКТИВНОСТЬ 7-ДИЗАМЕЩЕННЫХ-8-МЕТИЛПИПЕРАЗИНО-1,3-ДИМЕТИЛКСАНТИНОВ

Пономаренко Н. Г., аспирант

Харьковская государственная зооветеринарная академия, г. Харьков

Аннотация. Установлено, что наибольший антиноцицептивный эффект проявило соединение 12 – 1-п-фторобензил-8-(4-метилпиперазинил-1-)-теобромин. Производные 7-замещенных-8-N-метилпиперазино-1,3-диметилксантинов являются перспективной группой гетероциклических соединений для поиска более эффективных антиноцицептивных веществ.

Ключевые слова: производные 7-замещенных-8-N-метилпиперазино-1,3-диметилксантинов, антиноцицептивная активность.

Актуальность проблемы. В клинической ветеринарной и медицинской практике болевые синдромы проявляются наличием постоянной болезненности и повышением болевой чувствительности в зоне повреждения организма у животных и человека. Зона повышенной болевой чувствительности может расширяться и выходить за пределы повреждённых тканей. Патологической основой боли является повышение чувствительности ноцицепторов к действию повреждающих стимулов в результате выделения в зоне повреждения медиаторов воспаления: брадикининов, простагландинов, лейкотриенов, биогенных аминов, пуринов и других веществ, которые взаимодействуя с соответствующими рецепторами ноцицептивных афферентов, повышают чувствительность к раздражающим стимулам и запускают метаболические процессы, изменяющие возбудимость нервных афферентов [6, 11].

В последнее время важное значение в механизмах повышения болевой чувствительности ноцицептивных нейронов придается оксиду азота, который в мозге выполняет роль внесинаптического медиатора. Оксид азота образуется в нейронах и взаимодействует с пресинаптическими терминалами С-афферентов. Усиливая выброс глутамата и нейрокининов, вызывает стойкие изменения возбудимости ноцицептивных нейронов и повышает их активность, увеличивая длительность разрядов и расширение рецептивных полей [8].

При невралгических, мышечных, суставных, головной и зубной болях применяют ненаркотические анальгетики [4, 5, 6]. Однако, наряду с терапевтическим действием они могут оказывать нежелательные побочные эффекты. Наиболее частым осложнением является раздражение слизистой оболочки желудка, развитие эрозий, иногда с кровотечением [12]. У лиц, страдающих бронхиальной астмой или обструктивными бронхитами, салицилаты могут вызывать учащение приступов бронхоспазмов [8].

Данные результаты создают теоретическую основу для синтеза новых веществ среди 7-замещенных-8-N-метилпиперазино-1,3-диметилксантинов, что позволяет проводить фармакологический скрининг для отбора более эффективных соединений, обладающих антиноцицептивной активностью [2].

Задание исследования. Изучить антиноцицептивную активность гетероциклических 7-замещенных-8-N-метилпиперазино-1,3-диметилксантинов.

Материал и методы исследования. В качестве объекта исследования были взяты впервые синтезированные гетероциклические производные 7-замещенных-8-N-метилпиперазино-1,3-диметилксантинов (соед. 1-12). Синтез соединений осуществлен на кафедре биологической химии Запорожского государственного медицинского университета под руководством доктора фармацевтических наук, профессора Романенко Н. И. [9, 10].

Антиноцицептивную активность исследовали на модели «уксусных корчей» в опытах на беспородных крысах массой 170-185 г. Корчи вызывали внутрибрюшинным введением 0,75% водного раствора уксусной кислоты в дозе 1 мл на 100 г массы тела животного. Подсчет числа корчей проводили спустя 20 минут после внутрибрюшинного введения уксусной кислоты в течение 30 минут. Изучаемые вещества вводили внутривенно в дозе 0,05 ЛД₅₀, с помощью специального металлического зонда за 30 минут до введения уксусной кислоты. Уменьшение количества корчей у животных по сравнению с контрольной группой служило показателем анальгетической активности исследуемых веществ. В качестве препарата сравнения использовали диклофенак натрия (ЕД₅₀=8 мг/кг). Антиноцицептивную активность выражали в процентах снижения числа уксусных корчей у опытных крыс по сравнению с контрольными. Антиноцицептивную активность рассчитывали по формуле:

$$\% \text{ Антиноцицептивная активность} = \frac{U_k - U_o}{U_k} \cdot 100$$

где U_k и U_o соответственно количество корчей в контроле и в опыте [1].

Экспериментальные исследования проведены в соответствии с положениями об использовании животных в биомедицинских исследованиях (Страсбург, 1986 г.) и «Общими этическими принципами экспериментов на животных» (Киев, 2001), согласованы с требованиями «Европейской конвенции защиты позвоночных животных, которых используют для экспериментальных и научных целей». Статистическую проверку данных проводили с использованием стандартного пакета анализа программы статистической обработки результатов версии Microsoft Office Excel 2003. Результаты представлены в виде выборочного среднего значения и стандартной ошибки среднего значения. Достоверность отличий между экспериментальными группами оценивали с помощью t-критерия Стьюдента и U-критерия Манна-Уитни компьютерной программы «Statistica® for Windows 7.0» (Statsoft Inc. №AXXR712D833214 Fan5). Для всех видов анализа статистически значимыми считали отличия при уровне значимости не <0,05 [3, 7].

Результаты исследования. Большинство производных 7-замещенных-8-N-метилпиперазино-1,3-диметилксантинов проявили уменьшение болевой реакции висцеральных ноцицепторов на раздражающее действие уксусной кислоты (табл. 1). Наибольший антиноцицептивный эффект проявил 1-*п*-фторбензил-8-(4-метилпиперазинил-1-) теобромин (соед. 12), которое в дозе 13 мг/кг вызывало достоверное уменьшение количества уксусных корчей на 44,6 % ($p < 0,05$). Введение в параложене пиперазинового фрагмента вместо метильного заместителя (соед. 12), этильного радикала (соед. 4), снижало антиноцицептивную активность и она составила 33 %.

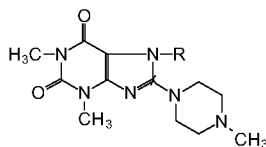
Выраженную антиноцицептивную активность проявило соединение 4 – {7-(3-хлорбутилен-2-ил-1-)-8-N-пиперазинотеофиллин}, которое в дозе 19,3 мг/кг массы животного уменьшало количество уксусных корчей на 42,7 %.

Умеренную антиноцицептивную активность проявили 7-*м*-бромбензил-8-N-метилпиперазинотеофиллин (соед. 1), 1-метил-4-(3-метил-7-*н*-бутилксантинил-8-) пиперазиний (соед. 10), 3-метил-7-*н*-гептил-8-N-этилпиперазиноксантин (соед. 7), 1-этил-4-(3-метил-7-*н*-бутилксантинил-8-) пиперазиний (соед. 11) и 7- α -нафтилметил-8-N-этилпиперазинотеофиллин (соед. 5), которые уменьшали болевой порог чувствительности висцеральных ноцицепторов и проявление болевой реакции на химический раздражитель с 31,9 % до 21,3 %.

Сопоставление результатов изучения антиноцицептивного действия 7-замещенных-8-N-метилпиперазино-1,3-диметилксантинов свидетельствует о том, что антиноцицептивное действие соединения 12 можно сравнить с анальгетическим эффектом эталонного препарата диклофенака натрия.

Таблиця 1

Антиноцицептивная активность производных 7-замещенных-8-N-метилпиперазинотеофиллина и теобромина (n=7)



Соединение №	Шифр	Доза мг/кг	Антиноцицептивная активность	
			количество корчей за 20 минут	в % контролю
1	α-2466	23,0	30,1±0,76*	31,9
2	α-2660	25,5	35,8±0,68	19,0
3	α-4253	27,0	36,7±0,72	17,0
4	α-4255	19,3	25,3±0,63	42,7
5	α-4256	15,5	34,8±0,71	21,3
6	α-4258	34,0	37,2±0,54	15,8
7	α-4259	27,5	32,9±0,67	25,6
8	α-4260	23,7	37,9±0,48	14,3
9	α-8431	12,3	29,6±0,65	33,0
10	α-8319	37,5	32,0±0,47	27,6
11	α-8314	39,0	34,3±0,42	22,4
12	α-8430	13,0	24,5±0,53*	44,6
Диклофенак натрия		8.0	24,2±1,21*	45,2
Контроль		–	44,2±0,24	100

Примечание: * - при $p < 0,05$ по сравнению с контролем.

Выводы

1. Установлено, что 1-*n*-фторобензил-8-(4-метилпиперазинил-1-) теобромин (соед. 12), обладает выраженной антиноцицептивной активностью, которая сопоставима с действием диклофенака натрия.

2. Гетероциклические производные 7-замещенных-8-N-метилпиперазинотеофиллина-1,3-диметилксантинов являются перспективной группой органических веществ для дальнейшего целенаправленного синтеза и проведения фармакологического скрининга с целью создания эффективных и менее токсичных ненаркотических анальгетических средств.

Литература

1. Доклінічні дослідження лікарських засобів / Под ред. О. В. Стефанова. – К. : Авіцена, 2001. – 528 с.
2. Корниенко В. И. Противовоспалительная активность аммониевых солей замещенных 1,3,7-триметилимидазо[1,2-*f*]ксантинил-8-бутаноата / В. И. Корниенко, Б. А. Самура, Н. И. Романенко // Ліки–людині. Сучасні проблеми створення, дослідження та апробації лікарських засобів : матеріали XXXI науково-практичної конференції з міжнародною участю. X.2013 – С. 61-62.
3. Лапач С. Н. Статистика в науке и бизнесе : комплекс прикладных программ на CD для Microsoft Excel / С. Н. Лапач, А. В. Чубенко, П. Н. Бабич – К. : МОРИОН, 2002. – 639 с.
4. Машковский М. Д. Лекарственные средства / М. Д. Машковский. – 15-е изд., перераб., испр. доп. – М. : ООО Изд-во Новая волна, 2008. – 1206 с.
5. Насонов Е. Л. Применение нестероидных противовоспалительных препаратов / Е. Л. Насонов // Российский медицинский журнал. – 2002. – Т. 10, № 4. – С. 206-212.
6. Насонов Е. Л. Селективные ингибиторы циклооксигеназы-2 : новые перспективы лечения заболеваний человека / Е. Л. Насонов, Е. С. Цветкова // Терапевт. архив 1998. – № 5. – С. 8-14.
7. Сернов Л. Н. Элементы экспериментальной фармакологии / Л. Н. Сернов, В. В. Гацура. – М., 2000. – 352 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. Singh G. Celecoxib versus naproxen and diclofenac in osteoarthritis patients : SUCCESS-1 study / G. Singh, J. Fort, J. Goldstein [et al.] // Am. J. Med. – 2006. – Vol. 119. – P. 255-266.
10. Gastrointestinal toxicity of nonsteroidal anti-inflammatory drugs / M. Wolfe, D. R. Lichtenstein, G. Sinhg. N. Eng // J. Med. – 1999. – Vol. 24. – P. 1888-1899.
11. Synthesis and biological activity of annelated xanthine derivatives/ N. I. Romanenko, T. N. Rak, M. V. Nazarenko [et al.] // Xth International Symposium on the Chemistry of Natural Compounds (Nov. 2013, Tashkent-Bukhara, Republic of Uzbekistan). – P. 268.
12. Synthesis, physical-chemical and biological properties of 8-aminosubstituted 7- β -hydroxy (oxo)alkyl (aryl)- xanthenes/ N. I. Romanenko, V. I. Kornienko, O. A. Pakhomova [et al.] // Xth International Symposium on the Chemistry of Natural Compounds (Nov. 2013, Tashkent-Bukhara, Republic of Uzbekistan). – P. 269.

АНТИНОЦИЦЕПТИВНА АКТИВНІСТЬ 7-ЗАМІЩЕНИХ-8-N-МЕТИЛПИПЕРАЗИНО- 1, 3-
ДИМЕТИЛКСАНТИНІВ

Пономаренко М.Г., аспірант

Харківська державна зооветеринарна академія, м. Харків

Анотація. Встановлено, що найбільший антиноцицептивний ефект виявила сполука 12 – 1-*p*-фторобензил-8-(4-метилпиперазинил-1-)-теобромін. Похідні 7-заміщених-8-N-метилпиперазино-1,3-диметилксантинів є перспективною групою гетероциклічних сполук для пошуку найефективніших антиноцицептивних речовин.

Ключові слова: 7-заміщені-8-N-метилпиперазино-1,3-диметилксантинів, антиноцицептивна активність.

ANTINOCICEPTIVE ACTIVITY OF 7-DISUBSTITUTED-8-METHYLPIPERAZINO-1,3-
DIMETHYLXANTHINES

PONOMARENKO M.G., graduate student

Kharkov State Zooveterinary Academy, Kharkov

Summary. Antinociceptive activity was studied based on the model of "acetic cramps" in experiments on non-native rats weighing 170-185 g. Cramps were induced by intraperitoneal injection of 0.75% aqueous acetic acid solution at a dose of 1 ml per 100 g of body weight of the animal. Counting the number of cramps was carried out in 20 minutes after intraperitoneal administration of acetic acid for 30 minutes. The studied substances were administered intragastrically at a dose of 0.05 of LD₅₀, using a special metal probe 30 minutes prior to the administration of acetic acid. The decrease in the number of cramps in animals compared with the control group served as an indicator of the analgesic activity of the substances under study. Sodium diclofenac was used as the reference drug.

As the object of the study, the first synthesized heterocyclic derivatives of 7-substituted-8-N-methylpiperazino-1,3-dimethylxanthines (compounds 1-12) were taken. The synthesis of compounds was carried out at the Department of Biological Chemistry of the Zaporozhye State Medical University under the supervision of Doctor of Sciences in Pharmacy, Professor Romanenko N.I.

Most of 7-substituted-8-N-methylpiperazino-1,3-dimethylxanthine derivatives showed a decrease in the pain reaction of visceral nociceptors to the irritating effect of the acetic acid. The greatest antinociceptive effect was shown by 1-*p*-fluorobenzyl-8-(4-methylpiperazinyl-1-)theobromine (compound 12), which at a dose of 13 mg/kg caused a significant decrease in the amount of acetic cramps by 44.6% ($p < 0.05$). The introduction of an ethyl radical (compound 4) instead of a methyl substituent (compound 12) in the piperazine fragment, reduced the antinociceptive activity up to 33%.

The expressed antinociceptive activity was shown by the compound 4 - {7- (3-chlorobutylene-2-yl-1-)-8-N-piperazinetheophylline}, which at a dose of 19.3 mg/kg of the animal mass reduced the amount of acetic cramps by 42.7%.

Moderate antinociceptive activity was demonstrated by 7-*n*-bromobenzyl-8-N-methylpiperazinotheophylline (compound 1), 1-methyl-4-(3-methyl-7-*n*-butylxanthynyl-8-)piperazinium (compound 10), 3-methyl-7-*n*-heptyl-8-N-ethylpiperazinoxanthine (compound 7), 1-ethyl-4-(3-methyl-7-*n*-butylxanthynyl-8-)piperazinium (compound 11) and 7- α -naphthylmethyl-8-N-ethylpiperazinetheo-phylline (compound 5), which reduced the pain threshold of sensitivity of visceral nociceptors and the development of pain response to a chemical stimulus from 31.9% to 21.3%.

The comparison of the antinociceptive effect of 7-substituted-8-N-methylpiperazino-1,3-dimethylxanthine's study results suggests that the antinociceptive effect of the compound 12 can be compared with the analgesic effect of the reference drug sodium diclofenac.

Key words: 7-substituted-8-N-methylpiperazino-1,3-dimethylxanthine derivatives, antinociceptive activity.