

Аналіз представлених даних свідчить про те, що досліджені похідні теофіліну пригнічують подразнення вісцеральних ноцицепторів оцтовою кислотою.

Виражену анальгетичну активність виявила сполука 4, яка у дозі 41,3 мг/кг викликала у щурів зменшення кількості оцтових корчів на 47,4 % ($p < 0,05$) у порівнянні з контролем. Переміщення у молекулі піперидинового радикалу з 4 положення (сполука 7) в 3 положення (сполука 8), а також введення у 8-ме положення замісника (сполука 9) викликає підвищення анальгетичної активності до 38,1 % ($p < 0,05$) у порівнянні з контролем. Подовження у 8-му положенні молекули алкільного ланцюга аміногрупи (сполука 4) на одну метильну групу (сполука 5) призводить до підвищення потенціалу анальгетичної дії – до 42,1 % ($p < 0,05$) у порівнянні з контролем.

Помірну анальгетичну активність проявили сполуки 1, 2, 10, при введенні яких кількість оцтових корчів у щурів зменшувалась на 24,834,1 %.

Таким чином, деякі похідні 7-бензоілметил-8-заміщених теофіліну мають виражену знеболюючу дію, виявлену на моделі хімічного більшого подразнення, а знеболюючу активність сполуки 4 можна порівняти з диклофенаком.

Висновки. 1. Виражену анальгетичну активність виявила сполука 4 (7-бензоілметил-8-β-гідроксиетиламіно теофілін), що викликала у щурів зменшення кількості оцтових корчів на 47,4 %, яку за знеболюючою дією можна порівняти з дією диклофенаку.

2. Похідні 7-бензоілметил-8-заміщених теофіліну є перспективною групою органічних речовин для подальшого цілеспрямованого синтезу і проведення фармакологічного скринінгу щодо вивчення анальгетичної та протизапальної активності.

Список літератури

1. Доклінічні дослідження лікарських засобів. / За ред. О.В. Стефанова. – К.: Видавничий дім "Авіцена", 2001. – 528 с. 2. Лапач, С.Н., Чубенко, А.В., Бабич, П.Н. Статистические методы в медико-биологических исследованиях с использованием EXCEL. – К.: Морион, 2000. – 320 с. 3. Машковский, М.Д. Лекарственные средства / М.Д. Машковский. – 15-е изд., перераб., испр. и доп. – М.: ООО Изд-во Новая волна, 2009. – 1206 с. 4. Мохорт, М.А., Яковлева, Л.В., Шаповал, О.М. Пошук та експериментальне вивчення фармакологічних речовин, які пропонуються як ненаркотичні анальгетики // Доклінічні дослідження лікарських засобів. Методичні рекомендації. Київ. –2001. – С. 307-320. 5. Насонов, Е.Л. Применение нестероидных противовоспалительных препаратов. // Российский медицинский журнал. – 2002. – Т. 10, № 4. – С. 206-212. 6. Сернов, Л.Н., Гацура, В.В. Нестероидные противовоспалительные средства. // Элементы экспериментальной фармакологии. – М.-2000. – 132-133с. 7. Сернов, Л.Н., Гацура, В.В. Статистические методы оценки достоверности результатов фармакологических исследований. // Элементы экспериментальной фармакологии. – М. - 2000. – 318-320 с. 8. Сороцкая, В.Н., Каратеев, А.Е. Желудочно-кишечные осложнения как одна из причин смерти больных ревматическими заболеваниями // Научно-практическая ревматология. – 2005. – № 4. – С. 34-37. 9. Сигидин, Я.А., Шварц, Г.Я., Арзамасцев, А.П., Либерман, С.С. Лекарственная терапия воспалительного процесса. - М.: Медицина, 1988. - 240 с. 10. Celecoxib versus naproxen and diclofenac in osteoarthritis patients: SUCCESS-1 study / Singh G., Fort J., Goldstein J. et al. // Am. J. Med. – 2006. – Vol. 119. – P. 255-266. 11. Inflammatory response to acute myocardial infarction augments neointimal hyperplasia after vascular injury in a remote artery / Minoru T., Shiro U., Hiroyuki K. et al. // Arteriosclerosis, Thrombosis and Vasc. Biol. –2006. – № 9. – P. 360-365. 12. Reduced risk of upper gastrointestinal ulcer complications with celecoxib, a novel COX-2 inhibitor / Goldstein J.L., Silverstein F.E., Agrawal N.M. et al. // Am J.Gastroenterol. – 2000. – Vol. 95. – P. 1681-1690.

RESEARCH OF DEPENDENCE OF ANALGETIC ACTIVITY FROM THE CHEMICAL STRUCTURE OF 7-BENZOILMETHYL-8- SUBSTITUTED DERIVATES OF THEOPHYLLINE

Kornienko V.I.

Kharkov State Zooveterinary Academy, Kharkiv

Research of the influence for the sensitiveness of visceral nociceptors derivatives of 7- benzoilmethyl-8- substituted of theophylline has been conducted. There was found out compound 4, which caused in rats diminishing of amount of vinegar writhe on 47,4%, anesthetic action may be confronedt with activity of diclofenac. Derivates of 7-benzoilmethyl-8- substituted of theophylline are perspective for a subsequent synthesis and pharmacological skринing with the purpose of creation on their basis pharmacological substances with analgetic activity.

УДК 615.011:547.857.4

ВИВЧЕННЯ ДІУРЕТИЧНОЇ АКТИВНОСТІ ДЕЯКИХ ПОХІДНИХ ТЕОФІЛІНУ

Корнієнко В.І., Ладозубець О.В., Лонгус Н.І., Гаркуша І.В.

Харківська державна зооветеринарна академія, м. Харків

Самура Б.А.

Національний фармацевтичний університет, м. Харків

Оскільки симптоми серцевої недостатності в основному пов'язані з венозним застоєм крові у великому та малому колах кровообігу, важко уявити лікування тварин без діуретиків, тобто без можливості об'ємного розвантаження серця.

Основною метою застосування діуретиків є посилення електrolітно- і водовидільної функцій нирок [2]. Механізм дії діуретичних засобів складний і багатогранний і пов'язаний з гальмуванням реабсорбції іонів натрію в канальцях нефрону, збільшенням вмісту простагландинів ПГЕ₂ та активності калікреїн-кінінової системи, які покращують нирковий кровообіг та збільшують екскрецію натрію і води [3]. Сечогінний ефект діуретиків супроводжується побічною дією (гіпокаліємією, гіперурикемією, метаболічним алкалозом, тромбоцитопенією, алергічними реакціями тощо) [3]. Враховуючи наведене вище, пошук нових лікарських засобів, що покращують функціональну діяльність нирок, та їх використання для лікування серцево-судинних захворювань, є однією з актуальних проблем сучасної експериментальної ветеринарної фармакології.

Наведені факти зумовили необхідність подальшого синтезу і дослідження діуретичної активності нових заміщених похідних теофіліну з метою пошуку більш ефективних і безпечних біологічно активних речовин (БАР). Синтез модифікованих аналогів БАР природного походження є пріоритетним напрямком наукових досліджень для вирішення цього питання.

Метою дослідження було вивчення діуретичної активності 7-бензоілметил-8-заміщених теофіліну в експериментах та з'ясувати залежність фармакологічної дії від хімічної структури та деяких сторін механізму діуретичної дії найбільш активної сполуки.

Матеріали та методи дослідження. Об'єктом дослідження були 10 сполук серед 7-бензоілметил-8-заміщених теофіліну, синтез яких здійс-

Розділ 8. Патологія тварин, клінічна біохімія, якість і безпека тваринницької продукції

нено на кафедрі біологічної хімії Запорізького державного медичного університету під керівництвом доктора фармацевтичних наук, професора Романенка М.І.

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. Дані речовини є білими кристалічними порошками, без запаху, з гірким смаком, не розчинні у воді, легко розчинні у диметилформаміді та диметилсульфоксиді. Практично не розчинні в спирті, ефірі, хлороформі, льодяній оцтовій кислоті.

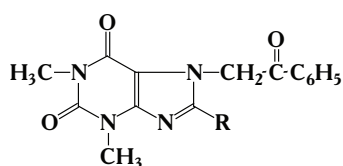
Вивчення діуретичної активності сполук проводили за методом Є.Б. Берхіна на білих нелінійних щурах масою 170-190 г [1, 4]. Експериментальних тварин утримували у стандартних умовах віварію згідно з санітарно-гігієнічними нормами на стандартному раціоні та стандартизованих по фізіологічних та біохімічних показниках.

Для вивчення деяких сторін діуретичного ефекту були проведені дослідження впливу сполук на діурез, екскрецію електrolітів з водним і сольовим навантаженням, а також в умовах спонтанного діурезу. Вміст електrolітів визначали за допомогою методу полум'яної фотометрії, кількість виділеного креатиніну – методом Фоліна [1, 4]. Досліджувані речовини в дозі 0,05 ЛД₅₀ вводили внутрішньошлунково за допомогою металевого зонду у вигляді 3-5 %-вої тонкодисперсної водної суспензії, стабілізованої твіном-80, що являє собою продукт оксиетилювання моноолеата сорбітана (ВФС-42-167-72) разом з водяним розчином у кількості 3 % від маси тіла. Сечу збирали щогодини протягом 4 годин. Препарат гіпотіазид також вводили внутрішньошлунково в дозі 25 мг/кг. При проведенні експериментальних досліджень тварини знаходилися у звичайних умовах згідно з нормами і принципами Директиви Ради ЄС з питань захисту хребетних тварин, яких використовують для експериментальних та інших наукових досліджень [4].

Одержані результати обчислювали з використанням комп'ютерних програм «Microsoft Excel 2003» та опрацьовували згідно з методами непараметричної статистики з використанням t критерію Стьюдента [2]. Достовірною вважалась різниця показників при $p < 0,05$ [6].

Результати дослідження. Досліджувані похідні 7-бензоілметил-8-заміщених теофіліну наведені у таблиці 1.

Таблиця 1 – Похідні 7-бензоілметил-8-заміщених теофіліну



Сполука №	Шифр	R
1	γ-4238	(4'-етилпіперазин-1'-іл)
2	γ-3952	(4'-β-гідроксиетилпіперазин-1'-іл)
3	γ-4250	(фурил-2)-метиламіно
4	γ-4237 А	β-гідроксиетиламіно
5	γ-4249 А	N-(3'-гідроксипропіл-1'-іл)-аміно
6	γ-3842	N-піролідіно
7	γ-6237	(4'-метилпіперидин-1'-іл)
8	γ-6236	(3'-метилпіперидиніл-1'-іл)
9	γ-5132	(піридин-3'-іл)метиламіно
10	γ-4543	(4'-бензилпіперидиніл-1'-)

Результати дослідження діуретичної активності 7-бензоілметил-8-заміщених теофіліну свідчать, що сполуки № 1, 2, 3, 4, 5, 7, 8 та 9 стимулюють видільну функцію нирок у щурів (табл. 2).

Таблиця 2 – Вплив 7-бензоілметил-8-заміщених теофіліну на діурез у щурів (n=7)

Сполука №	Доза, мг/кг	Діурез через ...			
		2 години		4 години	
		(M±m), мл	в % до контролю	(M±m), мл	в % до контролю
1	22,8	2,44± 0,13	156,4	5,07 ± 0,18*	158,5
2	27,2	2,21± 0,12	139,7	4,06 ± 0,31*	142,9
3	35,5	3,77 ± 0,06	241,7	7,21 ± 0,12**	253,9
4	41,3	2,88± 0,07	184,6	5,71± 0,09*	201,1
5	27,5	2,54± 0,05	162,8	5,31± 0,11*	186,9
6	28,3	2,48± 0,09	158,9	3,71± 0,13*	130,6
7	10,3	2,17± 0,13	139,1	4,23± 0,08*	148,2
8	14,2	2,08± 0,16	133,3	4,01 ± 0,22*	141,2
9	46,5	2,30± 0,18*	147,4	4,72± 0,17*	166,2
10	8,4	3,01± 0,15*	192,9	3,74± 0,21*	131,7
Гіпотіазид	25,0	2,41 ± 0,08*	154,5	4,93 ± 0,17*	173,6
Контроль	—	1,56 ± 0,16	100	2,84 ± 0,21	100

Примітка: *, ** – вірогідність результатів при $p < 0,05$ і $p < 0,01$ відповідно до групи контролю.

За 4 години сполуки підвищують виділення сечі у межах від 41,2 % ($p < 0,05$) до 153,9 % ($p < 0,01$).

Аналізуючи динаміку показників діурезу встановлено, що найбільшу діуретичну активність проявила сполука № 3, яка за 4 години посилювала сечовиділення у щурів на 153,9 % ($p < 0,01$). Заміна в молекулі 7-бензоілметил-8-заміщених теофіліну радикалів – сполуки № 4, № 5, № 9, № 1 і № 7, сполука № 2 за 4 години викликала зниження виділення кількості сечі до 42,9 % ($p < 0,05$). Меншу діуретичну активність проявили сполуки № 6 і № 10, які за 4 години посилювали сечовиділення на 30,6 % та 31,7 %, відповідно. Препарат порівняння гіпотіазид підвищив видільну функцію нирок у щурів на 73,6 % ($p < 0,05$). Таким чином, сполука № 3 проявила в 2,1 рази ($p < 0,05$) більшу діуретичну активність в порівнянні з гіпотіазидом.

Для подальшого дослідження механізмів діуретичного ефекту була відібрана сполука № 3, вплив якої на діурез і екскрецію електролітів вивчено в дослідах на щурах після водного та сольового навантажень. Встановлено, що сполука № 3 викликала вірогідне зростання діурезу у щурів на 151,4 % ($p < 0,01$) і за діуретичною дією перевищувала активність гіпотіазиду на 78,5 % ($p < 0,05$). Результати дослідження динаміки змін виділення нирками іонів натрію та калію виявили підсилення екскреції іонів натрію під впливом сполуки № 3 на 41,4 % ($p < 0,05$). При цьому екскреція іонів калію мала лише тенденцію до підвищення на 8,4 %. Гіпотіазид збільшував екскрецію іонів натрію на 28,2 %, іонів калію – на 22,9 %. Отримані результати свідчать про більш виражений натрійуретичний ефект сполуки № 3 порівняно з калійуретичним.

Таким чином, за умов водного навантаження сполука № 3 перевищувала діуретичну активність гіпотіазиду в 2,1 рази та на 15 % зменшувала екскрецію калію у порівнянні з гіпотіазидом. Вивчення впливу сполуки № 3 на діурез і екскрецію електролітів після сольового навантаження показало, що під дією сполуки

№ 3 діурез підвищувався на 188,5 % ($p < 0,01$), а під впливом гіпотіазиду – на 74,4 % ($p < 0,05$). Екскреція натрію підвищувалась під впливом сполуки № 3 на 47,2 %, гіпотіазиду – на 24,9 %. Рівень виведення калію мав тенденцію до підвищення під впливом сполуки № 3 на 9,9 %, а гіпотіазид підвищував екскрецію на 24,9 %.

Таким чином, проведені дослідження показали перспективність подальшого цілеспрямованого синтезу нових сполук серед похідних 7-бензоілметил-8-заміщених теофіліну з метою створення нових біологічно активних речовин.

Висновки. 1. Серед досліджених 7-бензоілметил-8-заміщених теофіліну виявлена сполука № 3-7-бензоілметил-8-(фурил-2)-метиламінотеофілін, яка мала найбільшу діуретичну активність та перевершувала діуретичний ефект препарату порівняння гіпотіазиду в 2,1 рази.

2. Механізм діуретичного ефекту сполуки № 3 пов'язаний із зниженням реабсорбції та підвищенням екскреції іонів натрію.

3. Проведені дослідження показали перспективність подальшого ціле-спрямованого синтезу нових сполук серед 7-бензоілметил-8-(фурил-2)-метиламінотеофіліну з метою створення нових біологічно активних речовин.

Список літератури

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. Патофизиология почки. Пер. с англ. 2-е изд., испр. – М. – СПб.: «Издательство БИНОМ» – «Невский Диалект», 1999. – 206 с. 4. Доклінічні дослідження лікарських засобів. / За ред. О.В. Стефанова. – К.: Видавничий дім «Авіцена», 2001. – 528 с. 5. Експериментальне вивчення токсичної дії потенційних лікарських засобів / В.М. Коваленко, О.В. Стефанов, Ю.М. Максимов [и др.] // Доклінічні дослідження лікарських засобів: метод. рек. / За ред. член-кор. АМН України О.В. Стефанова. – К.: Авіцена, 2001. – С. 74-97. 6. 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.

STUDY OF DIURETIC ACTIVITY OF SOME THEOPHYLLIN DERIVATES

Kornienko V.I., Ladogubets E.V., Longus N.I., Garkusha I.V.

Kharkiv State Zooveterinary Academy

Samura B.A.

National Pharmaceutical University, Kharkiv

Research of diuretic activity of the 10 synthesized for the first time compounds has been conducted. All of compounds increased diuresis during the 4 hours of supervision on 30,6%-153,9%. The most diuretic activity was shown by compound № 3-7-benzoilmethyl-8-(furyl-2)-methylaminotheophyllin, which 2,1 times excelled the diuretic effect of hypothyazide.

УДК 619:638.1:632.95:615.9

СКРИНІНГ ПРОБ МЕДУ РІЗНОГО БОТАНІЧНОГО ПОХОДЖЕННЯ ЗА ОСНОВНИМИ ПОКАЗНИКАМИ ЯКОСТІ

Куцан О.Т., Немкова С.М., Маслій І.Г., Оробченко О.Л., Доценко Р.В., Десятникова О.В.

Національний науковий центр «Інститут експериментальної і клінічної ветеринарної медицини», м. Харків

У сучасному бджільництві важливим питанням є визначення якості меду за комплексом фізико-хімічних показників, які підтверджують його натуральність та зрілість, визначають умови та термін зберігання, встановлюють ботанічне та географічне походження або виявляють фальсифікацію [1].

Одними з основних показників якості меду є вологість (масова частка води) та активність ферментів. У процесі перетворення бджолами нектару в мед та його дозріванні кількість вологи в останньому значно зменшується та становить (16-20) %. Вміст води в меді більше ніж 21 %, вказує на відкачування незрілого продукту. Такий мед починає бродити за температури зберігання (11-19) °C та потребує особливих умов зберігання або підлягає вибраковці [1].

За даними ДСТУ 4497:2005 масова частка води повинна бути не більше 18,5 % для медів вищого ґатунку та 21 % – першого ґатунку, за вимогами більшості Міжнародних стандартів масова частка води повинна бути не більше 20 %, а для окремих монофлорних видів навіть меншою [2, 3, 4, 5].

Відомо, що в зрілому меді присутня велика кількість різних ферментів, що виробляються слинними залозами робочих бджіл і потрапляють у нектар. Зменшення вмісту або відсутність ферментів, може бути індикатором фальсифікації, перегрівання або по-