

/ О. Д. Лопина // Биохимия. — 2001. — Т. 66, № 10. — С. 1389-1400.

3. Карпов Л. М. Реалізація специфічної активності функціонально зв'язаних вітамінів групи В, їх похідних і комплексів за різних станів організму: дис. ... доктора біол. наук: 14.00.25 / Карпов Леонід Михайлович. — Одеса, 1994. — 505 с.

4. Sweadner K. J. Preparation of the  $\alpha(+)$  isozyme of the Na/K-ATPase from mammalian axolemma / K. J. Sweadner // *Methods in Enzymology*. — 1988. — Vol. 156. — P. 65-71.

5. Jorgensen P. L. Purification of Na/K-ATPase: enzyme sources, preparative problems, and preparation from mammalian kidney / P. L. Jorgensen // *Methods in Enzymology*. — 1988. — Vol. 156. — P. 29-43.

6. Weber K. The reliability of molecular weight determinations by dodecyl sulfate-polyacrylamide gel electrophoresis / K. Weber, M. Osborn // *J. Biol. Chem.* — 1969. — Vol. 244. — P. 4406-4412.

7. Rathbun W. Estimation of enzymically produced orthophosphate in the

presence of cysteine and adenosine triphosphate / W. Rathbun, V. Betlach // *Anal. Biochem.* — 1969. — Vol. 28. — P. 436-447.

8. Protein measurement with the Folin phenol reagent / O. H. Lowry, N. J. Rosebrough, A. L. Farr [et al.] // *J. Biol. Chem.* — 1951. — Vol. 193. — P. 265-275.

9. Гланц С. Медико-биологическая статистика / С. Гланц; пер. с англ. Ю. Данилова. — М.: Практика, 1999. — 459 с.

УДК 577.152.3:122.5

Л. М. Карпов, В. Ю. Анісімов

#### ВПЛИВ КОМПЛЕКСУ ВІТАМІНІВ ГРУПИ В НА АКТИВНІСТЬ $\text{Na}^+$ -, $\text{K}^+$ -АТФази У ТКАНИНАХ ЩУРІВ

Досліджували активність виділеної і очищеної  $\text{Na}^+$ -,  $\text{K}^+$ -АТФази сірої речовини кори мозку та зовнішніх медул нирок щурів після введення комплексу вітамінів групи В. Встановили, що це призводить до збільшення активності  $\text{Na}^+$ -,  $\text{K}^+$ -АТФази сірої речовини мозку та зовнішніх медул нирок щурів. При цьому зростає питома активність (на міліграм білка), і ще більшою мірою — загальна активність ферменту (на всю кількість).

**Ключові слова:**  $\text{Na}^+$ -,  $\text{K}^+$ -АТФаза, активність, комплекс вітамінів групи В.

UDC 577.152.3:122.5

L. M. Karpov, V. Yu. Anisimov

#### THE GROUP B VITAMINS COMPLEX INFLUENCE ON $\text{Na}^+$ -, $\text{K}^+$ -ATPase ACTIVITY IN THE RATS TISSUES

It was investigated the group B vitamins complex effect on activity of the extracted and cleared  $\text{Na}^+$ -,  $\text{K}^+$ -ATPase from the grey matter of rats brain and the outer medulla of rats kidney. It was identified that it leads to increase of  $\text{Na}^+$ -,  $\text{K}^+$ -ATPase activity from the grey matter of rats brain and outer medulla of rats kidney. The specific (on mg of protein) and to a greater extent common (on all amount) activity of enzyme increase.

**Key words:**  $\text{Na}^+$ -,  $\text{K}^+$ -ATPase, activity, the group B vitamins complex.

УДК 615.212:615.276:547.857.4

І. В. Кіреєв

## ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНЕ ВИВЧЕННЯ АНАЛГЕТИЧНОЇ ТА АНТИЕКСУДАТИВНОЇ АКТИВНОСТІ ЗАМІЩЕНИХ 7-АЛКІЛ-8-ППЕРАЗИНО-3-МЕТИЛКСАНТИНІВ

Національний фармацевтичний університет, Харків

Біль при ревматичних захворюваннях має запальну природу, а механізм розвитку болю визначається подразненням нервових закінчень (ноцицепторів) медіаторами, які вивільнюються при ушкодженні тканин (запалення, травма, ішемія та ін.) або при патологічних порушеннях у нервовій системі. У живому організмі ендogenous медіатори мають здатність стимулювати ноцицептори аферентних волокон, а інші збільшують чутливість їх до подразника [2].

Нестероїдні протизапальні препарати (НПЗП) застосовують для зменшення больового

синдрому [3; 4]. Вони пригнічують синтез медіаторів болю і запалення, тому є основною фармакологічною групою, яку застосовують для лікування ревматоїдного артрити. Протизапальний і анальгетичний ефект НПЗП пов'язаний із пригніченням циклооксигенази (ЦОГ-1), що призводить до порушення синтезу простагландинів класу E та розвитку у слизовій оболонці шлунка патологічних процесів [5; 6]. Також НПЗП пригнічують активність циклооксигенази-2 (ЦОГ-2) в осередку запалення — ключового ферменту синтезу простагландинів

прозапальної реакції [7]. Прийом НПЗП може призводити до розвитку побічних ефектів із боку шлунково-кишкового тракту та деяких інших органів [8].

Імовірність розвитку ерозивно-виразкового ураження при терапії НПЗП залежить від вихідного стану слизової оболонки шлунка, а також від інтенсивності та тривалості терапії. При наявному ерозивно-виразковому процесі у гастродуоденальній зоні продовження терапії НПЗП сприяє прогресуванню виразкового процесу, розвитку кровотечі та перфорації [9].

У зв'язку з побічними ефектами НПЗП, що обмежує їх застосування у певних категорій хворих, триває пошук нових фармакологічних речовин, які мають протизапальні властивості.

Дані комп'ютерного прогнозу показали наявність у 7-алкіл-8-піперазино-3-метилксантинів протизапальних й аналгетичних властивостей.

**Метою** роботи було вивчення залежності протизапальної й аналгетичної активності від структури 7-алкіл-8-піперазино-3-метилксантинів.

#### Матеріали та методи дослідження

Аналгетичну активність серед 7-алкіл-8-піперазино-3-метилксантинів (сполуки 1–16) визначали на моделі оцтових корчів у дослідах на білих щурах лінії Вістар обох статей масою 130–175 г. Корчі викликали внутрішньочеревним введенням 0,75%-го водного розчину оцтової кислоти у дозі 1 мл на 100 г маси тіла тварини. Підрахунок кількості корчів проводили через 20 хв після внутрішньочеревного введення оцтової кислоти впродовж 30 хв. Досліджувані речовини вводили внутрішньошлунково у вигляді 3–5%-ї тонкодисперсної водної суспензії, стабілізованої твіном-80, у дозі 0,05 ЛД<sub>50</sub>, за допомогою спеціального металевого зонда за 30 хвилин до введення оцтової кислоти. Аналгетичну активність виражали у відсотках зниження кількості оцтових корчів у дослідних тварин порівняно з контрольними групами [10].

Антиексудативний ефект 7-алкіл-8-піперазино-3-метилксантинів (сполуки 1–16) вивчали на моделі гострого запального набряку, спричиненого субплантарним введенням 2%-го водного розчину формаліну. Досліди проведені на білих щурах лінії Вістар обох статей масою 145–180 г. Досліджувані речовини вводили у дозі 0,05 ЛД<sub>50</sub> внутрішньошлунково за 30 хв до введення флогогенного агента. Контрольним групам вводили дистильовану воду. Через

30 хв під апоневроз задньої лапки щура вводили 0,1 мл 2%-го водного розчину формаліну. Онкометром вимірювали об'єм лапки до початку досліду та у момент максимального розвитку набряку — через 4 год. Антиексудативну активність визначали за ступенем зменшення флогогенного набряку у дослідних щурів порівняно з контрольними і виражали у відсотках. Як препарат порівняння використовували диклофенак (ЕД<sub>50</sub> = 8 мг/кг). Ступінь пригнічення набряку розраховували за формулою:

$$\% \text{ пригнічення} = \frac{U_k - U_o}{U_k} \cdot 100,$$

де  $U_k$  і  $U_o$  — об'єм лапки у контролі та у досліді відповідно [10].

Отримані дані обробляли загальноприйнятими методами варіаційної статистики за t-критерієм Стьюдента з використанням програмного забезпечення "Windows-2000", електронних таблиць Excel і пакета математичної обробки Mathcad-5.0.

#### Результати дослідження та їх обговорення

Результати отриманих експериментальних досліджень наводяться у таблиці. Встановлено, що у ряді похідних 7-алкіл-8-піперазино-3-метилксантинів (сполуки 1–16) найбільшу аналгетичну активність виявляє сполука 3 — 7-ізопропіл-8-піперазино-3-метилксантин, який у дозі 13,9 мг/кг зменшує розвиток формалінового набряку лапок щурів на 50,4 %.

Таблиця  
Аналгетична і протизапальна активність амонієвих солей 7-алкіл-8-піперазино-3-метилксантинів

Аналгетична активність					Протизапальна активність через 4 год		
Спол. №	Доза, мг/кг	Кількість корчів	Щодо контролю, %	Активність, %	Приріст об'єму лапки, %	Щодо контролю, %	Активність, %
1	9,9	41,0±2,4*	76,5	23,5	0,45±0,05*	72,6	27,4
2	13,2	38,0±2,4*	70,9	29,1	0,46±0,08*	74,2	25,8
3	21,0	26,6±2,1*	49,6	50,4	0,32±0,05*	51,6	48,4
Контроль	—	53,6±2,1	100	—	0,62±0,04	100	—
4	12,0	44,2±5,2	85,2	14,8	0,52±0,04*	75,9	10,3
5	11,8	41,6±6,1	80,2	19,8	0,42±0,06*	72,4	27,6
6	10,4	39,8±5,9*	76,7	23,3	0,45±0,03*	77,6	22,4
7	8,0	45,9±4,6	88,4	11,6	0,56±0,07	96,5	3,5
8	5,2	46,8±4,9	90,2	9,8	0,59±0,08	101,7	—
9	14,3	43,9±5,2	84,6	15,4	0,66±0,05	113,8	—
10	12,6	45,0±6,1	86,7	13,3	0,65±0,11	112,1	—
Контроль	—	51,9±4,3	100	—	0,58±0,05	100	—
11	12,7	45,2±5,1	89,7	10,3	0,51±0,07	94,4	5,6
12	15,6	43,1±3,2	85,5	14,5	0,49±0,08	90,7	9,3
13	15,9	44,6±3,9	88,5	11,5	0,45±0,09	83,3	16,7
14	21,9	42,8±4,7	84,9	15,1	0,40±0,02*	74,1	25,9
15	37,3	41,4±3,1	82,1	17,9	0,41±0,12*	75,9	24,1
16	38,0	39,5±3,0*	78,4	21,6	0,44±0,16*	81,5	18,5
Диклофенак	8,0	27,2±4,9*	54,0	46,0	0,30±0,02*	55,5	44,5
Контроль	—	50,4±4,7	100	—	0,54±0,05	100	—

Примітка. \* — вірогідність результатів при  $P < 0,05$  порівняно з групою контролю.

Заміна у 7-му положенні молекули 8-піперазино-3-метилксантину ізопропільного радикала (сполука 3) на етильний (сполука 2),  $\beta$ -оксіетильний (сполука 1),  $\beta$ -гідрокси- $\gamma$ -*n*-нітрофеноксипропільний  $\beta$ -диметилетильний (сполука 5),  $\beta$ -гідрокси- $\gamma$ -феноксипропільний (сполука 15) призводила до зменшення аналгетичного ефекту.

Експериментальне дослідження протизапальної активності похідних 7-алкіл-8-піперазино-3-метилксантинів (сполука 1–16) показало, що сполуки 3, 5, 6, 13–16 зменшували розвиток експериментального набряку лапок щурів на 16,7–48,4%. Найбільшу протизапальну активність виявляла сполука 3 — 7-ізопропіл-8-піперазино-3-метилксантин, яка зменшувала розвиток флогогенного набряку на 48,4%. Заміна ізопропільного радикала (сполука 3) на диметилетильний радикал (сполука 5),  $\beta$ -гідрокси-*n*-нітрофенілетильний (сполука 14),  $\beta$ -гідрокси- $\gamma$ -феноксипропільний (сполука 15), метилпропільний (сполука 6),  $\beta$ -гідрокси- $\gamma$ -*n*-нітрофеноксипропільний (сполука 16),  $\beta$ -гідроксифенілетильний (сполука 13) замісники призводила до зменшення антиексудативної активності даних речовин. Введення у 7-ме положення молекули гептильного (сполука 8), бензильного (сполука 9), фенілетильного (сполука 10) радика-

лів призводила до втрати протизапальних властивостей.

### Висновки

1. Найбільший аналгетичний і протизапальний ефект (50,4 і 48,4% відповідно) виявила сполука 3 — 7-ізопропіл-8-піперазино-3-метилксантин, яка знижувала чутливість вісцеральних ноцицепторів на подразнювальну дію оцтової кислоти та зменшувала розвиток флогогенного набряку лапок у щурів.

2. Сполука 3 — 7-ізопропіл-8-піперазино-3-метилксантин відібрана для подальшого вивчення механізмів специфічних дій та безпечності.

3. Заміщені 7-алкіл-8-піперазино-3-метилксантини є перспективною групою синтетичних речовин для подальшого проведення синтезу і фармакологічного скринінгу з метою створення на їх базі нестероїдних протизапальних засобів.

### ЛІТЕРАТУРА

1. Чичасова Н. В. Лечение хронического болевого синдрома в ревматологии / Н. В. Чичасова // Лечащий врач. — 2003. — № 1. — С. 16-19.

2. Celecoxib has a positive effect on the overall metabolism of hyaluronan and proteoglycans in human osteoarthritic cartilage / Н. Е. Hajjal, А. Marcelis, J. P. Devogelaer, D. H. Manicourt // J. Rheum. — 2003. — Vol. 30. — P. 2444-2451.

3. Longterm exposure to medium-dose glucocorticoid therapy associates with hypertension in patients with rheu-

matoid arthritis / V. Panoulas, K. Douglas, A. Stavropoulos-Kalinoglou [et al.] // Rheumatology. — 2008. — Vol. 47, N 1. — P. 72-75.

4. Насонов Е. Л. Сегодня в изучении патогенеза ревматических болезней на первый план выходят исследования механизмов хронического воспаления / Е. Л. Насонов // Фарматека. — 2005. — № 7 — С. 10-14.

5. Насонов Е. Л. Применение нестероидных противовоспалительных препаратов: терапевтические перспективы / Е. Л. Насонов // Российский медицинский журнал. — 2002. — Т. 10, № 4. — С. 206-212.

6. 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 [et al.] // Circulation. — 2006. — Vol. 113, N 25. — P. 2906-2913.

7. Risk of acute myocardial infarction and sudden cardiac death in patients treated with cyclooxygenase-2 selective and non-selective non-steroidal anti-inflammatory drugs: nested case-control study / D. J. Graham, D. Campen, R. Hui [et al.] // Lancet. — 2005. — Vol. 365. — P. 475-481.

8. 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 [et al.] // Arthritis Res Ther. — 2005. — Vol. 7, N 5. — P. 984-991.

9. 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.

10. Доклінічні дослідження лікарських засобів / за ред. О. В. Стефанова. — К.: Авіценна, 2001. — С. 433-443.

УДК 615.212:615.276:547.857.4

І. В. Кіреєв

### ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНЕ ВИВЧЕННЯ АНАЛГЕТИЧНОЇ ТА АНТИЕКСУДАТИВНОЇ АКТИВНОСТІ ЗАМІЩЕНИХ 7-АЛКІЛ-8-ПІПЕРАЗИНО-3-МЕТИЛКСАНТИНІВ

Вперше досліджено вплив 7-алкіл-8-піперазино-3-метилксантинів на чутливість вісцеральних ноцицепторів і перебіг флогогенного запального процесу. Виявлено, що сполука 3 знижує больову реакцію на стимуляцію вісцеральних ноцицепторів оцтовою кислотою у середньому на 50,4%, а також зменшує розвиток флогогенного набряку лапки у щурів на 48,4%. Отже, 7-алкіл-8-піперазино-3-метилксантини є перспективною групою органічних речовин, тому подальший синтез і дослідження фармакологічної активності з метою створення нових нестероїдних протизапальних препаратів є доцільними.

**Ключові слова:** 7-алкіл-8-піперазино-3-метилксантини, аналгетична активність, антиексудативна активність.

UDC 615.212:615.276:547.857.4

I. V. Kireyev

### EXPERIMENTAL STUDY OF ANALGETIC AND ANTIEXUDATIONS ACTIVITY OF REPLACED 7-ALKYL-8-PIPERAZINO-3-METHYLXANTHINES

The effect of 7-alkyl-8-piperazino-3-methylxanthines, the visceral sensitivity nociceptors and the flogogenic inflammatory process course were examined for the first time. It was discovered that compound 3 reduces painful response to visceral stimulation of acetic acid nociceptors by an average 50.4%, and reduces development of flogogenic edema in rats' feet by 48.4%. Thus, 7-alkyl-8-piperazino-3-methylxanthine is a promising group of organic substances and the subsequent synthesis and study of pharmacological activity in order to create a new non steroid anti-inflammatory drugs is appropriate.

**Key words:** 7-alkyl-8-piperazino-3-methylxanthine, analgesic activity, antiexudative activity.