

Академія медичних наук України
Науковий центр радіаційної
медицини АМН України
Луганський державний медичний університет

ПРОБЛЕМИ ЕКОЛОГІЧНОЇ ТА МЕДИЧНОЇ ГЕНЕТИКИ І КЛІНІЧНОЇ ІМУНОЛОГІЇ

Збірник наукових праць
Випуск 3(90)

Київ - Луганськ
2009

УДК 575.8:573.2:612.112.95

Головний редактор

д.мед.н., проф. **І.Р. Бариляк** (Київ)

Заступники головного редактора:

д.мед.н., проф. **Г.М. Дранник** (Київ)

д.мед.н., проф. **В.М. Фролов** (Луганськ)

Збірник рекомендовано до друку Вченими радами Наукового центру радіаційної медицини АМН України (протокол № 2 від 25.02.2009) та Луганського державного медичного університету МОЗ України (протокол № 3 від 5.03.2009).

Кожна робота, що представлена у збірнику, обов'язково рецензуються незалежними експертами - докторами наук, фахівцями у відповідній галузі медицини (біології, імунології, генетики, екології, біохімії, фармації, імунофармакології та інш.).

Збірник є фаховим виданням для публікації основних результатів дисертаційних робіт в галузях медичних та біологічних наук (Постанова Президії ВАК України від 9 червня 1999 р. №1-05/7 "Про затвердження переліку №1 наукових фахових видань, в яких можуть публікуватися результати дисертаційних робіт"), а також фармацевтичних наук (Постанова Президії ВАК України від 08.06.2005 р. №2-05/05; від 30.06.2005 р. №1-05/06 "Про затвердження переліку №16 наукових фахових видань України, в яких можуть публікуватися результати дисертаційних робіт на здобуття ступенів доктора і кандидата медичних наук").

Опубліковано в Бюлетені ВАК України №4 за 1999 р., с. 38 (біологічні науки); с. 54 (медичні науки), Бюлетені ВАК України №9 за 2005 р., с. 22 (фармацевтичні науки).

Свідчення про держреєстрацію KB №10276 від 12.08.2005 р.

ISBN 966-95259-9-6

© Науковий центр радіаційної медицини, 2009

© Луганський державний медичний університет, 2009

Редакційна колегія

з медичних наук:

- д.мед.н., с.н.с. **Г.Р.Акопян** (Львів)
чл.-кор. АМН України, д.мед.н.,
проф. **О.Я.Бабак** (Харків)
д.мед.н., проф. **Д.А.Базика** (Київ)
чл.-кор. АМН України, д.мед.н.,
проф. **В.Г.Бєбешко** (Київ)
академік АМН України, д.мед.н.,
проф. **Ж.І.Возіанова** (Київ)
д.мед.н., проф. **Ю.Л.Волянський** (Харків)
д.мед.н., проф. **Ю.М.Вовк** (Луганськ)
чл.-кор. АМН України, д.мед.н.,
проф. **Н.Г.Горовенко** (Київ)
д.мед.н., проф. **Ю.А.Гриневич** (Київ)
академік НАН України д.мед.н.,
проф. **В.І.Грищенко** (Харків)
д.мед.н., проф. **В.Є.Дріянська** (Київ)
чл.-кор. АМН України, д.мед.н.,
проф. **Г.Д.Жабєєдов** (Київ)
чл.-кор. АМН України, д.мед.н.,
проф. **Г.А.Ігнатенко** (Донецьк)
д.мед.н., **А.І.Курченко** (Київ)
д.мед.н., проф. **І.В.Лоскутова** (Луганськ)
д.мед.н., проф. **В.О.Малижєв** (Київ)
д.мед.н., проф. **А.М.Петруня** (Луганськ)
д.мед.н., проф. **М.А.Пілінська** (Київ)
д.мед.н., проф. **Ю.Г.Пустовий** (Луганськ)
чл.-кор. АМН України, д.мед.н.,
проф. **М.М.Сергієнко** (Київ)
чл.-кор. АМН України, д.мед.н.,
проф. **О.В.Синяченко** (Донецьк)
чл. кор. НАН і АМН України, РАМН,
д.мед.н., проф. **А.Ф.Фролов** (Київ)
чл. кор. АМН України, д.мед.н.,
проф. **К.Ф.Чернушенко** (Київ),
д.мед.н., проф. **А.А.Чумак** (Київ)

з біологічних наук:

- д.біол.н., проф. **С.В. Демідов** (Київ)
д.біол.н., проф. **О.М. Дуган** (Київ)
д.біол.н., с.н.с. **Е.А. Дьоміна** (Київ)
д.біол.н., проф. **М.І. Конопля** (Луганськ)
д.біол.н., с.н.с. **Ж.М. Мінченко** (Київ)
д.біол.н., проф. **О.Ф. Протас** (Київ)
д.біол.н., проф. **В.К. Рибальченко** (Київ)
д.біол.н., проф. **Б.П. Романюк** (Луганськ)
д.біол.н., проф. **С.М. Смірнов** (Луганськ)
д.біол.н., с.н.с. **М.Я. Співак** (Київ)
д.біол.н., проф. **М.Ф. Стародуб** (Київ)
д.біол.н., проф. **С.М. Федченко** (Луганськ)

з фармацевтичних наук:

- д.хім.н., проф. **Г.С. Григор'єва** (Київ)
д.фарм.н., проф. **О.П. Гудзенко** (Луганськ)
д.мед.н., проф. **В.Д. Лук'янчук** (Луганськ)
д.мед.н., проф. **М.А. Мохорт** (Київ)
д.мед.н., проф. **Л.В. Савченкова** (Луганськ)
д.мед.н., проф. **А.І. Соловйов** (Київ)
д.фарм.н., проф. **В.Й. Трескач** (Луганськ)

**Academy of Medical Sciences of Ukraine
Radiation Medicine Scientific Center
of AMS of Ukraine
Lugansk State Medical University**

**PROBLEMS OF ECOLOGICAL
AND MEDICAL GENETICS
AND CLINICAL IMMUNOLOGY**

Volume 90, № 3

**Kiev-Lugansk
2009**

UDC 575.8:573.2:612.112.95

Editor in Chief

prof. **I.R.Barilyak**, M.D., Sci. D. (Kiev)

Vice-Editors

prof. **G.N.Drannik**, M.D., Sci.D. (Kiev)

prof. **V.M.Frolov**, M.D., Sci.D. (Lugansk)

The collection of scientific articles was recommended for print by Radiation Medicine Scientific Center of AMS of Ukraine (record № 2 from 25.02.2009), Lugansk State Medical University (record № 3 from 5.03.2009).

Each article introduced in this collection is necessarily reviewed by independent experts - Doctors of Sciences, specialists in the applicable area of medicine (biology, immunology, genetics, ecology, biochemistry, immunofarmacology and other).

ISBN 966-95259-9-6

© Radiation Medicine Scientific Center, 2009

© Lugansk State Medical University, 2009

Editorial Board

from medical science:

- H.R. Akopiyan**, M.D., Sci.D. (Lviv)
prof. **O.Ya. Babak**, M.D., Sci.D. (Kiev)
prof. **D.A. Bazyka**, M.D., Sci.D. (Kiev)
prof. **V.G. Bebeshko**, M.D., Sci.D. (Kiev)
prof. **G.I. Vozianova**, M.D., Sci.D. (Kiev)
prof. **Yu.L. Volyanskiy**, M.D., Sci.D. (Kharkiv)
prof. **Yu.N. Vovk**, M.D., Sci.D. (Lugansk)
prof. **N.H. Horovenko**, M.D., Sci.D. (Kiev)
prof. **Yu.A. Grinevich**, M.D., Sci.D. (Kiev)
prof. **V.I. Grischenko**, M.D., Sci.D. (Kharkiv)
prof. **V.E. Driyanskaya**, M.D., Sci.D. (Kiev)
prof. **G.D. Zhaboedov**, M.D., Sci.D. (Kiev)
prof. **G.A. Ignatenko**, M.D., Sci.D. (Donetsk)
A.I. Kurchenko, M.D., Sci.D. (Kiev)
prof. **I.V. Loskutova**, M.D., Sci.D. (Lugansk)
prof. **V.O. Malyzhev**, M.D., Sci.D. (Kiev)
prof. **A.M. Petrunya**, M.D., Sci.D. (Lugansk)
prof. **M.A. Pilinskaya**, M.D., Sci.D. (Kiev)
prof. **Yu.G. Pustovoy**, M.D., Sci.D. (Lugansk)
prof. **M.M. Sergienko**, M.D., Sci.D. (Kiev)
prof. **O.V. Sinyachenko**, M.D., Sci.D. (Donetsk)
prof. **A.F. Frolov**, M.D., Sci.D. (Kiev)
prof. **E.F. Chernushenko**, M.D., Sci.D. (Kiev)
prof. **A.A. Chumak**, M.D., Sci.D. (Kiev)

from biological science:

- prof. **S.V. Demidov**, Biol. D., Sci.D. (Kiev)
prof. **O.M. Dugan**, Biol. D., Sci.D. (Kiev)
E.A. Dyomina, Biol. D., Sci.D. (Kiev)
prof. **N.I. Konoplyya**, Biol. D., Sci.D. (Lugansk)
J.N. Minchenko, Biol. D., Sci.D. (Kiev)
prof. **O.F. Protas**, Biol. D., Sci.D. (Kiev)
prof. **V.K. Rybalchenko**, Biol. D., Sci.D. (Kiev)
prof. **B.P. Romanjuk**, Biol. D., Sci.D. (Lugansk)
prof. **S.N. Smirnov**, Biol. D., Sci.D. (Lugansk)

prof. **M.Ja. Spivak**, Biol. D., Sci.D. (Kiev)
prof. **M.F. Starodub**, Biol. D., Sci.D. (Kiev)
prof. **S.M. Fedchenko**, Biol. D., Sci.D. (Lugansk)

from pharmacy science:

prof. **G.S. Grigoryeva**, Chem. D., Sci.D. (Kiev)
prof. **A.P. Gudzenko**, Pharm.D., Sci.D. (Lugansk)
prof. **V.D. Lukyanchuk**, M.D., Sci.D. (Lugansk)
prof. **M.A. Mohort**, M.D., Sci.D. (Kiev)
prof. **L.V. Savchenkova**, M.D., Sci.D. (Lugansk)
prof. **A.I. Solovyov**, M.D., Sci.D. (Kiev)
prof. **V.Y. Treskach**, Pharm. D., Sci.D. (Lugansk)

ЗМІСТ

**ЕКОЛОГІЧНІ АСПЕКТИ СУЧАСНОЇ БІОЛОГІЇ
ТА МЕДИЧНОЇ ГЕНЕТИКИ**

<i>Агафонова О.О.</i> Вплив алкоголю в антенатальному періоді на генетичні показники немовлят.....	15
<i>Белінська І.В.</i> Гематологічні ефекти хлориду кобальта стосовно цитологічного складу крові щурів...	19
<i>Демченко О. М., Дьоміна Е. А., Петунін Ю. І., Савкіна М. Ю.</i> Індукція генетичних пошкоджень в культурі лімфоцитів людини за дії малих доз іонізуючої радіації.....	25
<i>Козерецька І.А., Проценко О.В., Демидов С.В.</i> Рекомбінаційні події у нащадків представників природних популяцій <i>Drosophila melanogaster</i> України	35
<i>Лешан Т.А., Конопля М.І.</i> Базидіоміцети природних та трансформованих екотонів Сходу України.....	43
<i>Штандель С.А., Баріляк І.Р., Снегурская І.А., Милославский Д.К.</i> Генетические процессы в популяции и реализация наследственной предрасположенности к составляющим метаболического синдрома.....	58

**ЕКОЛОГІЧНА І КЛІНІЧНА ІМУНОЛОГІЯ
ТА ІМУНОРЕАБІЛІТАЦІЯ**

<i>Височин М.В., Іванова Л.М.</i> Стан системи фагоцитуючих макрофагів у хворих з пептичною виразкою дванадцятипалої кишки в сполученні з хронічним обструктивним захворюванням легенів.....	71
<i>Луговський О.Д.</i> Динаміка показників макрофагальної фагоцитуючої системи при профілактичному прийомі амізону у осіб з високим ризиком інфікування вірусним гепатитом А.....	79

<i>Рачкаускас Г.С., Фролов В.М., Кутько І.І., Пересадін М.А.</i> Динаміка показників системи фагоцитуючих макрофагів у хворих параноїдною шизофренією з терапевтичною резистентністю до нейрореплетиків при введенні імуномаксу та альфа-токоферолу.....	87
--	----

<i>Соцька Я.А.</i> Показники клітинної ланки імунітету у хворих на хронічний некалькульозний холецистит, сполучений з вірусним гепатитом С мінімального ступеню активності в періоді медичної реабілітації при застосуванні антралю та артіхолу.....	96
--	----

АКТУАЛЬНІ ПРОБЛЕМИ

ЕКОЛОГІЧНОЇ ТА КЛІНІЧНОЇ БІОХІМІЇ

<i>Висоцький А.А., Фролов В.М., Пересадін М.О.</i> Вплив хронічної патології гепатобіліарної системи на стан системи антиоксидантного захисту у хворих з синдромом психоемоційного вигорання.....	115
---	-----

<i>Сидоренко Ю.В.</i> Активність ключового ферменту анаеробного гліколізу лактатдегідрогенази (КФ.1.1.1.27) та його ізоферментний спектр у хворих на хронічне обструктивне захворювання легень, поєднане з неалкогольним стеатогепатитом на тлі туберкульозу легень при лікуванні флуїмуцил-антибіотиком ІТ, альфа-ліпоном та екстрактом ехінацеї пурпурової.....	123
---	-----

<i>Хворостінка В.М., Біловол О.М., Боброннікова Л.Р.</i> Стан перекисного окислення в нейтральних ліпідах сироватки крові при поєднанні хронічного холецистити та гіпертонічної хвороби.....	138
--	-----

АКТУАЛЬНІ ПРОБЛЕМИ ФАРМАЦІЇ ТА ФАРМАКОТЕРАПІЇ

<i>Зленко В.В.</i> Фармакотерапія запального процесу.....	147
---	-----

<i>Карабут Л.В.</i> Дослідження анальгетичної та протизапальної активності рослинних зборів з таволгою в'язолистою.....	165
<i>Кіреєв І.В.</i> Дослідження діуретичної активності похідних 3-метил-7-алкіл-8-морфоліноксантинів.....	171
<i>Корнієнко В.И., Самура Б.А., Романенко Н.И., Глущенко М.В.</i> Исследование анальгетической и антиэкссудативной активности амонийных солей замещенных имидазо- $\{1,2\}$ -ксантинил-8-пропионо-вой кислоты.....	180
<i>Лоскутова І.В., Фролов В.М.</i> Вплив імуномаксу на стан клітинної ланки імунітету у хворих на краснуху.....	189
<i>Львова Л.В.</i> Вплив імуномаксу на інтерфероновий статус крові хворих на хронічний некалькульозний холецистит на тлі ожиріння та вторинних імунодефіцитних станів.....	199
<i>Матвийчук А.В.</i> Гипогликемическая активность оксамоильных производных сульфаниламида.....	208
<i>Самура Б.А., Ніколаєв В.О., Цапко Є.О.</i> Дослідження нейротропної активності похідних імідів та амідів(\pm)камфороної кислоти.....	216

ЕКОЛОГІЧНІ ПРОБЛЕМИ ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЇ ТА КЛІНІЧНОЇ МЕДИЦИНИ

<i>Арбузова О.И.</i> Клинические проявления у больных хроническим обструктивным заболеванием легких в сочетании с синдромом раздраженного кишечника.....	227
<i>Височин Є.В., Рачкаускас Г.С.</i> Ефективність сучасного препарату рослинного походження релаксину в лікуванні хворих підлітків з соматизованими депресивними розладами.....	233

УДК 615.212.276:547.857.4

**ИССЛЕДОВАНИЕ АНАЛЬГЕТИЧЕСКОЙ И
АНТИЭКССУДАТИВНОЙ АКТИВНОСТИ
АМОНИЙНЫХ СОЛЕЙ ЗАМЕЩЕННЫХ
ИМИДАЗО-[1,2-f]КСАНТИНИЛ-8-
ПРОПИОНОВОЙ КИСЛОТЫ****В.И. Корниенко, Б.А. Самура, Н.И. Романенко,
М.В.Глущенко***Харьковская государственная зооветеринарная академия
Национальный фармацевтический университет (Харьков)
Запорожский государственный медицинский университет***Вступление**

Способность нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП) влиять на важнейшие патологические процессы в организме больного определила широкий спектр их применения в различных областях медицины. НПВП являются основными препаратами при лечении ревматических, невралгических болей, сердечно-сосудистых заболеваний [8, 9, 12]. Сравнительная дешевизна и эффективность расширили сферу их применения в различных разделах клинической медицины и обеспечили необычайную популярность этих препаратов у населения [3].

Внедрение в клиническую практику НПВП нового класса - селективных (нимесулид и др.) и специфических ингибиторов ЦОГ-2 (коксибов) позволило в значительной степени снизить количество побочных реакций НПВП в терапевтической клинике. Однако при длительном приеме специфических ингибиторов ЦОГ-2 потенциальный риск все же остается, что не позволяет считать их идеальными препаратами класса НПВП [6,7,15].

Большинство НПВП обладают способностью подавлять активность циклооксигеназы (ЦОГ), которая в присутствии молекулярного кислорода катализирует две основные реакции (ЦОГ-1 и ЦОГ-2) в превращении арахидоновой кислоты. По механизму действия нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП) можно разделить на неселективно подав-

ляющие активность ЦОГ-1, ЦОГ-2 и подавляющие преимущественно активность ЦОГ-2 [10]. К неселективным НПВП относятся производные различных слабых кислот: пропионовой (ибупрофен, кетопрофен, тиапрофен, напроксен), фенилуксусной (диклофенак), индол/инденуксусной (индометацин, метиндол, сулиндак), оксикамовой (пироксикам) [3].

Характерным побочным эффектом при применении НПВП является ulcerогенное действие и развитие эрозивно-язвенного процесса в гастродуоденальной зоне и формированию типичной хронической язвы [4, 5].

Ограничения противовоспалительной терапии НПВП обоих классов - неселективными и селективными блокаторами циклооксигеназы-2 (ЦОГ-2) разочаровывают. В то время как неселективные НПВС таят угрозу развития язвенного поражения вследствие снижения синтеза гастропротекторных простагландинов, селективные блокаторы ЦОГ-2 несут угрозу развития тромботических осложнений и инфаркта миокарда [6, 13, 14].

Результаты компьютерного прогноза видов фармакологической активности аммонийных солей замещенных имидазо[1,2-f]ксантинил-8-пропионовой кислоты выполненные по программе ОРАКУЛ и PASS свидетельствуют о наличии противовоспалительных и анальгетических свойств, что послужило основанием для проведения данных исследований.

Связь работы с научными программами, планами, темами: исследование выполнено в рамках совместной научно-исследовательской работы Харьковской государственной зооветеринарной академии, Национального фармацевтического университета (Харьков) и Запорожского государственного медицинского университета "Исследование фармакологической активности солей замещенных имидазо[1,2-f]ксантинил-8-пропионовой кислоты" (№ госрегистрации 0106U007461).

Целью исследования явилось изучение анальгетической и противовоспалительной активностей аммонийных солей замещенных имидазо[1,2-f]ксантинил-8-пропионовой кислоты.

Материал и методы исследований

Анальгетическую активность аммонийных солей замещенных имидазо[1,2-f]ксантинил-8-пропионовой кислоты (соед. 1-

14) исследовали на модели "уксусных корчей" в опытах на белых крысах линии Вистар массой 130-180 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 внутривентрикулярно в дозе 0,05 ЛД₅₀, с помощью специального зонда, за 30 минут до введения уксусной кислоты. Уменьшение количества корчей у животных, по сравнению с контрольной группой, служило показателем анальгетической активности исследуемых веществ. Анальгетическую активность выражали в процентах снижения числа уксусных корчей в опытных животных по сравнению с контрольными группами [1].

Антиэкссудативный эффект аммонийных солей замещенных имидазо[1,2-f] ксантинил-8-пропионовой кислоты (ссад. 1-14) изучили на модели острого воспалительного отека, вызванного субплантарным введением флогогена - каррагинина. Опыты проведены на белых крысах линии Вистар обоего пола массой 145-180 г. Исследуемые вещества вводили в дозе 0,05 ЛД₅₀ внутривентрикулярно за 30 минут до введения флогогенного агента. Контрольным группам вводили воду. Через 30 минут под апоневроз задней лапки крысы вводили по 0,1 мл 1% водной суспензии каррагинина. С помощью онкометра измеряли объем до начала опыта и в момент максимального развития отека - через 4 часа. Антиэкссудативную активность определяли по степени уменьшения флогогенного отека у опытных по сравнению с контрольными крысами и выражали в процентах. Препаратом сравнения был использован диклофенак (ЕД₅₀ = 8 мг/кг). Степень угнетения отека рассчитывали по формуле:

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

U_k и U_o соответственно объем лапки в контроле и в опыте [1,2].

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]. Полученные данные обработаны методами вариационной статистики по критерию t Стьюдента с использованием программного обеспечения "Windows-2000", электронных таблиц Excel.

Полученные результаты и их обсуждение

Анализ экспериментальных данных (табл. 1) показывает, что среди аммонийных солей замещенных 1-метилимидазо[1,2-f]ксантинил-8-пропионовой кислоты (соед. 1-5) выраженную анальгетическую активность проявили морфолиновая (соед. 4) и моноэтаноламиновая (соед. 5) соли 1-метилимидазо[1,2-f]ксантинил-8-пропионовой кислоты (соед. 5), которые в дозе 26 мг/кг и 32,5 мг/кг вызывали у крыс уменьшение количества укусных корчей на 47,9% и 42,2% ($p < 0,05$), соответственно. Замена морфолинового остатка молекулы 1-метилимидазо[1,2-f]ксантинил-8-пропионовой кислоты (соед. 4) на моноэтаноламиновое (соед. 5) диэтиламинового (соед. 3), пиперединового (соед. 2) и 4'-метилпиперидинового (соед. 1) основание приводит к снижению обезболивающего эффекта.

Большинство аммонийных солей замещенных имидазо[1,2-f]ксантинил-8-пропионовой кислоты (соед. 6-14), проявили анальгетическую активность, уменьшая количество корчей у крыс на 20,4% - 39,1%. Выраженное антиноцицептивное действие оказывает соединение 5, которое уменьшает количество укусных корчей на 39,1% ($p < 0,05$). Анальгетическую активность исследованных аммонийных солей замещенных имидазо[1,2-f]ксантинил-8-пропионовой кислоты можно расположить в следующем порядке: 4'-метилпиперидиновая (соед. 6) > пиперединовая (соед. 12) > диэтиламиновая (соед. 11) > N-бензил-N-β-гидроксиэтиламиновая (соед. 9) > морфолиновая (соед. 13) > этилендиаминовая (соед. 7) > моноэтаноламиновая (соед. 6) > метиламиновая (соед. 8).

Результаты изучения антиэкссудативной активности аммонийных солей замещенных имидазо[1,2-f]ксантинил-8-пропионовой кислоты (соед. 1-17) представлены в табл. 1.

Таблица 1

Анальгетическая и противовоспалительная аммонийных солей замещенных имидазо[1,2-f]ксантинил-8-пропионовой кислоты (n=7)

Соединение №№	Доза мг/кг	Анальгетическая активность			Противовоспалительная активность		
		количество корчей	% к контролю	активность н %	объем лапки через 4 часа, мл	% к контролю	активность %
1	23,5	35,0±1,72	68,8	31,2	1,68±0,06	74,0	26,0
2	43,5	30,9±1,60	60,7	39,3	1,53±0,04	67,4	32,6
3	4,5	29,0±1,98	57,0	43,0	1,42±0,03	62,6	37,4
Контроль	-	50,9±1,42	100	-	2,27±0,06	100	-
4	26,0	25,3±1,34	52,1	47,9	1,24±0,04	55,4	44,6
5	32,5	28,1±1,65	57,8	42,2	1,32±0,04	58,9	41,1
6	50,0	29,6±1,36	60,9	39,1	1,58±0,09	70,5	29,5
7	15,8	37,7±2,06	77,6	22,4	1,76±0,05	78,6	21,4
8	33,5	38,7±1,89	79,6	20,4	1,86±0,05	83,0	17,0
9	50,0	32,2±1,49	66,3	23,7	1,82±0,03	81,3	18,7
10	17,3	47,3±0,97	97,3	2,7	2,21±0,05	98,7	1,3
Контроль	-	48,6±1,56	100	-	2,24±0,06	100	-
11	26,5	35,8±2,20	71,5	28,5	1,69±0,05	74,8	25,2
12	36,5	30,3±1,8	60,5	29,5	1,61±0,03	71,2	28,8
13	7,0	38,7±1,60	77,2	22,8	1,76±0,04	77,9	22,1
14	43,9	39,1±2,04	78,0	22,0	1,82±0,04	80,5	19,5
Диклофснак	8,0	27,5±1,34	54,9	45,1	1,23±0,05	54,4	45,6
Контроль	-	50,1±1,5	100	-	2,26±0,04	100	-

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

Установлено, что среди аммонийных солей замещенных 1-метилимидазо[1,2-f]ксантинил-8-пропионовой кислоты (соед. 1-5) выраженную противовоспалительную активность проявили морфолиновая (соед. 4) и моноэтаноламиновая (соед. 5) соли 1-метилимидазо[1,2-f]ксантинил-8-пропионовой кислоты, кото-

рые в дозе 26 мг/кг и 32,5 мг/кг вызвали угнетение развития флогогенного отека лапки у крыс на 44,6% и 41,1% ($p < 0,05$), соответственно.

Умеренную антифлогистическую активность проявили большинство аммонийных солей замещенных имидазо[1,2-*f*]ксантинил-8-пропионовой кислоты (соед. 7-17), которые угнетают проявление экссудативной реакции на действие флогогенного агента на 17%-29,5%. Соединение 6, в дозе 7,2 мг/кг, вызывало угнетение развития флогогенного отека лапки у крыс на 50% ($p < 0,05$). Замена 4'-метилпиперидинового (соед. 6) остатка в молекуле замещенных имидазо[1,2-*f*]ксантинил-8-пропионовой кислоты на пиперидиновый (соед. 12), диэтиламинный (соед. 11), морфолиновый (соед. 13), моноэтанолламинный (соед. 14), *N*-бензил-*N*- β -гидроксиэтиламинный (соед. 9), метиламинный (соед. 8) заместители приводит к уменьшению антифлогистической активности.

Выводы

1. Исследованы анальгетическая и противовоспалительная активности аммонийных солей замещенных имидазо[1,2-*f*]ксантинил-8-пропионовой кислоты. Морфолиновая (соед. 4) и моноэтанолламинная (соед. 5) соли 1-метилимидазо[1,2-*f*]ксантинил-8-пропионовой кислоты снижали чувствительность висцеральных ноцицепторов на 47,9% и 42,2%, соответственно.

2. Выявлено соединение 4, обладающее антиноцицептивным и антифлогистическим действием, не уступающее по анальгетической и противовоспалительной активности диклофенаку, что представляется перспективным для изучения его специфической активности в качестве нестероидного противовоспалительного препарата.

3. Установлено, что аммонийные соли замещенных имидазо[1,2-*f*]ксантинил-8-пропионовой кислоты являются перспективной группой органических веществ для дальнейшего целенаправленного синтеза и проведения фармакологического скрининга с целью создания новых нестероидных противовоспалительных средств.

Литература

1. Доклінічні дослідження лікарських засобів / под ред. О.В. Стефанова. - Київ: Авіцена, 2001. - 528 с.
2. Лапач С.Н. Статистические методы в медико-биологических исследованиях с использованием Excel / С.Н. Лапач, А.В. Чубенко, П.Н. Бабич - Київ: Моріон, 2000. - 320 с.
3. Машковский М.Д. Лекарственные средства / М.Д. Машковский. - 15-е изд., перераб., испр. и доп. - М.: Новая волна, 2005. - 1200 с.
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. 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.
6. 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.
7. Cyclooxygenase inhibitors and the antiplatelet effects of aspirin. / F. Catella-Lawson, M.P. Reilly, S.C. Kupoor [e.a.] // N. Engl. J. Med. - 2001. - Vol. 345. - P. 1809-1817.
8. Morgan T. The effect of nonsteroidal anti-inflammatory drugs on blood pressure in patients treated with different antihypertensive drugs / T. Morgan, A. Anderson // J. Clin. Hypertens. - 2003. - Vol. 5, № 1. - P. :53-57.
9. Non-steroidal antiinflammatory drugs and risk of serious coronary heart disease: an observational cohort study / W.A. Ray, C.M. Stein, K. Hall [e.a.] // Lancet. - 2002. - Vol. 359, № 12. - P. 118-123.
10. Ouellet M. Mechanism of acetaminophen inhibition of cyclooxygenase isoforms / M. Ouellet, M.D. Percival // Arch. Biochem. Biophys. - 2001. - Vol. 387. - P. 273-280.
11. Pharmacological and clinical profile of meloxicam /

F. Degner, S. Lanes, J. van Ryn, R. Sigmund / *Therapeutic robes of Selective COX-2 inhibitors* // Ed. Vane J.R. and Batting R.M. - 2001. - P. 498-523.

12. *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.

13. *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.

14. *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. McCune [e.a.] // *Arthritis Rheum.* - 2000. - Vol. 43. - P. 1891-1896.

15. *Tolerability and adverse events in clinical trials of celecoxib in osteoarthritis and rheumatoid arthritis: systematic review and meta-analysis of information from company clinical trial reports* / R.A. Moore, S. Derry, G.T. Makinson [e.a.] // *Arthr. Research and Ther.* - 2005. - № 3. - P. 644-665.

Резюме

Корниенко В.И., Самура Б.А., Романенко Н.И., Глущенко М.В.
*Исследование анальгетической и антиэкссудативной активности аммонийных солей замещенных имидазо [1,2-*f*]ксантинил-8-пропионовой кислоты.*

Проведены скрининговые исследования аммонийных солей замещенных имидазо [1,2-*f*]ксантинил-8-пропионовой кислоты изучено их влияние на чувствительность висцеральных ноцицепторов и течение воспалительного процесса. В результате исследования выявлено соединение 4, обладающее анальгетическим и антиэкссудативным действием сопоставимое с действием диклофенака. Аммонийные соли замещенных имидазо [1,2-*f*]ксантинил-8-пропионовой кислоты являются перспективной группой соединений для дальнейшего проведения синтеза и поиска новых фармакологических веществ с анальгетическими и противовоспалительными свойствами нестероидной структуры.

Ключевые слова: аммонийные соли замещенных имидазо [1,2-*f*]ксантинил-8-пропионовой кислоты, анальгетическая активность, противовоспалительная активность.

Резюме

Корнієнко В.І., Самура Б.А., Романенко М.І., Глушенко М.В.
*Дослідження анальгетичної та антиексудативної активності амонійних солей заміщених імідазо-[1,2-*f*]ксантиніл-8-пропіонової кислоти.*

Проведені скринінгові дослідження амонійних солей заміщених імідазо[1,2-*f*]ксантиніл-8-пропіонової кислоти, вивчений їх вплив на перебіг запального процесу і чутливість вісцеральних ноцицепторів. У результаті експериментального дослідження анальгетичної активності виявлено сполука 4, яка має знеболюючу дію, співставлену з дією диклофенаку. Сполука 4 також виявила антиексудативну дію практично на рівні вище названого препарату порівняння. Амонійні солі заміщених імідазо[1,2-*f*]ксантиніл-8-пропіонової кислоти є перспективною групою сполук для подальшого проведення синтезу і пошуку нових фармакологічних речовин з анальгетичними і протизапальними властивостями.

Ключові слова: амонійні солі заміщених імідазо[1,2-*f*]ксантиніл-8-пропіонової кислоти, анальгетична активність, протизапальна активність.

Summary

Kornienko V.I., Samura B.A., Romanenko M.I., Glushchenko M.V.
*Investigation of analgesic and anti-exsudative activity of ammonia salts substituted imidazo-[1,2-*f*]xanthinyl-8-propionic acid.*

Screening investigations of ammonia salts substituted of imidazo[1,2-*f*]xanthinyl-propionic acid have been conducted and their influence on inflammatory process and sensitiveness of visceral nociceptors have been studied. As a result of experimental research of analgesic activity the compound 4 has been exposed, possessing analgesic action comparatively with activity of diclofenac. The compound 4 also has shown anti-exudative activity practically on the level of diclofenac. Ammonia salts substituted of imidazo[1,2-*f*]xanthinyl-propionic acid are the perspective group for further synthesis and search of new pharmacological substances with analgesic and anti-inflammatory abilities.

Key words: ammonia salts substituted of imidazo[1,2-*f*]xanthinyl-propionic acid, analgesic, anti-inflammatory activity.

Рецензент: д.фарм.н., проф. О.П.Гудзенко