

Таким образом, на основании полученных результатов были сделаны следующие выводы:

1. Концентрация Cu, Zn и Pb в мышечной ткани бычка-кругляка, отловленного в 2011 г. значительно выше содержания этих элементов в 2003-2005 гг. Уровень ТЭ в мышцах рыб в исследуемый период не превышал нормативов, принятых в Украине, за исключением свинца в 2011 г.

2. Увеличение активности СОД, КАТ и ГР в эритроцитах крови рыб, отловленных в 2011 г., является адаптивной реакцией организма на окислительный стресс, что может быть вызвано увеличением концентрации ТЭ в прибрежье юго-западной части Азовского моря.

#### Список литературы

1. Асатиани, В.С. Ферментные методы анализа. М.: Наука, 1969. – 611 с. 2. Борвинская, Е.В., Смирнов, Л.П., Немова, Н.Н. Глутатион-S-трансферазы рыб – потенциальные эколого-биохимические индикаторы антропогенного воздействия на водную среду (обзор) // Труды Карельского научного центра РАН. – 2009. – № 3. – С. 8-19. 3. Голованова, И.Л. Влияние тяжелых металлов на физиолого-биохимический статус рыб и водных беспозвоночных // Биология внутренних вод. – 2008. – № 1. – С. 99-108. 4. Жуковская, М.В., Львов, А.В., Маджар, Т.В. Утилизация отходов бурения // Вісник СевНТУ. Механіка, енергетика, екологія: зб. наук. пр. – Севастополь: Вид-во СевНТУ. – 2010. – Вип. 106. – С. 193-196. 5. Литвин, Ф. Ф. Практиком по физико-химическим методам в биологии. М.: Изд-во МГУ, 1981. – С. 86-87. 6. Немова, Н.Н., Высоцкая, Р.У. Биохимическая индикация состояния рыб. М.: Наука, 2004. – 216 с. 7. Переслегина, И.А. Активность антиоксидантных ферментов слюны здоровых детей // Лаб. Дело. – 1989. – № 11. – С. 20-23. 8. Петренко, О.А., Кудрик, И.Д. Антропогенное загрязнение экосистемы Азовского моря // Рибне господарство України. – 2010. – № 2. – С. 46-50. 9. Рыбина, Г.Е. Токсичность буровых шламов разного состава нефтепромыслов Западной Сибири для пресноводных гидробионтов: Автореф. дис. ... канд. биол. наук. Борок: Тюменская гос. Сельскохозяйственная академия. – 2004. – 21 с. 10. Сорокина, И.В., Крысин, А.П., Хлебникова, Т.Б. и др. Роль фенольных антиоксидантов в повышении устойчивости органических систем к свободно-радикальному окислению: Аналит. обзор. Новосибирск: СО РАН, ГПНТБ. Сер. Экология. – 1997. – Вып. 46. – 68 с. 11. Столяр, О.Б. Роль металлотіонінів в детоксикації іонів міді, цинку, марганцю та свинцю в організмі прісноводних риб і молюсків: автореферат дис... доктора біол. наук: 03.00.04. – Львів, 2004. – 33 с. 12. Столяр, О.Б., Мудрая, А.Е., Фальфушинская Г.И. Система антиоксидантной защиты гепатопанкреаса рака узкопалого *Astacus leptodactylus* как биомаркер загрязнения воды ионами тяжелых металлов // Гидробиол. журн. – 2005. – Т. 14, № 5. – С. 84-91. 13. Троицкая, О. В. Современные методы в биохимии. - М.: Медицина, 1977. - С. 66-68. 14. Rabestein, D.L., R. Guevremont, C.A. Evans Glutathione and its metal-complexes // H. Siegel (Ed.). Metal ions in biological systems. Marcel Dekker, New York, 1985. - P. 104-141. 15. Nishikimi, M., Rao, N.A., Jagik, K. The occurrence of superoxide anion in the reaction of reduced phenazine // Biochim. Biophys. Res. Com. - 1972.- Vol. 46, № 2.- P. 849-854.

### STUDIES OF LONG-TERM CHANGES IN THE ACTIVITY OF ANTIOXIDANT ENZYMES IN BLOOD OF ROUND-GOBY FROM AZOV SEA DEPENDING ON THE TOXIC ELEMENTS CONTENT IN THE TISSUES

*Kovyrshina T.B.*

*The Institute of Biology of the Southern Seas National Ukrainian Academy of Sciences, Sevastopol*

*Boldirev D.A.*

*The Crimean experimental station of National Science Centre, Experimental Institute of veterinary medicine, Simpheropol*

*Omelchenko S.O.*

*Public enterprise «Crimean regional scientific production centre of standardization, metrology and certification», Simpheropol*

*The content of toxic elements in the muscle and the blood antioxidant enzyme activities were determined in round-goby (*Neogobius melanostomus*), collected from coastal zones of the Azov Sea (south-western part) in 2003-2005 and 2011 years. The results obtained have established a significant increase of heavy metal concentrations in the muscles and antioxidant activity in round-goby erythrocytes in the current period compared with 2003-2005 years.*

УДК 615.011:547.857.4

### ДОСЛІДЖЕННЯ ЗАЛЕЖНОСТІ АНАЛЬГЕТИЧНОЇ АКТИВНОСТІ ВІД ХІМІЧНОЇ СТРУКТУРИ ПОХІДНИХ 7-БЕНЗОІЛМЕТИЛ-8-ЗАМІЩЕНИХ ТЕОФІЛІНУ

*Корнієнко В.І.*

*Харківська державна зооветеринарна академія, м. Харків*

Проблема болю та анальгезії займає важливе місце в сучасній клінічній практиці. Біль є симптомом багатьох захворювань. Фундаментальні відкриття патофізіологічних механізмів болю стали стимулом для створення нових знеболюючих засобів, оригінальних форм і способів їх застосування [9]. Практично всі нестероїдні протизапальні препарати (НПЗП) зменшують біль в концентрації меншій, ніж необхідно для пригнічення запалення. Раніше вважали, що простагландини в аферентних нервових волокнах підсилюють больову реакцію, яка індукується брадикініном, а пригнічення їх синтезу є одним з механізмів анальгетичних ефектів НПЗП [3]. З іншого боку, є дані про вплив НПЗП на центральні механізми болю, які не пов'язані з пригніченням синтезу простагландинів. Так, диклофенак натрію має виражений анальгетичний ефект, не пов'язаний з його впливом на запалення, та комплексну дію на різні механізми сприйняття больових відчуттів, забезпечуючи ефективно пригнічення больового синдрому різної етіології [10]. Препарат надає центральну і периферичну антиноцицептивну дію. Центральна анальгетична активність диклофенаку опосередкована опіоїдними рецепторами. Цей ефект блокується налоксоном та, мабуть, пов'язаний з впливом диклофенаку на обмін триптофану [11]. Після введення препарату в головному мозку значно підвищується концентрація метаболітів триптофану, здатних зменшувати інтенсивність больових відчуттів. Не виключено, що анальгетичний ефект диклофенаку частково пояснюється дією на проведення збудження на спінальному і супраспінальному рівнях [12].

Анальгетичний і протизапальний ефекти НПЗП пов'язані із пригніченням активності циклооксигенази-2 (ЦОГ-2) в осередку запалення – ключового ферменту синтезу простагландинів протизапальної активності, а пригнічення ізоформи ЦОГ-1 призводить до порушення фізіологічних реакцій: зокрема, до порушення синтезу простагландинів класу E у слизовій оболонці шлунка і розвитку ерозивно-виразкового ураження [11]. Імовірність розвитку ерозивно-виразкового ураження шлунка і дванадцятипалої кишки при терапії НПЗП залежить від стану слизової оболонки, інтенсивності і тривалості самої терапії [4, 5, 8]. Частота прояву побічних ефектів при застосуванні диклофенаку досягає 20 % [6].

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

Метою роботи було вивчення анальгетичної активності 7-бензоілметил-8-заміщених теофіліну та з'ясування залежності фармакологічної дії від хімічної структури сполук.

**Матеріали та методи.** Об'єктом дослідження були 10 сполук серед 7-бензоілметил-8-заміщених теофіліну, синтез яких здійснено 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 маспектрометрії, 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 диметилфосформіді та диметилсульфоксиді. Практично не розчинні в спирті, ефірі, хлороформі, льодяній оцтовій кислоті.

Вивчення анальгетичної активності похідних 7-бензоілметил-8-заміщених теофіліну проводили на моделі хімічного больового подразнення у дослідів на білих щурах лінії Вістар масою 170,0-185,0 г [4, 6]. Синдром болю відтворювали внутрішньочеревинним введенням 0,75 % водного розчину оцтової кислоти у дозі 1 мл на 100 г маси тіла тварини. Підрахунок числа корчів проводили через 30 хв після введення оцтової кислоти. За тваринами спостерігали протягом 20 хв і підраховували за цей проміжок часу кількість «судом», які супроводжувалися витягуванням задніх лапок та вигинанням спини. Досліджувані речовини задавали внутрішньошлунково в дозі 0,05 ЛД<sub>50</sub> у вигляді тонкодисперсної водної суспензії, стабілізованої твіном-80 в об'ємі 0,3 мл за допомогою зонду за 30 хв до введення 0,75 % водного розчину оцтової кислоти. Дані дози були еквімолярні ефективній дозі препарату порівняння – диклофенаку натрія (ЕД<sub>50</sub> = 8,0 мг/кг). Контрольній групі тварин вводили ізотонічний розчин натрію хлориду та твін-80. Анальгетичну активність оцінювали за здатністю речовини зменшувати кількість «судом» у дослідній групі тварин, порівнюючи з контрольною, та виражали в % за формулою:

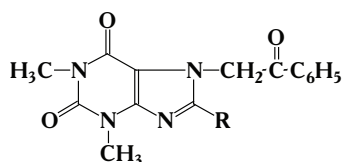
$$AA = \frac{C_K - C_D}{C_D} \times 100 \%, \text{ де}$$

AA – анальгетична активність у %; C<sub>к</sub> – середня кількість «судом» у контрольній групі; C<sub>д</sub> – середня кількість «судом» у дослідній групі.

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

**Результати та їх обґрунтування.** 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	(фуріл-2)-метиламіно
4	γ-4237 А	(7-бензоілметил-8-β-гідроксиетиламіно теофілін)
5	γ-4249 А	N-(3'-гідроксипропіл-1'-іл)-аміно
6	γ-3842	N-піролідино
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 проведених досліджень на наявність анальгетичної активності досліджуваних гетероциклічних похідних 7-бензоілметил-8-заміщених теофіліну наведені в таблиці 2.

**Таблиця 2 –** Анальгетична активність 7-бензоілметил-8-заміщених теофіліну (n=7)

Сполука, №	Доза, мг/кг	Анальгетична активність		
		Кількість «судом»	% до контролю	Активність у %
1	22,8	22,7±0,64	70,3	29,7
2	27,2	21,3±0,91	65,9	34,1
3	35,5	23,6±1,06	73,1	26,9
4	41,3	17,0±1,26*	52,6	47,4
5	27,5	18,7±1,11*	57,9	42,1
6	28,3	28,9±1,21	89,5	10,5
7	10,3	17,6±1,06*	54,5	45,5
8	14,2	18,0±1,22*	55,7	44,3
9	46,5	20,0±1,50*	61,9	38,1
10	8,4	24,3±1,29	75,2	24,8
Диклофенак	8,0	17,3±1,15	53,5	46,5
Контроль	–	32,3±1,02	100	–

**Примітка.** \* - вірогідність результатів при p < 0,05 у порівнянні з контролем.

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 електролітно- 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 ПГЕ<sub>2</sub> 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-