

ви кістки. Як показали наші дослідження, НД спричинила вірогідне підвищення на 19 % ($P < 0,05$) активності катепсинів і на 33 % активності еластази ($P < 0,05$) у кістковій тканині щурів.

Таким чином, дослідження протеолізу кісткової тканини показало, що утримування щурів на раціоні, дефіцитному за вмістом кальцію, фосфору та білка, сприяє зниженню інтенсивності синтезу білкової матриці (за показником ЗПА) й активації ферментів, які руйнують білки кістки (за активності катепсинів і еластази).

Підсумовуючи вивчення основних показників обміну кісткової тканини у щурів при аліментарній остеодистрофії, важливо звернути увагу на зміну активності маркерних ферментів остеобластів і остеокластів, що спричинює порушення функціональної та структурної організації кісткової тка-

нини внаслідок неповноцінного харчування. За результатами проведених досліджень можна зробити висновок, що аліментарні фактори безпосередньо впливають на метаболізм кісткової тканини. При порушенні метаболізму у кістковій тканині, що спричинене дефіцитом аліментарних факторів (дефіцит кальцію, фосфору та білка), доцільно призначати стимулятори остеогенезу: адаптогени, солі цинку та кальцію.

ЛІТЕРАТУРА

1. Наумович С. А. Биомеханика системы зуб-периодонт / С. А. Наумович, А. Е. Крушевский. – Мн., 2000. – 132 с.
2. Риггз Б. Л. Остеопороз: этиология, диагностика, лечение / Б. Л. Риггз, Л. Д. Мелтон. – М. : БИНОМ ; СПб. : Невский диалект, 2000. – 560 с.
3. Воложин А. И. Остеопороз / А. И. Воложин ; под ред. А. И. Воложина, В. С. Оганова. – М. : Практическая медицина, 2005. – 240 с.
4. Левицкий А. П. Пищеварительные ферменты слюнных желез : авто-

реф. дис. на соискание науч. степени д-ра биол. наук / А. П. Левицкий. – Одесса, 1974. – 53 с.

5. Левицкий А. П. Сравнительная оценка трех методов определения активности фосфатаз слюны / А. П. Левицкий, А. И. Марченко, Т. Л. Рыбак // Лабораторное дело. – 1973. – № 10. – С. 624–625.

6. Ферментативный метод оценки stanu кісткової тканини / А. П. Левицкий, О. А. Макаренко, І. В. Ходаков, Ю. В. Зеленіна // Одеський медичний журнал. – 2006. – № 3. – С. 17–21.

7. Экспериментальные методы исследования стимуляторов остеогенеза : метод. рекомендации / сост. : А. П. Левицкий [и др.]. – К. : ГФЦ МЗ Украины «Авиценна», 2005. – С. 31–38.

8. Anson M. L. The estimation of pepsin with hemoglobin / M. L. Anson, A. E. Mirsky // J. Gen. Physiol. – 1932. – Vol. 16, N 1. – P. 59–64.

9. Anson M. L. The estimation of pepsin, trypsin, pa-pain and cathepsin with hemoglobin / M. L. Anson // J. Gen. Physiol. – 1938. – Vol. 22, N 2. – P. 79–88.

10. Visser L. The use p-nitrophenyl-N-test-butyl-oxycarbonyl-l-alanine as substrate for elastase / L. Visser, E. R. Blout // Biochem. of biophys. Act. – 1972. – Vol. 268, N 1. – P. 275–280.

УДК 616.71-007-008.93-092.9

Б. М. Мірчук

ВПЛИВ АЛІМЕНТАРНОЇ ОСТЕОДИСТРОФІЇ НА СТАН КІСТКОВОЇ ТКАНИНИ

На моделі аліментарної остеодистрофії, що відтворювалася шляхом утримування щурів на раціоні, дефіцитному за вмістом кальцію, фосфору та білка, виділяючи стегнову, велику гомілку, плечові кістки, а також нижню щелепу й альвеолярну кістку, визначали товщину стінки діафіза та товщину компактного шару діафізної стінки, біохімічними методами вивчали активність кислотої та лужної фосфатази, загальну протеолітичну активність катепсинів і еластази.

Ключові слова: аліментарна остеодистрофія, щільність кісткової тканини, ферменти кісткової тканини.

UDC 616.71-007-008.93-092.9

В. М. Mirchuk

THE INFLUENCE OF ALIMENTARY OSTEODYSTROPHIA ON THE STATE OF BONE TISSUE

On the model of alimentary osteodystrophia, which was carried out by way of keeping rats on dietary intake deficient in the content of calcium, phosphorus and protein, there were separated femoral, tibia, humeral bones, and also lower jaw and alveolar bone, thickness of the diaphysis wall and of compact layer in the diaphysis wall, the activity of alkaline and acid phosphatase and general proteolytic activity of cathepsins and elastase was studied with the help of biochemical methods.

Key words: alimentary osteodystrophia, density of bone tissue, enzymes of bone tissue.

УДК 615.015.13;615.217.5;615.015.23

М. А. Мохорт, д-р мед. наук, проф.,

О. В. Пушишева

БІОЛОГІЧНА АКТИВНІСТЬ НОВИХ ПОХІДНИХ 7-(α -ФУРОІЛ)-2- МОРФОЛІНО[1,3]ТІАЗОЛО[4,5-d]ПІРИДАЗИН-4(5H)-ОНУ

Державна установа «Інститут фармакології та токсикології НАМН України»,
Київ

Порушення скоротливої активності гладком'язових клітин призводить до виникнення патологічних станів, які суп-

роводжуються спастичними реакціями та спотворенням кровопостачання різних органів і тканин. Найефективні-

шими за таких патологічних умов виявляються препарати, що належать до групи міотропних спазмолітиків. Але су-

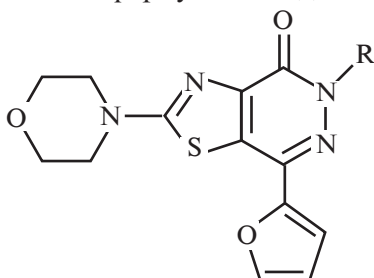
часний арсенал лікарських засобів цієї фармакологічної групи не повністю задовольняє потреби клініцистів, що залишає актуальним пошук нових спазмолітиків.

У зв'язку з цим, нашу увагу привернули похідні піридазину, які, крім антибактеріальної [1], противірусної [2], протизапальної [3] й антиконвульсивної [4] активності, досить часто проявляють спазмолітичні властивості та вплив на серцево-судинну систему [5; 6]. Похідні піридазину, конденсовані з піразолом [7], тріазолом [8] і бензолом [9], здатні інгібувати фермент фосфодіестеразу. Бензо[d]піридазини, такі як гідралазин, тодралазин, карбазеран, увійшли до клінічної практики як антигіпертензивні препарати, однак вони спричиняють позитивний хронотропний ефект, мають недостатню ефективність, вплив на центральну нервову й імунну системи, що обмежує їх використання [10].

Існують похідні піридазину, що містять тіазолову групу [11], але спектр фармакологічної активності цього ряду мало вивчений [12].

Метою роботи є вивчення в експериментах *in vitro* на ізольованих кільцях аорти та смужках сечового міхура щурів спазмолітичної активності нових похідних тіазоло[4,5-d]піридазину та встановлення зв'язку «структура — активність».

Нами були проведені скринінгові дослідження спазмолітичної активності десяти нових синтезованих в ДУ «ІФТ НАМН України» під керівництвом А. М. Демченко похідних 7-(α -фуроїл)-2-морфоліно[1,3]тіазоло[4,5-d]піридазин-4(5H)-ону під шифрами ІФТ 111–120, загальна їх формула виглядає так:



Сполуки були отримані в ході реакції алкілізації хлор-ацетамидами (ІФТ 111–116, 118–119) або бензилхлоридами (ІФТ 117, 120).

Матеріали та методи дослідження

Дослідження спазмолітичної активності нових похідних тіазоло[4,5-d]піридазину проводили на сегментах грудної аорти та смужках сечового міхура щурів обох статей (лінія Вістар) масою 170–350 г. Після умертвіння тварин шляхом цервікальної дислокації ізольовану аорту та сечовий міхур розміщували в модифікованому розчині Кребса такого складу (мМоль/л): 132 NaCl, 4,7 KCl, 1,4 NaH₂PO₄, 1,0 MgCl, 2,1 CaCl, 21 NaHCO₃, 6,5 глюкози, рН 7,4 підтримували шляхом продування газовою сумішшю: 5 % CO₂ / 95 % O₂. Ізольовані препарати очищували від жирової та сполучної тканини та розрізали на кільця завширшки 1–2 мм (аорту) або смужки завдовжки 3–4 мм і завширшки 1–2 мм (сечовий міхур).

Фрагменти аорти та сечового міхура фіксували в проточній камері на двох сталевих гачках з попереднім навантаженням 15 та 2,5 мН відповідно. Один із гачків був прикріплений до камери, інший — до тензодатчика. Камеру перфузували розчином Кребса (1,5 мл/хв) з постійною температурою на рівні (37,0±0,5) °С.

Вихідне тонічне скорочення ізольованих фрагментів аорти та сечового міхура спричинювали відповідно до схеми експерименту гіперкалієвим (60 мМоль/л) розчином або розчином фенілефрину в концентрації 10⁻⁶ Моль/л. Досліджувані сполуки розчиняли в диметилсульфоксиді з подальшим приготуванням робочих розчинів концентрацією 10⁻⁷–10⁻⁴ Моль/л.

Силу скорочувальних реакцій судин вимірювали в ізометричному режимі за допомогою ємнісних тензометричних датчиків (ФТК-0.1). Запис

скорочень здійснювали на персональний комп'ютер із застосуванням програми "DataTrax2" за допомогою аналого-цифрового перетворювача (WPI Lab-Trax 4/16, США).

Величину дилататорних реакцій обчислювали у відсотках відносно рівня максимального тонічного напруження (від 0 до 100 %). Середньоефективну концентрацію (EC₅₀) визначали графічним методом з використанням програми "OriginPro 7.5".

Спазмолітичну ефективність нових синтезованих сполук визначали порівняно з класичним міотропним спазмолітиком — дротаверином за величиною спазмолітичного ефекту.

Для усіх досліджуваних сполук за допомогою програми "PASS" був здійснений прогноз біологічної активності.

Результати дослідження та їх обговорення

Як першочерговий етап вибору оптимальних хімічних структур для подальшого дослідження нами був здійснений віртуальний прогноз біологічної активності (*in silico*) за допомогою комп'ютерної програми "PASS". Беручи до уваги той факт, що похідні 7-(α -фуроїл)-2-морфоліно[1,3]тіазоло[4,5-d]піридазин-4(5H)-ону — зовсім новий клас хімічних сполук, за основний критерій для відбору сполук у програмі "PASS" було встановлено перевищення показника вірогідності «бути активним» (Pa) над значенням «бути неактивним» (Pi) [13]. У результаті було виявлено, що дослідні сполуки можуть проявляти такі види активності: антишемічну, стимулювання гуанілатциклази, інгібування фосфодіестерази, а також вазодилатацію, що є вагомими для нашого пошуку препаратів зі спазмолітичною активністю.

При дослідженні спазмолітичної активності нових синтезованих сполук на фоні гіперкалієвої констрикції (KCl 60 мМ) ізольованих кілець аорти щурів лише сполу-

Спазмолітична активність похідних
[1,3]тіазоло[4,5-d]піридазин-4(5H)-ону

Сполука	Показник спазмолітичної активності			
	Аорта, попередньо скорочена фенілефрином (10 ⁻⁶ , М)		Сечовий міхур, попередньо скорочений гіперкалієвим розчином Кребса (60 мМ)	
	EC ₅₀ , Моль/л	E _{max} , %	EC ₅₀ , Моль/л	E _{max} , %
Дротаверин	1,8 · 10 ⁻⁵	95	1,4 · 10 ⁻⁵	99
ІФТ 111	—	29	3,5 · 10 ⁻⁵	69
ІФТ 112	9,2 · 10 ⁻⁵	58	8,8 · 10 ⁻⁵	54
ІФТ 113	—	24	—	39
ІФТ 114	7,32 · 10 ⁻⁶	83	2,2 · 10 ⁻⁴	56
ІФТ 115	5,12 · 10 ⁻⁶	104	5 · 10 ⁻⁵	63
ІФТ 116	2,2 · 10 ⁻⁵	82	9,7 · 10 ⁻⁵	52
ІФТ 117	2,7 · 10 ⁻⁵	84	9,5 · 10 ⁻⁵	55
ІФТ 118	8,5 · 10 ⁻⁵	80	6 · 10 ⁻⁵	59
ІФТ 119	7,5 · 10 ⁻⁵	63	5,2 · 10 ⁻⁵	63
ІФТ 120	1,07 · 10 ⁻⁶	109	4,9 · 10 ⁻⁵	62

ка під шифром ІФТ 115 усувала спазм судин більше ніж на 50 % і за показником середньої ефективної концентрації (EC₅₀ = 5,3 · 10⁻⁵) не поступалася препарату порівняння дротаверину (EC₅₀ = 1,9 · 10⁻⁵).

Вплив похідних 7-(α-фууроїл)-2-морфоліно[1,3]тіазоло[4,5-d]піридазин-4(5H)-ону на спазм смужок сечового міхура щурів, спричинений гіперкалієвим розчином, був більш вираженим (табл. 1). Згідно з отриманими результатами, досліджувані сполуки у міру зниження ефективності можна розташувати так: дротаверин > ІФТ 111 > ІФТ 120 > ІФТ 115 > ІФТ 119 > ІФТ 118 > ІФТ 112 > ІФТ 117 > ІФТ 116 > ІФТ 114 > ІФТ 113. Сполука ІФТ 113 навіть у максимальній досліджуваній концентрації не здатна була усувати спазм ізольованих смужок детрузора більше ніж на 40 %.

За умов констрикції ізольованих кілець аорти щурів α-адреноміметиком фенілефрином (див. табл. 1) найменш ефективними виявилися сполуки ІФТ 111 (E_{max} = 29 %) та ІФТ 113 (E_{max} = 24 %). Натомість нові синтезовані сполуки під шифрами ІФТ 114 (EC₅₀ = 7,3 × 10⁻⁶ Моль/л), ІФТ 115 (EC₅₀ = 5,12 · 10⁻⁶ Моль/л) та ІФТ 120 (EC₅₀ = 1,07 · 10⁻⁶ Моль/л) за показником середньої ефективної концентрації перевищували препарат порівняння дротаверин (EC₅₀ = 1,8 · 10⁻⁵ Моль/л).

Враховуючи отримані результати на попередньо скорочених фенілефрином ізольованих кільцях аорти щурів, за спазмолітичним ефектом досліджувані сполуки можна розмістити в ряду: ІФТ 120 > ІФТ 115 > ІФТ 114 > дротаверин > ІФТ 116 > ІФТ 117 > ІФТ 119 > ІФТ 118 > ІФТ 112 > ІФТ 111 > ІФТ 113.

При аналізі результатів фармакологічних досліджень у площині кореляції «структура — активність» нами не було відмічено чіткого зв'язку між спазмолітичною активністю та насиченням хімічної структури радикалами. Так, за сту-

пенем навантаження радикалами досліджувані похідні 7-(α-фууроїл)-2-морфоліно[1,3]тіазоло[4,5-d]піридазин-4(5H)-ону можна розмістити в ряду: ІФТ 113 > ІФТ 115, ІФТ 118 > ІФТ 111, ІФТ 114, ІФТ 112 > ІФТ 119 > ІФТ 116 та ІФТ 120 > ІФТ 117, а в результаті скринінгових досліджень *in vitro* було виявлено, що сполуки ІФТ 115 та ІФТ 120 є досить активними, порівняно з дротаверином, вазодилататорами, однак за хімічною будовою вони найменш навантажені. Натомість прогнозованою виявилася незначна активність сполуки ІФТ 113, що є найбільш простою за структурою молекули.

В експериментах на ізольованих смужках сечового міхура була відмічена тенденція до зниження спазмолітичної активності при приєднанні до бензильної групи двох атомів кисню (ІФТ 112, ІФТ 116, ІФТ 114).

Необхідно відмітити зв'язок прогнозованої біологічної активності з проведеними скринінговими дослідженнями: що більше видів імовірної спазмолітичної активності було прогнозовано для досліджуваної сполуки, то ефективніше вона виявилася на ізольованих кільцях аорти щурів, попередньо скорочених фенілефрином, незважаючи на невеликі показ-

ники «бути активним» комп'ютерного прогнозу "PASS", що не перевищували 40 %.

Висновки

1. Встановлено спазмолітичну активність 7-(α-фууроїл)-2-морфоліно[1,3]тіазоло[4,5-d]піридазин-4(5H)-ону в експериментах *in vitro* на ізольованих кільцях аорти та смужках сечового міхура щурів.

2. Сполуки під шифрами ІФТ 114, ІФТ 115 та ІФТ 120 ефективніше за дротаверин усували спазм ізольованих судинних препаратів щурів, спричинений фенілефрином, та є перспективними для подальшого вивчення.

ЛІТЕРАТУРА

1. Butnariu R. M. New pyridazine derivatives: synthesis, chemistry and biological activity / R. M. Butnariu, I. I. Mangalagiu // *Bioorg. Med. Chem.* – 2009. – Vol. 17, N 7. – P. 2823–2829.
2. Imidazo[1,2-b]pyridazines, Novel Nucleus with Potent and Broad Spectrum Activity against Human Picornaviruses: Design, Synthesis, and Biological Evaluation / C. Hamdouchi, C. Sanchez-Martinez, J. Gruber [et al.] // *J. Med. Chem.* – 2003. – Vol. 46, N 20. – P. 4333–4341.
3. Research on heterocyclic compounds, XLI. 2-Phenylimidazo[1,2-b]pyridazine-3-acetic derivatives: synthesis and anti-inflammatory activity / A. Sacchia, S. Laneri, F. Arenaa [et al.] // *European Journal of Medicinal Chemistry.* – 1999. – Vol. 34, N 11. – P. 1003–1008.

4. *Synthesis* and anticonvulsant activity of novel 1-substituted-1,2-dihydro-pyridazine-3,6-diones // R. Sivakumar, N. Anbalagan, V. Gunasekaran, J. T. Leonard // *Biol. Pharm. Bull.* – 2003. – Vol. 26, N 10. – P. 1407–1411.

5. *Inotropic*, vasodilator and low Km, cAMP-selective, cGMP-inhibited phosphodiesterase (PDE III) inhibitory activities of 4a-methyl-4,4a-dihydro-5H-indeno[1,2-c]pyridazin-3(2H)-ones and 4a-methyl-4,4a,5,6-tetrahydrobenzo[h]cinnolin-3(2H)-ones / S. J. Bakewell, W. J. Coates, M. B. Comer [et al.] // *European Journal of Medicinal Chemistry.* – 1990. – Vol. 25, N 9. – P. 765–774.

6. *Synthesis*, antihypertensive and α -adrenoceptor activity of novel 2-aminoalkyl-3(2H)-pyridazinones / P. Mátyus, J. Kosáry, E. Kasztreiner [et al.] // *European Journal of Medicinal Chemistry.* – 1992. – Vol. 27, N 2. – P. 107–114.

7. *Substituted* Pyrazolopyridopyridazines as Orally Bioavailable Potent and Selective PDE5 Inhibitors: Potential Agents for Treatment of Erectile Dysfunction / G. Yu, H. Mason, X. Wu [et al.] // *J. Med. Chem.* – 2003. – Vol. 46, N 4. – P. 457–460.

8. *Exploration* and optimization of substituted triazolothiadiazines and triazolopyridazines as PDE4 inhibitors / A. P. Skoumbourdis, C. A. Lec-lair, E. Stefan [et al.] // *Bioorg. Med. Chem. Lett.* – 2009. – Vol. 19, N 13. – P. 3686–3692.

9. *4-Benzylamino-1-chloro-6-substituted* Phthalazines: Synthesis and Inhibitory Activity toward Phosphodiesterase 5 / N. Watanabe, Y. Kabasawa, Y. Takase [et al.] // *J. Med. Chem.* – 1998. – Vol. 41, N 18. – P. 3367–3372.

10. *Рациональная* фармакотерапия сердечно-сосудистых заболеваний : рук. для практикующих врачей / Е. И. Чазов, Ю. Н. Беленков, Е. О. Борисо-

ва [и др.]. – М. : Литтерра, 2005. – 972 с.

11. *Makki M. S.* Synthesis and Biological Evaluation of New Fused Thiazolo[4,5-d] Pyridazine Derivatives / M. S. Makki, H. M. Faidallah // *J. Chin. Chem. Society.* – 1996. – Vol. 43. – P. 433–438.

12. *2,7-Dimethylthiazolo[4,5-d]pyridazine-4-(5H)-thione*: A Corticotrophin-Releasing Hormone Type 1 Receptor Agonist / A. McCluskey, M. Finn, M. Bowman [et al.] // *Aust. J. Chem.* – 2000. – Vol. 53. – P. 905–908.

13. *Поройков В. В.* Компьютерный прогноз биологической активности химических соединений как основа для поиска и оптимизации базовых структур новых лекарств / В. В. Поройков, Д. А. Филимонов // *Азотистые гетероциклы и алкалоиды.* – М. : Иридиум-пресс, 2001. – Т. 1. – С. 123–129.

УДК 615.015.13;615.217.5;615.015.23

М. А. Мохорт, О. В. Пушишева

БИОЛОГІЧНА АКТИВНІСТЬ НОВИХ ПОХІДНИХ 7-(α -ФУРОЇЛ)-2-МОРФОЛІНО[1,3]ТІАЗОЛО[4,5-*d*]ПІРИДАЗИН-4(5H)-ОНУ

Проведені скринінгові дослідження десяти нових похідних 7-(α -фуруїл)-2-морфоліно[1,3]тіазоло[4,5-*d*]піридазин-4(5H)-ону на ізольованих кільцях аорти та смужках сечового міхура шурів. Досліджувані сполуки поступалися дротаверину за ефективністю щодо сечового міхура. Сполуки під шифрами ІФТ 114, ІФТ 115 та ІФТ 120 проявили значні вазодилатаційні властивості на попередньо скорочених фенілефрином ізольованих судинах та є перспективними для подальшого дослідження.

Ключові слова: спазмолітична активність, похідні тіазоло[4,5-*d*]піридазину, *in vitro*, аорта шурів, сечовий міхур шурів.

UDC 615.015.13;615.217.5;615.015.23

M. A. Mokhort, O. V. Papisheva

BIOLOGICAL ACTIVITY OF NEW 7-(α -FURYL)-2-MORPHOLINO[1,3]THIAZOLO[4,5-D]PYRIDAZINE-4(5H)-ONE DERIVATIVES

Ten new 7-(α -furoyl)-2-morpholino[1,3]thiazolo[4,5-*d*]pyridazine-4(5H)-on derivatives were screened on rat isolated aortic rings and strips of urinary bladder. Test compounds were less potent than drotaverine on the isolated urinary bladder. The compounds IFT 114, IFT 115 and IFT 120 showed significant vasodilatation activity on the phenylephrine precontracted isolated vessels and are promising for further investigations.

Key words: spasmolytic activity thiazolo[4,5-*d*]pyridazine derivatives, *in vitro*, rat aorta, rat urinary bladder.

УДК 616.24-056,3-083.4

В. Й. Кресюн, *д-р мед. наук, проф.,*

М. С. Регеда, *д-р мед. наук, проф.,*

С. Б. Добрянський,

О. А. Ковалишин, *канд. мед. наук*

ПОРУШЕННЯ ФУНКЦІОНАЛЬНОГО СТАНУ ПРООКСИДАНТНОЇ І АНТИОКСИДАНТНОЇ СИСТЕМ У МЕЗЕНТЕРІАЛЬНИХ ЛІМФАТИЧНИХ ВУЗЛАХ МОРСЬКИХ СВИНОК У ДИНАМІЦІ ФОРМУВАННЯ АЛЕРГІЧНОГО АЛЬВЕОЛІТУ ТА КОРЕКЦІЯ ЇХ ТІОТІАЗОЛІНОМ

Одеський національний медичний університет,

Львівський національний медичний університет

Вступ

Екзогенний алергічний альвеоліт (ЕАА) залишається однією з найважливіших медико-

соціальних проблем [7; 8]. Зараз уже відомі причини формування алергічного альвеоліту (АА), проте патогенез його розвитку до кінця не з'ясований [8]. Повністю не вивченими сьогодні є питання, які стосуються ролі й особливостей змін функціонального стану прооксидантної й антиокси-

ний [8]. Повністю не вивченими сьогодні є питання, які стосуються ролі й особливостей змін функціонального стану прооксидантної й антиокси-