

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. Пупишева

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-

дантної систем у мезентеріальних лімфатичних вузлах у патогенетичних механізмах розвитку експериментального АА, особливо в динаміці його формування.

З метою корекції порушень перекисного окиснення ліпідів (ПОЛ) і стану антиоксидантної системи (АОС) при АА перспективним є застосування антиоксидантів (АО). Особливе зацікавлення науковців і клініцистів викликає тіотріазолін, який має мембраностабілізуючі властивості, нормалізує окисно-відновну систему організму, показники імунітету [1]. У зв'язку з цим, метою нашого дослідження було вивчити особливості порушення функціонального стану прооксидантно-антиоксидантної системи в мезентеріальних лімфатичних вузлах у динаміці формування АА та встановити коригуючу дію препарату тіотріазоліну.

Матеріали і методи дослідження

Дослідження проводили на 130 морських свинках (самцях) масою 0,48–0,53 кг. Тварин розподіляли на шість груп:

— перша — контроль, інтактні (20) морські свинки;

— друга — морські свинки (22) з експериментальним АА (34-та доба від початку введення антигену), до лікування тіотріазоліном;

— третя — морські свинки (22) з експериментальним АА (44-та доба від початку введення антигену), до лікування тіотріазоліном;

— четверта — морські свинки (22) з експериментальним АА (54-та доба від початку введення антигену), до лікування тіотріазоліном;

— п'ята — морські свинки (22) з експериментальним АА (64-та доба від початку введення антигену), до лікування тіотріазоліном;

— шоста — тварини (22) з експериментальним АА після лікування тіотріазоліном дозою 100 мг/кг маси впродовж 10 днів внутрішньом'язово.

Експериментальний АА відтворювали за методикою О. О. Орехова, Ю. А. Кириллова [6]. Попередньо тварин імунізували повним ад'ювантом Фрейда (0,2 мл у задню лапку внутрішньом'язово). Через два тижні через кожні 10 днів вводили внутрішньовенно по 0,2 мл 1%-го розчину БЦЖ. Потім тварин декапітували і визначали у крові вміст продуктів ПОЛ і активність ферментів АОС. Вміст дієнових кон'югатів (ДК) визначали за методом В. Г. Гаврилова, В. И. Мишкорудной [2], малонового діальдегіду (МДА) за методом Э. Н. Коробейникова [4]; активність супероксиддисмутази (СОД) — за методом R. Fried [9], а показники каталази (КТ) — за R. Holmes [10]; активність

пероксидази (ПО) — за методом О. Г. Архиповой [5], церулоплазміну (ЦП) — за методом В. Г. Колб, В. С. Камышнікова [3].

Статистичну обробку отриманих результатів здійснювали за методом Стьюдента.

Результати дослідження та їх обговорення

Результати досліджень показали, що на 34-ту добу розвитку АА вірогідних змін щодо вмісту ДК у мезентеріальних лімфатичних вузлах не виявлено, його показники знаходилися на рівні контрольних величин (рис. 1).

Пізніше, на 44-ту добу АА, спостерігалось зростання рівня ДК на 73,3 % ($P < 0,05$), а на 54-ту і 64-ту доби формування АА відзначалося подальше його підвищення відповідно на 77,6 % ($P < 0,05$), 85,7 % ($P < 0,05$) порівняно з групою інтактних тварин (див. рис. 1), що свідчить про стимуляцію процесів ПОЛ, особливо в пізній період експериментальної моделі хвороби.

Встановлено, що вміст МДА в мезентеріальних лімфатичних вузлах зростав на 14,7 % ($P < 0,05$) на 44-ту добу АА і залишався стабільно вищим — на 14,7 % ($P < 0,05$) — у пізній період формування АА (на 54-ту і 64-ту доби), що вказує на прискорення процесів ліпопероксидації (див. рис. 1). Водночас показники МДА не зазнавали змін на 34-ту добу експеримен-

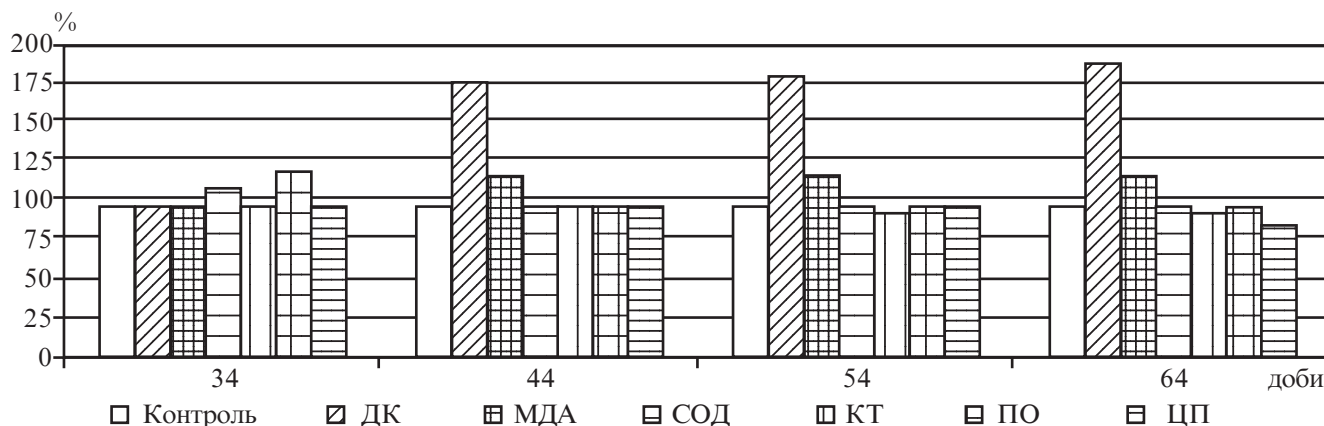


Рис. 1. Функціональний стан прооксидантної й антиоксидантної систем у мезентеріальних лімфатичних вузлах морських свинок у різні періоди розвитку алергічного альвеоліту (відсоток від контролю)

ту — вони перебували на рівні контролю.

Визначення активності СОД у мезентеріальних лімфатичних вузлах у ранній період формування АА (на 34-ту добу) виявило незначне її зростання — на 6,4 % ($P < 0,05$) (див. рис. 1), а надалі цей фермент не змінювався впродовж 44, 54, 64-ї діб розвитку цієї експериментальної моделі хвороби порівняно з першою групою морських свинок. Одержані дані дозволяють зробити висновок про те, що навіть неодноразове введення антигену не може вплинути на зрушення активності СОД у мезентеріальних лімфатичних вузлах за умов формування АА.

Дослідження наступного ферменту АОС — каталази в ранній період (на 34-ту і 44-ту доби) АА в мезентеріальних лімфатичних вузлах встановило, що активність КТ не зазнавала вірогідних змін, вона не відрізнялася від величин інтактних тварин (див. рис. 1). Водночас пізній період (54-та і 64-та доби) формування цієї імунотоксичної патології супроводжувався незначним зниженням її активності відповідно на 9,7 % ($P < 0,05$) і 10,8 % ($P < 0,05$) проти контролю.

Отже, отримані результати дозволяють стверджувати, що активність КТ у мезентеріальних лімфовузлах є більш чутливим показником, особливо на пізньому етапі розвитку АА, ніж активність СОД, яка вірогідно не змінювалася порівняно з контролем.

Вивчення активності пероксидази в мезентеріальних лімфатичних вузлах на 34-ту добу експерименту показало її зростання відповідно на 17,5 % ($P < 0,05$) порівняно з контролем (див. рис. 1), проте згодом, на 44-ту і 54-ту доби АА, цей показник знаходився на рівні величин інтактних морських свинок і зазнавав незначних змін лише на 64-ту добу АА — активність ПО дещо знижувалася на 6,1 % ($P < 0,05$) порів-

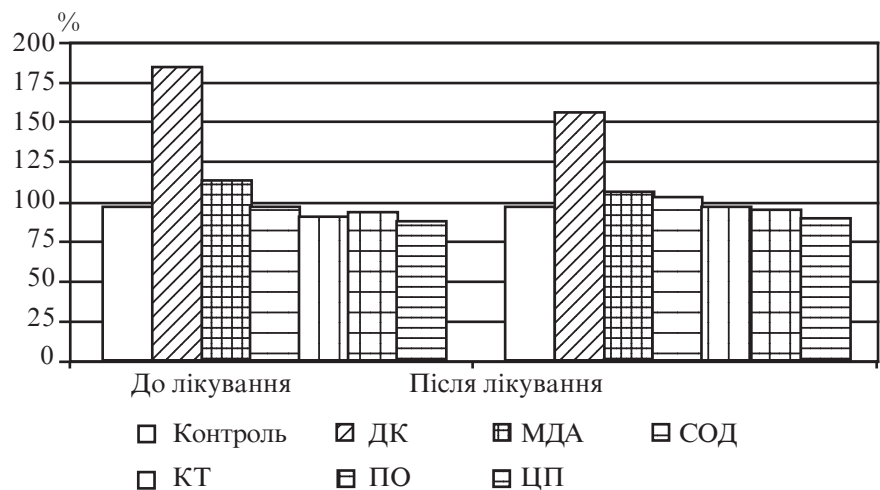


Рис. 2. Вплив тіотріазоліну на показники прооксидантної й антиоксидантної систем у мезентеріальних лімфатичних вузлах морських свинок при алергічному альвеоліті

няно з першою групою тварин.

Важливим ферментом, який доповнює характеристику інших, попередньо нами досліджених, є ЦП, за допомогою якого можна отримати певне уявлення про зміни АОС. Результати наших досліджень показали, що активність ЦП у мезентеріальних лімфатичних вузлах не змінювалася як у ранній період АА (34-та і 44-та доби), так і на початку пізнього (54-та доба) і лише на 64-ту добу експерименту спостерігається незначне її зниження — на 8,2 % ($P < 0,05$) порівняно з першою групою морських свинок (див. рис. 1).

Таким чином, вивчення окремих показників ПОЛ (ДК і МДА) й активності ферментів АОС (КТ, СОД, ПО і ЦП) у мезентеріальних лімфатичних вузлах дало можливість виявити незначні зрушення функціонального стану прооксидантної й антиоксидантної систем за умов розвитку експериментального АА.

Застосування препарату тіотріазоліну призводило до зниження вмісту ДК і МДА відповідно на 29,2 % ($P < 0,05$) і 8,4 % ($P < 0,05$) і підвищення активності КТ на 8,4 % ($P < 0,05$), ЦП і ПО ($P < 0,05$) у мезентеріальних лімфатичних вузлах порівняно з групою тварин, які

не піддавалися впливу цього препарату, що свідчить про його коригуючу антиоксидантну дію на зазначені показники (рис. 2).

Таким чином, дослідження показників ПОЛ (ДК і МДА) й АОС (СОД, КТ, ПО і ЦП) у мезентеріальних лімфатичних вузлах встановило підвищення рівня ДК і МДА як у ранній (44-та доба), так і в пізній (54-та і 64-та доби) період АА та зниження активності КТ, ПО і ЦП, особливо на 64-ту добу експерименту, що вказує на зрушення функціонального стану прооксидантно-антиоксидантної системи при АА. Використання тіотріазоліну спричинило позитивний коригуючий ефект на зазначені вище показники за умов розвитку цієї експериментальної моделі хвороби.

ЛІТЕРАТУРА

1. Волошин М. А. Застосування тіотріазоліну в гастроентерології / М. А. Волошин, В. А. Візир, І. М. Волошина // Здоров'я України. – 2007. – № 21 (178). – С. 64–65.
2. Гаврилов В. Б. Спектрофотометрическое определение содержания гидроперекисей липидов в плазме / В. Б. Гаврилов, М. И. Мишкорудная // Лабораторная диагностика ишемической болезни сердца. – К. : Здоров'я, 1989. – С. 170–171.
3. Колб В. Г. Определение активности церулоплазмينا в крови / В. Г. Колб, В. С. Камышников // Справоч-

ник по клинической химии. – Минск : Беларусь, 1982. – С. 290–291.

4. Коробейникова Э. Н. Модификация определения продуктов ПОЛ в реакции с тиобарбитуровой кислотой / Э. Н. Коробейникова // Лабораторное дело. – 1989. – № 7. – С. 8–10.

5. *Определение активности пероксидазы в крови // Методы исследования в профпатологии ; под ред. О. Г. Архиповой. – М. : Медицина, 1988. – С. 153.*

6. Орехов О. О. Патоморфология легких и микроциркуляторного русла малого круга кровообращения при хроническом экспериментальном аллергическом альвеолите / О. О. Орехов, Ю. А. Кириллов // Архив патологии. – 1985. – № 10. – С. 54–61.

7. Регада М. С. Алергічні захворювання легенів : монографія / М. С. Регада. – Львів, 2009. – 342 с.

8. Регада М. С. Экзогенный аллергический альвеолит / М. С. Регада, Ф. И.

Щепанський // Лікування та діагностика. – 2005. – № 2. – С. 45–71.

9. Fried R. Enzymatic and non-enzymatic assay of super oxide dismutase / R. Fried // Biochemie. – 1975. – N 5. – P. 657–660.

10. Holmes R. Epigenetic interconversions of the multiple forms of mouse liver catalase / R. Holmes, C. Masters // FEBS Lett. – 1970. – Vol. 11, N 1. – P. 45–48.

УДК 616.24-056,3-083.4

В. Й. Кресюн, М. С. Регада, С. Б. Добрянський, О. А. Ковалишин

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

В експерименті на морських свинках показано, що алергичний альвеоліт (АА) супроводжується порушенням функціонального стану прооксидантної й антиоксидантної систем. Зростає вміст дієвих кон'югатів і малонового діальдегіду, знижується активність каталази, пероксидази і церулоплазміну в мезентеріальних лімфатичних вузлах при експериментальному АА. Виявлена антиоксидантна коригуюча дія на вказані показники при АА.

Ключові слова: алергичний альвеоліт, прооксидантна й антиоксидантна системи, мезентеріальні лімфатичні вузли, тіотриазолін.

UDC 616.24-056,3-083.4

V. Y. Kresyun, M. S. Regeda, S. B. Dobryansky, O. A. Kovalyshyn

THE DISTURBANCES OF PROOXIDANT AND ANTI-OXIDANT SYSTEMS' FUNCTIONAL CONDITION IN MESENTERIAL AND LYMPHATIC NODES OF WHITE GUINEA PIGS IN DYNAMICS OF ALLERGIC ALVEOLITIS FORMATION, AND THEIR CORRECTION BY MEANS OF THIOTRIASOLIN

The experiment on guinea pigs showed that an allergic alveolitis (AA) is accompanied by disturbance of prooxidant and antioxidant systems' functional condition. In experimental AA the dienic conjugates and malonic dialdehyde contents increase, and the activity of catalase, peroxidase and ceruloplasmin decreases in mesenterial lymphatic nodes. Antioxidant correcting action upon the pointed out indices, in case of AA is revealed.

Key words: allergic alveolitis, prooxidant and antioxidant systems, mesenterial lymph nodes, thiotriazoline.

УДК 616.33-002.44-084

І. С. Антонян

ПІДВИЩЕННЯ ДОФАМІНЕРГІЧНОЇ РЕГУЛЯЦІЇ ТА ПРИГНІЧЕННЯ ПРОЗАПАЛЬНИХ ЦИТОКІНІВ ЗАПОБІГАЄ ФОРМУВАННЮ СТРЕС-ПРОВОКОВАНИХ ПОРУШЕНЬ ШЛУНКОВО-КИШКОВОГО ТРАКТУ

Одеський національний медичний університет

Зміни функціонального стану дофамінергічних механізмів супроводжуються значними коливаннями секреції шлункового соку [1], а дефіцит дофамінової регуляції пов'язаний з високим ризиком виникнення виразкових дефектів дванадцятипалої кишки (ДПК), тимчасом як посилення дофамінергічної регуляції знижує вірогідність виникнення виразок [1; 3; 6]. У той же час залишаються недослідженими питання щодо можливості виникнення реактивного

панкреатиту, хоча дія стресогенних факторів, у тому числі флогогенних агентів, пов'язана зі збільшенням протеолітичної активності крові та проявами реактивного неспецифічного запалення підшлункової залози [1]. Однак до останнього часу ці питання не досліджувалися з позицій характеристик стресорних реакцій на фоні пригнічення функції катехоламінергічної системи організму.

Метою дослідження було визначення можливості фор-

мування виразкових уражень слизової оболонки шлунка щурів за умов поєднаного впливу стресорного фактора та резерпіну, який спричинює пригнічення катехоламінергічної системи, а також особливостей розвитку виразкового процесу за умов пригнічення моноамінооксидази типу В (МАО В) уведенням L-депренілу. Додатковим завданням було дослідження поєднаних ефектів L-депренілу та пентоксифіліну (ПТФ), який є антиоксидантом і пригнічує вивільнення проза-