

общие и местные проявления лучевого стоматита: снижение двигательной активности, веса, гиперемии, отек, эрозии, воспалительно-некротические изменения слизистой оболочки пасти, по выраженности, срокам развития и продолжительности соответствующие средней степени радиоэпителиита у человека.

2. Разработанный лечебно-профилактический гель «Апиор» способствовал нормализации пострадиационных нарушений в полости рта крыс. В условиях эксперимента новый гель оказывал локальное защитное действие на течение эрозивно-язвенного лучевого стоматита, обеспечивал структурно-функциональное состояние слюнных

желез подопытных животных, ликвидацию проявлений оксидативного стресса.

3. Полученные результаты свидетельствуют о целесообразности дальнейшего изучения использования геля «Апиор» в комплексной терапии при заболеваниях СОПР радиационной этиологии.

ЛИТЕРАТУРА

1. Воробьев Ю. М. Лучевая терапия злокачественных опухолей челюстно-лицевой области и ее перспективы / Ю. М. Воробьев // *Стоматология*. – 2003. – Т. 82, № 1. – С. 75–77.

2. Граевская Б. М. О механизмах, определяющих течение и исход воздействия ионизирующей радиации на организм / Б. М. Граевская, Н. Н. Золотарева // *Радиобиология*. – 2011. – № 5. – С. 747–753.

3. Васин М. В. Средства профилактики и лечения лучевых поражений / М. В. Васин. – М., 2011. – 416 с.

4. Пат. № 94885, Украина МПК А61К 31/19 Гель для лікування реакцій слизової оболонки порожнини рота на променевию терапію / Кравченко Л. С., Солоденко Г. М.; заявник та патентовласник Одеський національний медичний університет. — № u201404694; заявл. 05.05.2014; опубл. 10.12.2014, Бюл. № 23.

5. Кактурский Л. В. Определение информативности различия средних показателей в морфометрических исследованиях / Л. В. Кактурский, А. В. Свищев // *Архив патологии*. – 1982. – Т. 44, № 7. – С. 78–79.

6. Стальная И. Д. Метод определения малонового диальдегида с помощью тиобарбитуровой кислоты / И. Д. Стальная, Т. Г. Гаришвили // *Современные методы в биохимии*. – М.: Медицина, 1977. – С. 66–68.

УДК 616.31:616.311:613

Л. С. Кравченко, Н. А. Бас, Н. А. Ивченко, С. В. Щербаков

ВЛИЯНИЕ ГЕЛЯ «АПИОР» НА ОБЩИЕ И МЕСТНЫЕ КЛИНИЧЕСКИЕ ПРОЯВЛЕНИЯ ЛУЧЕВОГО СТОМАТИТА У КРЫС

В эксперименте у 62 белых крыс, облученных с помощью установки АГАТ-Р1 дозой 7,5 Гр, были изучены клиническая картина лучевого стоматита и влияние нового геля «Апиор» на показатели оксидативного стресса в слюнных железах. Новый гель оказывал локальное защитное действие на течение эрозивно-язвенного лучевого стоматита и ускорял заживление слизистой оболочки полости рта.

Ключевые слова: лучевой стоматит, слюнные железы, оксидативный стресс, слизистая оболочка полости рта, заживление.

UDC 616.31:616.311:613

L. S. Kravchenko, N. A. Bas, N. A. Ivchenko, S. V. Shcherbakov

INFLUENCE OF “APIOR” GEL ON THE COMMON AND LOCAL CLINICAL MANIFESTATION OF X-RAY STOMATITIS IN RATS

There was conducted experiment on the 62 white rats exposed to the rays AGAT-R1 under doses of 7.5 Gy. There have been studied a clinical picture of X-ray stomatitis and influence of the new gel “Apor” on indices of peroxidation of the saliva glands. The new gel had a local protective action on the course of erosive-ulcerous X-ray stomatitis and assisted in cicatrization of oral mucosa.

Key words: X-ray stomatitis, saliva glands, peroxidation, oral mucosa, cicatrization.

УДК 577.35;612.17;615.31

М. А. Мохорт, *д-р мед. наук, проф.*,
Ю. М. Кутовий

ВПЛИВ ПОХІДНИХ ІМІДАЗО[1,2-А]ЗЕПІНІЮ НА ФУНКЦІОНУВАННЯ ІЗОЛЬОВАНОГО СЕРЦЯ ІНТАКТНИХ ЩУРІВ І ПІД ЧАС ІШЕМІЇ

ДУ «Інститут фармакології та токсикології НАМН України», Київ

Короткі періоди ішемії зменшують ушкодження міокарда, які виникають унаслідок подальших триваліших періодів ішемії. Цей кардіопротекторний ефект називають ішемічним прекодиціюванням [1]. Рання фаза прекодиціювання триває про-

тягом 1–3 год, пізня — 12–72 год після запуску захисних механізмів [2]. Деякі фармакологічні агенти мають подібну кардіопротекторну дію [1]. Хоча процеси на тригерній та медіаторній стадіях прекодиціювання сьогодні ще достеменно невідомі,

дослідження встановили, що α_1 -адренорецептори беруть важливу участь під час ранньої фази прекодиціювання [3]. Подальші дослідження виявили участь α_1 -адренорецепторів у процесах раннього [4; 5] та пізнього прекодиціювання [6].

Було встановлено, що мітохондріальні АТФ-чутливі калієві канали (КАТФ) також залучені до механізмів прекодиціювання [7]. Наприклад, їх активатор діазоксид проявляє дію, подібну до ранньої фази ішемічного прекодиціювання [8], а застосування 5-гідроксидекааноату (5HD), блокатора даних каналів, унеможливує кардіопротекторні ефекти раннього ішемічного та фармакологічного прекодиціювання [9]. Припускають, що мітохондріальні КАТФ канали беруть участь у внутрішньоклітинній передачі сигналу під час запуску ранньої фази прекодиціювання, викликані активацією $\alpha 1$ -адренорецепторів [10].

У відділі фармакології серцево-судинних засобів ДУ «Інститут фармакології та токсикології НАМН України» ведуться пошуки ефективних сполук, здатних прекодиювати міокард, серед похідних імідазо[1,2-а]зепінію, синтезованих у тому ж інституті у відділі синтезу фізіологічно активних речовин під керівництвом д-ра фарм. наук, проф. Демченка А. М. [11]. Попередні дослідження показали, що низка синтезованих сполук ефективно знижували тонус судин на фоні гіперкалієвої констрикції за умов *in vitro* [12]. Зважаючи на попередні дослідження *in silico*, нами було зроблено припущення, що вазодилаторна активність виділених похідних може бути пов'язаною з впливом на мітохондріальні КАТФ-канали. Можна припустити, що похідні імідазо[1,2-а]зепінію викликають процес прекодиювання міокарда. У даній роботі встановлення потенційної здатності обраних сполук до прекодиювання міокарда проводили, досліджуючи їх вплив на такі показники: пульсовий тиск, частота серцевих скорочень (ЧСС), dp/dt_{max} , dp/dt_{min} , швидкість коронарного кровообігу, тривалість скорочення ізольованого серця за умов ішемії.

Мета дослідження — вивчити вплив похідних імідазо[1,2-а]зе-

пінію під шифрами IFT_000273, IFT_000274, IFT_000275 на функціонування ізольованого серця шурів у нормі та за умов глобальної ішемії для оцінки їх здатності прекодиювати ішемічні ушкодження міокарда.

Матеріали та методи дослідження

Структурні формули сполук представлені на рис. 1.

Дослідження проводили на ізольованих серцях нелінійних білих шурів обох статей масою 150–300 г, розведення ПП «Біомодельсервіс» відповідно до Європейської конвенції про захист хребетних тварин, що використовуються у дослідних та інших наукових цілях [13]. Дана робота визнана комісією з питань біоетики ДУ «Інститут фармакології та токсикології НАМН України» такою, що відповідає біоетичним нормам роботи з експериментальними тваринами, які використовуються з науковою метою. Тварин наркотизували шляхом внутрішньочеревинного введення уретану з розрахунку 1,5 г/кг. Додатково проводили ін'єкцію гепарину (1000 МО) для запобігання тромбоутворенню в коронарних судинах під час видалення серця. Грудну порожнину розкривали поперечним розрізом на рівні діафрагми та видаляли серце, яке одразу поміщали в льодовий розчин Кребса — Хензеляйта, що містив (ммоль/л): NaCl — 116,8; NaHCO₃ — 25; KCl — 5,9; MgSO₄ — 1,2; KH₂PO₄ — 1,2; CaCl₂ — 1,7; глюкози — 12; рН=7,4. Надалі проводили перфузію ізольованого серця за Лангендорфом [14]. Серця під'єднували до установки перфузії ізольованого серця шляхом канюлювання висхідної аорти. Перфузію проводили під постійним тиском 60 мм рт. ст. розчином Кребса — Хензеляйта, який насичували газовою сумішшю 95 % O₂ і 5 % CO₂. Температуру перфузуючого розчину підтримували на рівні 37 °С. У лівий шлуночок вводили латексний балончик, з'єдна-

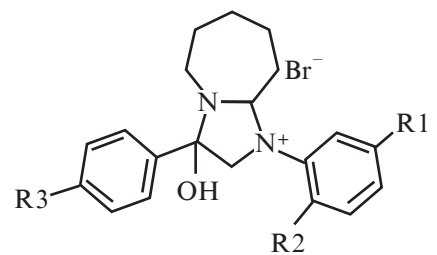


Рис. 1. Структурна формула похідних імідазо[1,2-а]зепінію. Для IFT_000273: R1=OCF₂H, R2=H, R3=Cl; IFT_000274: R1=H, R2=H, R3=OCF₂H; IFT_000275: R1=OCF₂H, R2=H, R3=OCF₂H

ний з датчиком тиску Ohmeda (США).

Після стабілізаційного періоду тривалістю 15 хв до перфузійного розчину протягом 5 хв додавали досліджувані сполуки, попередньо розчинені в ДМСО і розведені в буфері Кребса — Хензеляйта таким чином, щоб їхня концентрація у перфузійному розчині становила для різних серій експериментів: 5·10⁻⁷, 1·10⁻⁶, 1·10⁻⁵ моль/л, після чого відразу моделювали глобальну ішемію міокарда шляхом припинення подачі перфузату. Здатність досліджуваних сполук змінювати скоротливість міокарда визначали за змінами пульсового тиску (різниця між систолічним і діастолічним тиском у лівому шлуночку), ЧСС, а також за швидкістю скорочення (dp/dt_{max}) та розслаблення (dp/dt_{min}) лівого шлуночка. Коронародилаторну активність оцінювали шляхом вимірювання відтоку перфузійного розчину через коронарні артерії. Заміри проводили за 5 хв до введення досліджуваної речовини та на 3-й хвилині її введення; під час ішемії встановити цей показник було неможливо у зв'язку з перекриттям подачі перфузату. Для оцінки стійкості серця до ішемії вимірювали час від початку припинення подачі перфузату до повної зупинки серця. Дані записували на персональний комп'ютер із застосуванням програми DataTrax2 і аналогово-цифрового перетворювача Lab-

Трах-4/16 (World Precision Instruments).

Статистичний аналіз отриманих результатів проводили за допомогою t-критерію Стьюдента у програмі Microsoft Excel 2003 та Statistica 6 [15]. Достовірними вважалися значення при $p \leq 0,05$. Результати, представлені в табл. 1–3, наведені у вигляді змін (у відсотках) щодо контролю.

Результати дослідження та їх обговорення

Одержані результати показали, що досліджувані сполуки по-різному впливають на функціонування ізолюваних сердець.

Сполука під шифром IFT_000273 у концентрації $1 \cdot 10^{-5}$ моль/л викликала зупинку серця відразу після введення. Даний феномен не міг бути спричинений дією розчинника (ДМСО), оскільки, по-перше, контрольне введення відповідної кількості ДМСО не викликало статистично значущих змін, по-друге, інші дослі-

джувані сполуки (IFT_000274, IFT_000275) не проявляли подібного ефекту в аналогічній концентрації. У концентрації $1 \cdot 10^{-6}$ моль/л сполука під час введення підвищувала скоротливу активність серця шляхом збільшення пульсового тиску (на 16,3 %), dp/dt_{max} , dp/dt_{min} (у шість і п'ять разів відповідно) та ЧСС (на 53 %) порівняно з вихідними значеннями, а у концентрації $5 \cdot 10^{-7}$ моль/л — підвищення dp/dt_{max} на 220,1 % і dp/dt_{min} на 151,2 % (див. табл. 1). Однак вона знижувала швидкість коронарного відтоку, що може обумовлюватися звуженням коронарних судин і що, у свою чергу, могло бути однією з причин зменшення часу скорочення серця за умов глобальної ішемії. Під час моделювання ішемії сполука IFT_000273 дозозалежно посилювала скоротливу активність ізолюваних сердець (див. табл. 1).

Досліджувана сполука під шифром IFT_000274 проявляла свою дію у трьох досліджува-

них концентраціях: $5 \cdot 10^{-7}$, $1 \cdot 10^{-6}$, $1 \cdot 10^{-5}$ моль/л. Спостерігалось підсилення скоротливої активності ізолюваних сердець (dp/dt_{max} і dp/dt_{min} у кілька разів, пульсового тиску на 15–50 %, ЧСС незначно). Цікавим є той факт, що саме зменшення концентрації досліджуваної речовини викликало підвищення визначуваних параметрів, а не навпаки (наприклад, як IFT_000273). Сполука IFT_000274, на відміну від IFT_000273, збільшувала швидкість коронарного відтоку (на 5–53 % для різних концентрацій), що може вказувати на розширення коронарних судин під дією препарату. Проте, незважаючи на помітне збільшення скоротливої активності сердець і збільшення швидкості коронарного відтоку, експериментальні серця під час моделювання глобальної ішемії зупинилися на 33–59 % раніше, ніж контрольні, в яких вищезазначені показники були на нижчому рівні. Це може свідчити, що хоча сполука IFT_000274 і збільшу-

Таблиця 1

Показники функціонування ізолюваного серця щурів за впливу сполуки IFT_000273, % змін щодо контролю, $n=6-8$

Період спостереження	Вимірюваний показник	Контроль	IFT_000273, 10^{-5}	IFT_000273, 10^{-6}	IFT_000273, $5 \cdot 10^{-7}$
Вихідні значення	Пульсовий тиск	100	—	100	100
	dp/dt_{max}	100	—	100	100
	dp/dt_{min}	100	—	100	100
	ЧСС	100	—	100	100
	Коронарний кровообіг	100	—	100	100
Під дією сполуки	Пульсовий тиск	100	—	116,30±21,69*	97,80±8,22
	dp/dt_{max}	100	—	593,100±28,698*	320,10±12,29*
	dp/dt_{min}	100	—	468,40±14,35*	251,20±9,34*
	ЧСС	100	—	153,00±24,88*	98,20±6,63
	Коронарний кровообіг	100	—	95,50±1,97*	88,40±3,57*
1 хв ішемії	Пульсовий тиск	100	—	102,80±41,49	46,80±6,22*
	dp/dt_{max}	100	—	543,50±22,55*	193,40±17,55*
	dp/dt_{min}	100	—	412,50±11,23*	133,90±8,44*
	ЧСС	100	—	158,60±37,62*	124,00±12,48*
	5 хв ішемії	Пульсовий тиск	100	—	11,80±3,46*
dp/dt_{max}		100	—	80,00±5,18*	46,50±3,39*
dp/dt_{min}		100	—	54,19±17,78*	14,27±5,61*
ЧСС		100	—	203,50±74,34*	142,30±35,34*
Час до зупинки серця, с		100	—	39,20±0,77*	70,90±3,87*

Примітка. У табл. 1–3: * — статистично достовірно порівняно з вихідними даними, $p < 0,05$.

Показники функціонування ізольованого серця щурів
за впливу сполуки IFT_000274, % змін щодо контролю, n=7-8

Період спостереження	Вимірюваний показник	Контроль	IFT_000274, 10 ⁻⁵	IFT_000274, 10 ⁻⁶	IFT_000274 5·10 ⁻⁷
Вихідні значення	Пульсовий тиск	100	100	100	100
	dp/dtmax	100	100	100	100
	dp/dtmin	100	100	100	100
	ЧСС	100	100	100	100
	Коронарний кровообіг	100	100	100	100
Під дією сполуки	Пульсовий тиск	100	114,70±9,03*	136,30±19,97*	154,50±22,43*
	dp/dtmax	100	386,90±27,02*	461,20±5,92*	616,40±46,85*
	dp/dtmin	100	353,20±21,79*	391,10±12,48*	586,30±47,87*
	ЧСС	100	101,20±4,51	101,50±10,33	119,69±18,18*
	Коронарний кровообіг	100	105,90±3,42*	95,70±2,44	153,00±24,88*
1 хв ішемії	Пульсовий тиск	100	60,50±12,73*	88,40±15,71*	108,30±2,78*
	dp/dtmax	100	183,30±50,47*	467,10±20,40*	373,20±19,80*
	dp/dtmin	100	147,80±39,55*	479,70±18,48*	358,60±25,40*
	ЧСС	100	90,90±16,28*	158,50±26,05*	127,50±16,77*
5 хв ішемії	Пульсовий тиск	100	35,20±13,38*	28,50±6,01*	30,20±7,47*
	dp/dtmax	100	127,30±7,42*	163,40±4,85*	125,50±22,36*
	dp/dtmin	100	113,50±6,89*	186,20±10,61*	136,90±35,74*
	ЧСС	100	108,50±12,25*	172,00±25,26*	124,70±27,43*
	Час до зупинки серця,с	100	33,40±0,68*	59,80±2,67*	50,90±1,32*

вала такі показники, як dp/dtmax, dp/dtmin, пульсовий тиск, ЧСС і швидкість коронарного відтоку, на тканинному та клітинному рівнях організації не відбувалося достатніх позитивних змін, які б підвищили стійкість міокарда до ішемії. Тому для встановлення глибинних механізмів впливу сполуки на серце вбачається за необхідне проведення поглиблених досліджень з використанням біохімічних і цитологічних методів.

Під час моделювання глобальної ішемії найбільш активною виявилася концентрація сполуки 1·10⁻⁶ моль/л, яка викликала помітне підсилення скоротливої активності ізольованих сердець (зокрема d/dtmax і dp/dtmin), менш активною була концентрація 5·10⁻⁷ моль/л, тимчасом як у концентрації 1·10⁻⁵ моль/л сполука підвищувала лише деякі показники. За результатами досліджень, сполука IFT_000274 спричинювала максимальний ефект при ниж-

чий, порівняно з IFT_000273, концентрації — 5·10⁻⁷ моль/л (див. табл. 2).

Подібно до IFT_000274, сполука IFT_000275 проявляла максимальну активність при введенні у концентрації 1·10⁻⁶ моль/л, яка викликала помітне підсилення dp/dtmax, dp/dtmin (у 3–7 разів) та швидкості коронарного відтоку (на 32–92%), менш активною була концентрація 5·10⁻⁷ моль/л, тимчасом як концентрація 1·10⁻⁵ моль/л спричинювала збільшення тільки dp/dtmax та dp/dtmin. Ізольовані серця після введення цієї сполуки гірше, порівняно з контрольними, переносили глобальну ішемію, що проявлялось у зменшенні на 64–65% часу, протягом якого вони скорочувалися від початку ішемії. Також у період ішемії спостерігалось підвищення значень ЧСС, dp/dtmax, dp/dtmin у сердець, підданих цьому впливу IFT_000275 (див. табл. 3).

Аналізуючи одержані результати з хімічними структу-

рами досліджуваних сполук, можна помітити, що сполуки з оксидиформетильним замісником (IFT_000274, IFT_000275) посилювали скоротливу активність ізольованих сердець більшою мірою та в менших концентраціях, ніж сполука з атомом хлору в тому ж положенні (IFT_000273). Також речовини IFT_000274 та IFT_000275 збільшували швидкість коронарного відтоку, а сполука IFT_000273 — навпаки, зменшувала.

Висновок

Отримані результати продемонстрували ефект впливу обраних сполук (IFT_000273, IFT_000274, IFT_000275) на функціонування ізольованого серця в нормі та за умов ішемії. Він проявлявся у підвищенні на 16–54% пульсового тиску, dp/dtmax і dp/dtmin у 3–7 разів і зменшенні часу скорочень серця від початку ішемії. Подальші дослідження матимуть на меті вста-

Показники функціонування ізолюваного серця щурів
за впливу сполуки IFT_000275, % змін щодо контролю, n=7–8

Період спостереження	Вимірюваний показник	Контроль	IFT_000275, 10 ⁻⁵	IFT_000275, 10 ⁻⁶	IFT_000275 5·10 ⁻⁷
Вихідні значення	Пульсовий тиск	100	100	100	100
	dp/dtmax	100	100	100	100
	dp/dtmin	100	100	100	100
	ЧСС	100	100	100	100
	Коронарний кровообіг	100	100	100	100
Під дією сполуки	Пульсовий тиск	100	101,80±10,28	108,90±15,43*	127,30±10,19*
	dp/dtmax	100	343,40±51,17*	698,10±46,92*	561,40±194,12*
	dp/dtmin	100	359,10±37,87*	712,60±39,41*	493,90±64,29*
	ЧСС	100	101,20±1,59	192,30±81,16*	132,30±30,26*
	Коронарний кровообіг	100	100,70±3,76	110,60±3,49*	84,70±5,79*
1 хв ішемії	Пульсовий тиск	100	82,10±11,30*	76,50±12,85*	78,20±16,16*
	dp/dtmax	100	343,20±207,86*	323,90±103,27*	365,70±370,24*
	dp/dtmin	100	298,50±106,41*	374,70±109,2*	302,80±95,44*
	ЧСС	100	125,40±22,03*	127,00±27,50*	140,30±43,61*
5 хв ішемії	Пульсовий тиск	100	9,90±2,44*	17,30±4,38*	22,60±9,14*
	dp/dtmax	100	38,40±15,37*	69,10±17,51*	235,20±17,31*
	dp/dtmin	100	34,80±8,90*	76,60±16,11*	212,90±8,27*
	ЧСС	100	116,30±24,87*	119,90±30,67*	312,20±134,12*
	Час до зупинки серця, с	100	35,10±0,79*	37,20±0,89*	35,30±0,97*

новлення механізмів їх біологічної дії та дадуть змогу оцінити можливість їх використання для прекодиціювання міокарда.

ЛІТЕРАТУРА

1. *Anaesthetics and cardiac preconditioning. Part I. Signalling and cytoprotective mechanisms* / M. Zaugg, E. Lucchinetti, M. Uecker [et al.] // *Brit. J. Anaesth.* – 2003. – Vol. 91. – P. 551–565.

2. *Noradrenaline reduces ischemia-induced arrhythmia in anesthetized rats: involvement of alpha1-adrenoreceptors and mitochondrial K ATP channels* / A. Imani, M. Faghihi, S. S. Sadr [et al.] // *J. Cardiovasc. Electrophysiol.* – 2008. – Vol. 19. – P. 309–315.

3. *Alpha-1-adrenoceptor subtype selective regulation of connexin 43 expression in rat cardiomyocytes* / D. M. Rojas Gomez, J. S. Schulte, F. W. Mohr [et al.] // *Naunyn. Schmiedeberg's Arch. Pharmacol.* – 2008. – Vol. 377. – P. 77–85.

4. *Obligatory role of cardiac nerves and alpha1-adrenergic receptors for the second window of ischemic preconditioning in conscious pigs* / R. K. Kudej, Y. T. Shen, A. P. Peppas [et al.] // *Circ. Res.* – 2006. – Vol. 99. – P. 1270–1276.

5. *Alpha-adrenergic receptor stimulation produces late preconditioning through inducible nitric oxide synthase*

in mouse heart / M. I. Tejero-Taldo, E. Gursoy, T. C. Zhao [et al.] // *J. Mol. Cell. Cardiol.* – 2002. – Vol. 34. – P. 185–195.

6. *Ischemic preconditioning prevents reperfusion heart injury in cardiac hypertrophy by activation of mitochondrial KATP channels* / K. G. Rajesh, S. Sasaguri, R. Suzuki [et al.] // *Int. J. Cardiol.* – 2004. – Vol. 96. – P. 41–49.

7. *Activation of mitochondrial ATP-sensitive potassium channels delays ischemia-induced cellular uncoupling in rat heart* / Y. L. Shen, Y. Y. Chen, X. D. Wu [et al.] // *Acta. Pharmacol. Sin.* – 2004. – Vol. 25. – P. 22–28.

8. *A role of opening of mitochondrial ATP-sensitive potassium channels in the infarct size-limiting effect of ischemic preconditioning via activation of protein kinase C in the canine heart* / O. Tsukamoto, H. Asanuma, J. Kim [et al.] // *Biochem. Biophys. Res. Commun.* – 2005. – Vol. 338. – P. 1460–1466.

9. *The influence of mitochondrial KATP-channels in the cardioprotection of preconditioning and postconditioning by sevoflurane in the rat in vivo* / D. Obal, S. Dettwiler, C. Favocchia [et al.] // *Anesth. Analg.* – 2005. – Vol. 101. – P. 1252–1260.

10. *Gao H. Activation of alpha1B-adrenoceptors alleviates ischemia/reperfusion injury by limitation of mitochondrial Ca²⁺ overload in cardiomyocytes /*

H. Gao, L. Chen, H. T. Yang // Cardiovasc. Res. – 2007. – Vol. 75. – P. 584–595.

11. *Пат. 73591 Україна, МПК (2012.01) Похідні 1-феніл-3-арил-3-гідрокси-2,3,6,7,8,9-гексагідро-5H-імідазо[1,2-a]азепінію, що проявляють міотропну спазмолітичну активність* / Мохорт М. А., Демченко А. М., Бобнова Л. С., Геращенко І. В.; заявник та патентовласник ДУ «Інститут фармакології та токсикології НАМН України». – № u201204579; заявл. 11.04.2012; опубл. 25.09.2012, Бюл. № 18.

12. *Геращенко І. Токोलітична активність похідних імідазо[1,2-a]азепінію* / І. Геращенко // *Фармакологія та лікарська токсикологія.* – 2012. – Т. 31, № 6. – С. 37–41.

13. *Європейська конвенція про захист хребетних тварин, що використовуються для дослідних та інших наукових цілей* [Електронний ресурс]. – Режим доступу: http://www.zakon.rada.gov.ua/laws/show/994_137.

14. *Isolated heart perfusion according to Langendorff — Still viable in the new millennium* / M. Skrzypiec-Spring, B. Grotthus, A. Szelag [et al.] // *J. Pharm. Tox. Methods.* – 2007. – Vol. 55. – P. 113–126.

15. *Лапач С. Н. Статистика в науці та бізнесі* / С. Н. Лапач, А. В. Чубенко, П. Н. Бабич. – К.: Морион, 2002. – 640 с.

УДК 577.35;612.17;615.31

М. А. Мохорт, Ю. М. Кутувий

ВПЛИВ ПОХІДНИХ ІМІДАЗО[1,2-А]АЗЕПІНІЮ НА ФУНКЦІОНУВАННЯ ІЗОЛЬОВАНОГО СЕРЦЯ ІНТАКТНИХ ЩУРІВ І ПІД ЧАС ІШЕМІЇ

На ізольованому серці щура було досліджено кардіопротекторні ефекти похідних імідазо[1,2-а]азепінію з метою встановлення їх здатності прекодиціювати ішемічні ушкодження міокарда. Досліджені сполуки дозозалежно збільшували скоротливу активність сердець. Тим же часом швидкість коронарного кровообігу знижувалася. Дія сполук спостерігалася за низьких концентрацій — $5 \cdot 10^{-7}$, $1 \cdot 10^{-6}$, $1 \cdot 10^{-5}$ моль/л, що вказує на їх високу біологічну активність.

Ключові слова: прекодиціювання міокарда, ізольоване серце, ішемія, похідні імідазо[1,2-а]азепінію.

UDC 577.35;612.17;615.31

M. A. Mokhort, Yu. M. Kutovyi

EFFECT OF IMIDAZO[1,2-A]AZEPINIUM DERIVATIVES ON INTACT AND UNDER ISCHEMIA ISOLATED RAT HEART ACTIVITY

Cardioprotective effect of imidazo[1,2-a]azepinium derivatives on isolated rat heart has studied to assess their ability for myocardium preconditioning. Experimental compounds increased contractile activity of hearts in dose-dependent manner. At the same time, coronary flow decreased. Compounds exert effects in concentrations of $5 \cdot 10^{-7}$, $1 \cdot 10^{-6}$, $1 \cdot 10^{-5}$ mol/l which reveal their high biological activity.

Key words: myocardium preconditioning, isolated heart, ischemia, imidazo[1,2-a]azepinium derivatives.

УДК 541.63:615.1.015.54

І. М. Радаєва¹, канд. біол. наук,

І. А. Кравченко^{1,2}, д-р біол. наук,

В. Є. Кузьмін², д-р хім. наук,

Л. М. Огніченко², канд. хім. наук,

В. І. Павловський², канд. хім. наук,

К. О. Семенішина², канд. хім. наук

КІЛЬКІСНЕ ДОСЛІДЖЕННЯ ВЗАЄМОЗВ'ЯЗКУ «СТРУКТУРА–ПРОТИСУДОМНА АКТИВНІСТЬ» НОВИХ 3-ЗАМІЩЕНИХ ПОХІДНИХ 1,4-БЕНЗДІАЗЕПІНУ

¹ Одеський національний університет імені І. І. Мечникова,

² Фізико-хімічний інститут імені О. В. Богатського НАН України, Одеса

Вступ

Один із можливих варіантів розробки нових лікарських препаратів — хімічна модифікація біологічно активних сполук, яка сприяє створенню проліків з очікуваними властивостями. Проліки — це фармакологічно неактивна сполука, що в організмі в результаті хімічних і (або) біохімічних змін перетворюється у справжню лікарську сполуку [1]. Також актуальністю набуває питання створення пролонгованих лікарських форм, здатних забезпечити тривалу дію лікарського засобу з одночасним зниженням його добової дози. Препарати цього типу забезпечують підтримку в крові постійної концентрації діючої речовини без пікових коливань.

Основними властивостями даних лікарських форм є можливість зменшення частоти прийому і курсової дози, усунення подразнювальної дії лікарських речовин на шлунково-кишковий тракт [2]. Це дуже важливо при лікуванні неврологічних і психічних захворювань, коли йдеться про тривалий прийом препарату хворими [1].

За останні роки широкого розвитку набули дослідження кількісних співвідношень «структура–активність/властивість» (QSAR/QSPR) органічних сполук. Експериментальні дослідження потребують значних фінансових і тимчасових витрат, крім того, експериментальне визначення різних фізико-хімічних властивостей і різних видів біологічної активності речовин

часто пов'язане зі значними труднощами, що виникають, наприклад, при отриманні достатньої кількості речовини, її очищенні, можливій нестійкості, токсичності тощо. Саме тому застосування теоретичних методів розрахунку властивостей речовин за їх структурою, минаючи експеримент, — актуальне науково-практичне завдання і сьогодні є невід'ємною частиною робіт із розробки нової речовини з комплексом заданих властивостей. Використання комп'ютерних технологій уможливорює на базі виявлених закономірностей проведення не тільки попереднього відсіву (скринінгу), але і молекулярного дизайну органічних сполук, які мають комплекс корисних властивостей.