Міністерство охорони здоров’я України
Національний фармацевтичний університет

МАЦЬКЕВИЧ КАТЕРИНА ВОЛОДИМИРІВНА

УДК 615.225.2:547.787:57.084

ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНЕ ДОСЛІДЖЕННЯ ФОСФОРИЛЬОВАНИХ ПОХІДНИХ ОКСАЗОЛУ ЯК ПОТЕНЦІЙНИХ АНТИГІПЕРТЕНЗИВНИХ ЗАСОБІВ

14.03.05 – фармакологія

Автореферат
дисертації на здобуття наукового ступеня
кандидата фармацевтичних наук

Харків – 2019

Дисертацією є рукопис.

Робота виконана на кафедрі фармацевтичної, біологічної та токсикологічної хімії Національного медичного університету імені О. О. Богомольця МОЗ України, м. Київ.

Науковий керівник: доктор медичних наук, професор, заслужений діяч науки і техніки України **НІЖЕНКОВСЬКА Ірина Володимирівна,** Національний медичний університет імені О. О. Богомольця МОЗ України (м. Київ), завідувач кафедри фармацевтичної, біологічної та токсикологічної хімії

Офіційні опоненти: доктор фармацевтичних наук, професор, заслужений діяч науки і техніки України ***ЯКОВЛЄВА Лариса Василівна,*** Національний фармацевтичний університет (м. Харків), завідувач кафедри фармакоекономіки

доктор фармацевтичних наук, професор **СИРОВА Ганна Олегівна,** Харківський національний медичний університет (м. Харків), завідувач кафедри медичної та біоорганічної хімії

Захист відбудеться «18» жовтня 2019 р. о 10.00 годині на засіданні спеціалізованої вченої ради Д 64.605.03 при Національному фармацевтичному університеті (61002, м. Харків, вул. Пушкінська, 53).

З дисертацією можна ознайомитись у бібліотеці Національного фармацевтичного університету (61168, м. Харків, вул. Валентинівська, 4).

Автореферат розісланий «12» вересня 2019 р.

Учений секретар
спеціалізованої вченої ради,
д.фарм.н., професор Т. С. Сахарова

ЗАГАЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА РОБОТИ

Обґрунтування вибору теми дослідження. Артеріальна гіпертензія (АГ) залишається однією з провідних проблем галузі охорони здоров'я. За статистичними даними АГ є світовим лідером серед найбільш поширених серцево-судинних захворювань (B. Williams, 2018). Незважаючи на досягнення сучасної медицини, існує значна кількість генетичних та інших факторів, які визначають подальше зростання поширеності даної патології в наш час, зокрема гіподинамія, масштабне застосування смартфонів та інших комп'ютерних девайсів, хронічні стреси, нераціональне харчування тощо (В. М. Коваленко, 2014; A. Battistoni, 2015; X. Liu, 2017). Крім того, складність вирішення проблеми поширеності есенціальної гіпертензії та вторинного симптоматичного підвищення артеріального тиску (АТ) пов'язана з розвитком значної кількості супровідних клітинних та субклітинних патологічних змін більшості органів та систем, що можуть призводити до інвалідизації та смертності пацієнтів (Л. В. Журавлева, 2014; B. Williams, 2018).

Не дивлячись на наявність значного арсеналу лікарських препаратів, зареєстрованих на вітчизняному фармацевтичному ринку, ефективність антигіпертензивної терапії в Україні не перевищує 19 % (О. А. Рішко, 2016). Це зумовлено значною кількістю побічних реакцій внаслідок використання антигіпертензивних лікарських засобів (АГЛЗ), недотриманням пацієнтами складних та тривалих комбінованих схем фармакотерапії, наявністю резистентних форм АГ (S. Laurent, 2018). Враховуючи недостатню ефективність та незадовільну переносимість АГЛЗ, наслідком чого є низька вмотивованість хворих до лікування, вивчення нових сполук, здатних проявляти антигіпертензивну дію, є актуальним напрямком сучасної фармакологічної науки та фармації (Л. В. Яковлєва, 2015; A. Balaceanu, 2017).

Однією з перспективних груп нових сполук, які здатні знижувати судинний тонус, є фосфорильовані похідні оксазолу. В літературі виявлені лише спорадичні дані щодо вазоактивної дії даної групи сполук in vitro, які дотепер не досліджувалися in vivo (І. Н. Яковенко, 2013). Вищезазначене стало підставою для експериментального вивчення антигіпертензивної дії, фармакодинаміки та безпечності означених речовин з перспективою їх рекомендацій до подальших досліджень та застосування в якості лікарських засобів для лікування АГ.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами, грантами. Робота виконана в рамках науково-дослідних робіт кафедри фармацевтичної, біологічної та токсикологічної хімії Національного медичного університету імені О. О. Богомольця «Вивчення механізмів ушкодження міокарду при експериментальній кардіоміопатії та її корекції новими координаційними сполуками германію та сполуками метаболітної дії», державний реєстраційний номер 0115U000701; «Пошук та вивчення механізмів дії нових потенційних кардіопротекторних та антигіпертензивних сполук», державний реєстраційний номер 0118U003693. Дисертант є співвиконавцем зазначених тем.

Мета і завдання дослідження. *Мета роботи* – експериментально обґрунтувати доцільність розробки ефективних та безпечних лікарських засобів з антигіпертензивною дією на основі фосфорильованих похідних оксазолу.

Для досягнення поставленої мети були поставлені такі завдання:

1. Провести скринінг в дослідах in vitro наявності вазодилатуючої активності в ряду фосфорильованих похідних оксазолу на ізольованих сегментах аорти щурів та виявити сполуку-лідер.
2. Дослідити гостру токсичність сполуки-лідера при внутрішньошлунковому та внутрішньоочеревинному шляхах введення мишам із визначенням LD_{50} та дослідити хронічну токсичність при пероральному її введенні щурам.
3. Оцінити вплив сполуки-лідера на показники гемодинаміки за умов експериментального моделювання гострої артеріальної гіпертензії у наркотизованих кролів та визначити її ED_{50}.
4. Вивчити вплив сполуки-лідера на артеріальний тиск та серцевий ритм при формуванні та на фоні сформованої стійкої артеріальної гіпертензії, викликаної сольовим навантаженням, у ненаркотизованих щурів.
5. Дослідити можливі механізми антигіпертензивної дії сполуки-лідера через вплив на систему оксиду азоту, активність фосфодіестерази, вміст іонів кальцію та жирнокислотний спектр ліпідів сироватки крові, аорти та міокарду щурів.

Об'єкт дослідження: фармакологічна корекція артеріальної гіпертензії.

Предмет дослідження: антигіпертензивна активність фосфорильованих похідних оксазолу в умовах експериментальної артеріальної гіпертензії.

Методи дослідження. Фармакологічні (вивчення вазоактивних властивостей фосфорильованих похідних оксазолу in vitro, моделювання гострої адреналінової та стійкої сольової АГ), токсикологічні (дослідження гострої та хронічної токсичності), біохімічні (дослідження активності фосфодіестерази (ФДЕ), ендотеліальної NO-синтази (eNOS), індуцибельної NO-синтази (iNOS), аспартатамінотрансферази (АсАТ), аланінамінотрансферази (АлАТ), вмісту іонів Ca^{2+}, триацилгліцеролів, жирнокислотного (ЖК) спектру ліпідів у сироватці крові, тканинах аорти та міокарду), молекулярно-біологічні (кількісна полімеразна ланцюгова реакція для визначення вмісту мРНК), статистичні (розрахунок середньої та її стандартної похибки, довірчого інтервалу, міжгрупових відмінностей тощо).

Наукова новизна отриманих результатів. У дисертаційній роботі вперше встановлено наявність антигіпертензивної дії, її механізм та доведено безпеку ряду фосфорильованих похідних оксазолу, серед яких обрано сполуку-лідер – діетиловий естер 5-алкіламіно-2-{N-[N-бензоїл-(4-метилбензиліден) гліцил] амінометил}-1,3-оксазол-4-ілфосфонової кислоти (ОВП-1), що є найбільш перспективною для подальших доклінічних та клінічних досліджень з метою розробки ефективного та безпечного лікарського засобу з антигіпертензивною дією.

Отримано нові дані щодо наявності вазодилатаційної активності фосфорильованих похідних оксазолу *in vitro* на ізольованих сегментах аорти щурів. Серед 10-ти представників досліджуваного хімічного ряду статистично достовірні зміни судинного тонусу виявлено лише під впливом сполуки ОВП-1, яка в концентрації $1 \cdot 10^{-5}$ М знижувала амплітуду сили скорочення гладеньких м'язів, ініційованого адреналіном, на 30,9 % ($P<0,05$) відносно вихідного рівня, що дозволило вважати її найбільш перспективною для подальших доклінічних досліджень.

Вперше встановлено вплив ОВП-1 на функціональні показники серцево-судинної системи у наркотизованих кролів при моделюванні гострої АГ та доведена наявність антигіпертензивної дії досліджуваної сполуки в дозі 25 мг/кг (ED_{50}), що підтверджувалося зниженням САТ на 32,7 % ($P<0,05$), ЗПОС − на 40,9 % ($P<0,05$) відносно вихідного рівня та РІЛШ − на 58,3 % ($P<0,05$) відносно групи контрольної патології після введення адреналіну.

Експериментально доведено наявність антигіпертензивної дії ОВП-1 при лікувальному режимі введення на фоні сформованої стійкої АГ, викликаної сольовим питтям, що підтверджувалося зниженням АТ (на 27,0 % ($P<0,05$) на 1-шу добу та на 19,4 % ($P<0,05$) на 7-му добу), збільшенням діурезу (на 110,8 % ($P<0,05$) на 1-шу добу та на 75,8 % ($P<0,05$) на 7-му добу) після щоденного одноразового введення ОВП-1 (25 мг/кг) відносно даних, що зареєстровані у щурів з АГ. При збереженні сольового навантаження досліджувана сполука за курсового (7 діб) введення щурам з підвищеним АТ попереджала формування АГ, що було пов’язано із нормалізацією АТ та ЧСС.

Поглиблені наукові уявлення про механізми антигіпертензивної дії ОВП-1, які опосередковуються впливом на систему оксиду азоту (відновлення вмісту NO_2^- та активності iNOS, eNOS в аорті, серці та сироватці крові, зменшення вмісту мРНК eNOS в аорті на 94,3 % ($P<0,05$) відносно групи нормотензивних щурів), впливом на гуанілатциклазну систему (зменшення активності фосфодіестерази на 24,5 % ($P<0,05$) та зменшення вмісту Ca^{2+} на 47,3 % ($P<0,05$) в стінці аорти) та відновленням вмісту насичених, ненасичених та поліненасичених ЖК в сироватці крові, тканинах аорти та міокарду відносно групи контрольної патології.

Отримано нові дані щодо безпеки ОВП-1. Доведено, що похідне 1,3-оксазол-4-іл-фосфонової кислоти відноситься до V класу токсичності «практично нетоксичні сполуки» при в/шл введенні та до VI класу токсичності «відносно нешкідливі сполуки» при в/о введенні (за класифікацією К. К. Сидорова, 1973). За умови тривалого застосування ОВП-1 визначено відсутність його токсичного впливу на зовнішній вигляд, фізіологічний стан, поведінку, масу тіла та внутрішніх органів, показники функціонального стану печінки та серця.

Практичне значення отриманих результатів. Встановлені в дисертаційній роботі експериментальні дані дозволили експериментально обґрунтувати доцільність розробки нового класу ефективних та безпечних лікарських засобів з антигіпертензивними властивостями на основі фосфорильованих похідних оксазолу та стали підґрунтям для проведення подальших доклінічних та клінічних досліджень сполуки-лідера ОВП-1.

Запропоновано засіб з вазодилатуючою активністю (патент України на корисну модель №103911, 2016 р.); спосіб зниження амплітуди адренореакції (патент України на корисну модель №103908, 2016 р.); спосіб оцінки ефективності впливу похідного 1,3-оксазол-4-іл-фосфонової кислоти на вміст жирних кислот ліпідів тканин експериментальних щурів (патент України на корисну модель №131345, 2019 р.). Наукові повідомлення за результатами проведеної науководослідної роботи включені до Переліку наукової (науково-технічної) продукції, призначеної для впровадження в сферу охорони здоров'я (МОЗ України, випуск 3, 2017 р.; №476/3/16, №480/3/16). Результати роботи впроваджені в науково-дослідну роботу Науково-дослідного інституту експериментальної та клінічної медицини Національного медичного університету імені О. О. Богомольця (протокол №3 від 05.04.2019 р.), Інституту гігієни та екології Національного медичного університету імені О. О. Богомольця (протокол №3 від 02.04.2019 р.), Інституту біоорганічної хімії та нафтохімії ім. В. П. Кухаря НАН України (від 04.04.2019 р.), Інституту біохімії ім. О. В. Палладіна НАН України (протокол №4 від 03.04.2019 р.).

Особистий внесок здобувача. Разом з науковим керівником визначені мета та задачі дослідження, розроблені методичні підходи для вибору методів та моделей для виконання експериментальної частини дисертації. У комплексному дослідженні, над яким працював творчий колектив співавторів публікацій, дисертант самостійно провів патентно-інформаційний пошук, аналіз та узагальнення літературних даних за темою дисертації, взяв участь в експериментальних дослідженнях, провів статистичну обробку та аналіз отриманих результатів з їхнім подальшим оформленням у вигляді таблиць, рисунків та сформулював висновки дисертації. Всі результати встановлено автором особисто або за безпосередньої участі. Особистий внесок у кожному дослідженні наведено у списку опублікованих праць за темою дисертації. Всі розділи дисертаційної роботи та автореферат написані автором самостійно.

Дослідження вазоактивних властивостей фосфорильованих похідних оксазолу *in vitro* на ізольованих кільцях сегментів аорти щурів проведено за консультативної допомоги та участі д.біол.н. О. В. Романенка та к.біол.н. М. М. Груші на базі лабораторії кафедри біології Національного медичного університету імені О. О. Богомольця (завідувач – акад. НАН України, д.біол.н., професор О. В. Романенко). Дослідження впливу ОВП-1 на параметри гемодинаміки на моделі гострої АГ проводили в лабораторії кафедри фармакології Національного медичного університету імені О. О. Богомольця за консультативної допомоги завідувача кафедри, д.мед.н. Г. В. Зайченко. Проведення кількісної полімеразної ланцюгової реакції для визначення вмісту мРНК eNOS здійснено за участю та консультативної допомоги д.біол.н. М. М. Великого на базі відділу біохімії вітамінів та коензимів Інституту біохімії ім. О. В. Палладіна Національної академії наук України. Дисертант вдячний всім науковцям за методичну та консультативну допомогу.

Апробація результатів дисертації. Основні положення дисертаційної роботи викладені та обговорені на вітчизняних та міжнародних наукових конференціях, конгресах та з'їздах: XXIII Российский национальный конгресс «Человек и лекарство» (м. Москва, 11-14 квітня 2016 р.); V Міжнародний конгрес «Профілактика. Антиейджинг. Україна» (м. Львів, 17-18 травня 2016 р.); VIII Національний з'їзд фармацевтів України «Фармація XXI століття: тенденції та перспективи» (м. Харків, 13-16 вересня 2016 р.); І Міжнародна науково-практична конференція «Ліки – людині. Сучасні проблеми фармакотерапії і призначення лікарських засобів» (м. Харків, 30-31 березня 2017 р.); IV International scientific-practical conference of students and young scientists «Science and medicine: a modern view of youth» (Казахстан, Алмати, 20-21 квітня 2017 р.); V Національний з’їзд фармакологів (м. Запоріжжя, 18-20 жовтня 2017 р.); XVII Международная научно-практическая конференция студентов и молодых учених и II Форум молодежных научных обществ «Студенческая медицинская наука XXI века» (Білорусія, Вітебськ, 15-16 листопада 2017 р.); International scientific conference «Advances of science» (Чехія, м. Карлові Вари, 1 червня 2018 р.); 78th FIP World congress of pharmacy and pharmaceutical sciences (Велика Британія, м. Глазго, 2-6 вересня 2018 р.); III Міжнародна науково-практична конференція «Ліки-людині. Сучасні проблеми фармакотерапії і призначення лікарських засобів» (м. Харків, 14-15 березня 2019 р.).

Публікації. За матеріалами дисертації опубліковано 21 наукову працю: 8 статей, серед яких 5 – у наукових профільних виданнях, рекомендованих МОН України, 3 – у зарубіжних наукових виданнях, 2 з них у виданнях Scopus, 3 патенти України на корисну модель, 10 тез доповідей.

Обсяг і структура дисертації. Дисертаційна робота викладена на 237 сторінках комп’ютерного друку та складається з анотацій українською та англійською мовами, вступу, огляду літератури, розділу «Матеріали та методи дослідження», 4 розділів власних досліджень, аналізу та узагальнення результатів, висновків, списку використаних джерел (містить 189 літературних посилань, з яких 68 − кирилицею та 121 – латиною), додатків. Робота ілюстрована 34 таблицями та 12 рисунками.

ОСНОВНИЙ ЗМІСТ РОБОТИ

Матеріали та методи дослідження. В експериментах використаний новий ряд оригінальних сполук фосфорильованих похідних оксазолу під шифром ОВП-1, ОВП-2, ОВП-3, ОВП-4, ОВП-5, ОВП-6, ОВП-7, ОВП-8, ОВП-9, ОВП-10, що були синтезовані у відділі хімії біоактивних азотовмісних гетероциклічних основ Інституту біоорганічної хімії та нафтохімії ім. В. П. Кухаря НАМН України (зав. від. д.х.н., проф. В. С. Броварець). На рис. 1 наведена хімічна формула ОВП-1, як представника наведеного ряду. Авторами сполук експериментально підтверджено відповідність синтезованих фосфорильованих похідних оксазолу заявленим (І. Н. Яковенко та співавт., 2013).

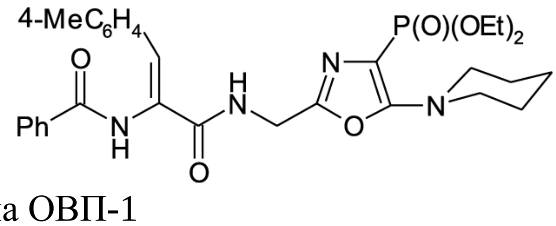

Рис. 1 Хімічна формула ОВП-1

Виходячи з мети і завдань роботи, експериментальні дослідження було виконано за дизайном (рис. 2). Дослідження проводили на 327 щурах лінії Вістар, 42 кролях породи Шиншила, 106 білих нелінійних мишах. Догляд за тваринами та їх евтаназію здійснювали відповідно до принципів Європейської конвенції із захисту лабораторних тварин (Страсбург, 1986 р.), Закону України від 21.02.2006 р. №3447-IV «Про захист тварин від жорстокого поводження», Наказу Міністерства освіти і науки, молоді та спорту України від 01.03.2012 р. №249 «Про затвердження Порядку проведення науковими установами дослідів, експериментів на тваринах». Дотримання біоетичних норм при проведенні експериментальних досліджень на тваринах підтверджено Комісією з питань біоетичної експертизи та етики наукових досліджень НМУ імені О. О. Богомольця (протокол №118 від 18.01.2019).

1 етап

Скринінг судинорозширюючих властивостей та визначення сполуки-лідера

- вивчення вазоактивних властивостей ряду сполук ОВП-1, ОВП-2, ОВП-3, ОВП-4, ОВП-5, ОВП-6, ОВП-7, ОВП-8, ОВП-9, ОВП-10 на ізольованих сегментах аорти щурів та визначення сполуки-лідера;

2 етап

Дослідження токсичності сполуки-лідера

- дослідження гострої токсичності та визначення середньолетальної дози сполуки-лідера ОВП-1 у мишей при в/шл та в/о введенні;
- вивчення впливу ОВП-1 на параметри хронічної токсичності при пероральному введенні у щурів;

3 етап

Поглиблене дослідження антигіпертензивної активності ОВП-1 на наркотизованих та ненаркотизованих лабораторних тваринах

- дослідження впливу ОВП-1 на артеріальний тиск та параметри гемодинаміки у наркотизованих кролів на моделі гострої артеріальної гіпертензії, викликаної адреналіном, та визначення ED_{50};
- дослідження впливу ОВП-1 на артеріальний тиск, серцевий ритм та діурез на моделі стійкої сольової артеріальної гіпертензії у ненаркотизованих щурів при лікувально-профілактичному та лікувальному введеннях;

4 етап

Вивчення можливих механізмів антигіпертензивної дії ОВП-1 на моделі сольової АГ у щурів

- вивчення впливу ОВП-1 на показники системи оксиду азоту;
- дослідження впливу ОВП-1 на активність фосфодіестерази;
- визначення впливу ОВП-1 на вміст іонів Ca^{2+} в аорті, сироватці крові;
- дослідження впливу ОВП-1 на вміст жирнокислотного спектру ліпідів, триацилгліцеролів та холестеролу в сироватці крові та тканинах аорти, міокарду, печінки та нирок щурів.

Рис. 2 Дизайн експериментальних досліджень

Скринінг судинорозширюючих властивостей ряду сполук ОВП-1 – ОВП-10 та визначення сполуки-лідера проводили на ізольованих кільцевих сегментах аорти щурів in vitro (E. Mikkelsen, 2001). Реєстрацію вазоактивних реакцій здійснювали за допомогою програмного забезпечення Iris Waveware для USB-осцилографа («Iris», США). Вазодилатаційну активність сполук оцінювали в концентраціях $1 \cdot 10^{-6}$М та $1 \cdot 10^{-5}$М як окремо, так і при одночасній перфузії з блокатором повільних потенціалзалежних кальцієвих каналів L-типу, верапамілом ($1 \cdot 10^{-5}$ М) («Верапаміл-Дарниця», розчин для ін'єкцій, 2,5 мг/мл 2 мл, ЗАТ «Фармацевтична фірма «Дарниця»», Україна), а також блокатором NO-синтази L-NAME ($1 \cdot 10^{-4}$ М) («Sigma», США), за впливом на вихідний тонус ізольованого сегменту аорти та зміною сили амплітуди скорочень гладеньких м'язів (ГМ) судин (мН) у відповідь на внесення в інкубаційне середовище адреналіну гідротартрату ($5 \cdot 10^{-6}$ М) («Адреналін-Дарниця», розчин для ін'єкцій 0,18 % 1 мл, ЗАТ «Фармацевтична фірма «Дарниця»», Україна).

Дослідження параметрів гострої токсичності сполуки-лідера ОВП-1 (смертність, маса тіла, клінічні характеристики, коефіцієнти маси внутрішніх органів) та визначення LD_{50} методом пробіт-аналізу проводили на мишах обох статей при разовому в/шл (в дозі 5000 мг/кг) (OECD 425, 2008) та в/о (в дозах 1000; 3000; 3500; 4000; 4500 мг/кг) (О. В. Стефанов, 2001) шляхах введення. Дослідження параметрів хронічної токсичності ОВП-1 проводили на щурах обох статей перорально при додаванні останнього до раціону харчування (О. В. Стефанов, 2001). Протягом 6 місяців спостерігали за виживаністю, зовнішнім виглядом, поведінкою, споживанням корму та води, зміною маси тіла, гематологічних (вмісту гемоглобіну, еритроцитів, тромбоцитів, лейкоцитів) (за допомогою гематологічного аналізатора MicroCC-20 Plus («HTI», США) та відповідних наборів стандартних реактивів виробництва «High Technology Inc.» (США)) та біохімічних (активності АлАТ, АсАТ, вмісту натрію, калію, кальцію, хлоридів, загального білка, креатиніну, альбуміну, холестеролу та глюкози) (за допомогою біохімічного аналізатора Biochem SA («HTI», США) та відповідних наборів стандартних реактивів виробництва «High Technology Inc.» (США)) показників.

Вплив ОВП-1 на АТ та параметри гемодинаміки на моделі гострої АГ досліджували в дозах 1 мг/кг, 5 мг/кг, 25 мг/кг та 50 мг/кг при разовому внутрішньовенному (в/в) введенні кролям обох статей. Доза ОВП-1 50 мг/кг (1/70 LD_{50}) була обрана відповідно до рекомендацій щодо експериментального доклінічного вивчення нових фармакологічних сполук. Решта доз була кратною 5-ти для подальших розрахунків ED_{50} (Р. Хабриев, 2005). Гостру АГ моделювали шляхом в/в введення розчину адреналіну гідротартрату («Адреналін-Дарниця», розчин для ін'єкцій 0,18 % 1 мл, ЗАТ «Фармацевтична фірма «Дарниця»», Україна) в дозі 0,03 мг/кг (D. Badyal, 2003). В якості препарату порівняння використовували небіволол («Небівололу гідрохлорид», порошок, «Гетеро Драгз Лімітед», Індія) 10 мг/кг (F. M. Bertera, 2014). Реєстрацію параметрів гемодинаміки (САТ, ДАТ, ЧСС, ХОК) проводили після введення розчину ОВП-1 протягом 10-ти хвилин та після введення розчину адреналіну не менше 10-ти хвилин, використовуючи гемодинамічну систему Hp Viridia Component Monitoring System («Hewlett Packard», США). Критерієм ефективності вважали зменшення середнього артеріального тиску ($АТ_{сер.}$) після введення ОВП-1 та моделювання гострої АГ не менше, ніж на 25 мм рт.ст. порівняно із $АТ_{сер.}$ в групі контрольної патології (О. В. Стефанов, 2001). Показник ED_{50} визначали за допомогою методу пробіт-аналізу за D. J. Finney (В. Б. Прозоровський, 2007).

Вплив ОВП-1 на АТ та ЧСС ненаркотизованих щурів продовжували досліджувати при моделюванні стійкої АГ шляхом сольового пиття 1 % розчину NaCl впродовж 21 доби (D. Badyal, 2003). Тварини, у яких не реєстрували підвищення АТ через 21 добу після початку сольового навантаження, були вилучені з експерименту. Рівень $АТ_{сер}$ та ЧСС реєстрували сфігмоманометричним методом за допомогою системи для неінвазивного вимірювання АТ («Ugo Basile», Італія). ОВП-1 в дозах 25 мг/кг (ED_{50}), 12,5 мг/кг (1/2 ED_{50}) та 50 мг/кг (2 ED_{50}) вводили в/о одноразово протягом 7 діб на фоні сформованої АГ та за 7 днів до кінця її моделювання, оскільки на 14-у добу після початку сольового навантаження у щурів АТ підвищується на 8 % та вище. В якості препаратів порівняння використовували амлодипін («Амлодипіну бесілат», порошок, «Глохем Індастріз Лімітед», Індія) в дозі 1,5 мг/кг (J. Kyselovic, 2001) та небіволол «Небівололу гідрохлорид», порошок, «Гетеро Драгз Лімітед», Індія) в дозі 10 мг/кг (J. Varagic, 2012).

Для вивчення впливу ОВП-1 на загальну активність eNOS та iNOS використовували комбінацію класичного методу та сучасну його модифікацію, пристосовану до спектрофотометричного вимірювання одного з продуктів реакції – L-цитруліну за допомогою біохімічного аналізатора Biochem SA («HTI», США) (S. Chin, 1999). Вміст нітрит-іонів визначали методом Грісса з модифікаціями (L. C. Green, 1982). Дослідження впливу ОВП-1 на експресію мРНК eNOS проводили за методом полімеразної ланцюгової реакції (V. E. Dosenko, 2006) за допомогою приладу DeNovix DS-11 («DeNovix Inc.», США) та набору реактивів для виділення мРНК («QIAGEN», США). Визначення активності ФДЕ проводили флуориметричним методом на флуорометрі RF-510 («Shimadzu», Японія) з використанням умбелліферону («Sigma», США) (В. О. Коптьолов, 1994). ЖК склад ліпідів (НЖК, ННЖК, ПНЖК) в сироватці крові, тканинах аорти та міокарду визначали методом газової хроматографії з використанням газового хроматографа «Цвет-500» (РФ) в ізотермічному режимі (А. М. Пузиренко та співавт., 2013).

Експериментальні дані оброблено методами варіаційної статистики за допомогою спеціалізованих програм Statsoft («TIBCO Software Inc.»), SPSS 17.0 for Windows, OriginPro 8.5 за t-критерієм Стьюдента у випадку нормального розподілу, U-критерію Манна-Уїтні для груп із малою вибіркою та критерію Фішера за однофакторного ANOVA аналізу із поправкою Т'юкі (В. Б. Прозоровський, 2007; Н. В. Трухачева, 2017).

Результати та їх обговорення. В скринінгових експериментах на ізольованих сегментах нисхідної частини грудної аорти щурів ряду фосфорильованих похідних оксазолу ОВП-1 – ОВП-10 наявність судинорозширювальної дії була виявлена лише у сполуки ОВП-1 (повна хімічна назва - діетиловий естер 5-алкіламіно-2-{N-[N-бензоїл-(4-метилбензиліден) гліцил] амінометил}-1,3-оксазол-4-ілфосфонової кислоти, скорочена назва – похідне 1,3-

оксазол-4-іл-фосфонової кислоти, похідне оксазолу), яка в концентраціях $1\cdot10^{-6}$ М та $1\cdot10^{-5}$ М знижувала амплітуду сили скорочення, ініційованого адреналіном ($5\cdot10^{-6}$ М), ГМ відповідно на 12,1 % (P>0,05) та 30,9 % (P<0,05) відносно вихідного рівня. Решта сполук не викликала достовірних змін амплітуди сили ініційованого адреналіном скорочення ГМ аорти, тому ОВП-1 визначено сполукою-лідером.

Вазодилатаційна активність ОВП-1 проявлялася як окремо, так і при одночасній перфузії з L-типу верапамілом ($1\cdot10^{-5}$ М), де зниження амплітуди сили скорочення, ініційованого адреналіном, відповідно складало 51,4 % (P<0,05) (рис. 3). Збереження вазодилатаційної активності верапамілу в присутності ОВП-1 дало підстави припустити, що судинорозширювальний ефект досліджуваного похідного оксазолу реалізується не через блокаду повільних потенціалзалежних кальцієвих каналів L-типу, а завдяки іншим механізмам, опосередкованим гуанілатциклазною системою (D. Bers, 2009).

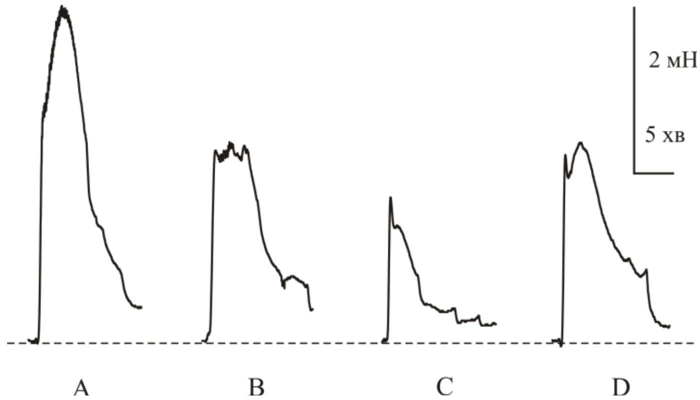

Рис. 3 Зміна сили скорочення, ініційованого адреналіном ($5\cdot10^{-5}$ М), ізольованих сегментів аорти щурів, n = 7

Примітка. A – в розчині Кребса (контроль); B – в присутності в перфузаті ОВП-1 ($1\cdot10^{-5}$ М), 35 хв; C – в присутності в перфузаті ОВП-1 ($1\cdot10^{-5}$ М) та верапамілу ($1\cdot10^{-5}$ М), 30 хв; D – в присутності в перфузаті тільки ОВП-1 ($1\cdot10^{-5}$ М), 30 хв після вилучення з перфузату верапамілу ($1\cdot10^{-5}$ М); n – кількість дослідів в групі

При більш детальному дослідженні судинорозширюючого ефекту сполуки-лідера ОВП-1 в концентрації $1\cdot10^{-5}$ М на ізольованих сегментах аорти щурів було виявлено збереження її вазодилатаційної активності на фоні блокатора NO-синтази L-NAME ($1\cdot10^{-4}$ М). Ефективність судинорозширювальної активності, що відповідала зменшенню сили ініційованого адреналіном скорочення ГМ, під впливом досліджуваної сполуки при наявності в перфузаті L-NAME була нижчою на 54 % (4,62±0,38 мН, P<0,05) порівняно з даними, визначеними за таких же умов без L-NAME в перфузаті (3,00±0,39 мН), що може свідчити про можливість впливу ОВП-1 на синтез NO та активність NOS (З. А. Лупинская, 2003).

В подальшому досліджено параметри гострої токсичності сполуки-лідера хімічного ряду фосфорильованих похідних оксазолу із використанням експрес-методу «limit test», що дозволяє швидко оцінити клас її токсичності. В/шл введення ОВП-1 мишам проводили в максимальній рекомендованій при даному шляху введення дозі 5000 мг/кг. На основі отриманих результатів смертності мишей встановлено, що ОВП-1 має LD_{50} вищу за 5000 мг/кг та може бути віднесений до V класу токсичності «практично нетоксичні сполуки» (за класифікацією К. К. Сидорова, 1973) при в/шл введенні (О. В. Стефанов, 2001).

Продовжили оцінку токсичного впливу сполуки для дослідження її системної дії на організм шляхом в/о введення із використанням 5 рівнів доз: максимальна доза IV класу токсичності за даного шляху введення 1000 мг/кг , максимальна доза V класу токсичності 3000 мг/кг та подальше збільшення попередньої дози на 500 мг/кг – 3500 мг/кг, 4000 мг/кг, 4500 мг/кг. Останні 3 дози відповідали діапазону VI класу токсичності при в/о шляху введення. У всіх експериментальних групах тварин спостерігали тенденцію до позитивної динаміки набору маси тіла, що може свідчити про відсутність токсичної дії ОВП-1. LD_{50} ОВП-1 при в/о введенні становив 3350,67±54,62 мг/кг, тому досліджувану сполуку було віднесено до VI класу токсичності «відносно нешкідливі сполуки» (за класифікацією К. К. Сидорова, 1973) за даного шляху введення. В результаті експерименту встановлено виникнення помірного тахіпноє, що спостерігалося лише в першу добу після в/о введення ОВП-1 в дозах 1000 мг/кг, 3000 мг/кг, 3500 мг/кг, 4000 мг/кг та 4500 мг/кг, яке може мати рефлекторний характер, але також може вказувати на імовірність виникнення серцево-легеневої недостатності при застосуванні досліджуваної сполуки у високих дозах. Виникнення поодиноких випадків короткочасної пілоерекції та каталепсії при введенні ОВП-1 в дозах 3500 мг/кг та 4000 мг/кг можна оцінити як можливий вплив сполуки у високих дозах на ЦНС та ВНС (О. В. Стефанов, 2001). Проте відзначено швидке відновлення поведінки та стану тварин протягом декількох годин.

У зв’язку з можливістю виникнення кумулятивного ефекту, метаболічних та токсикодинамічних змін при довготривалому введенні ОВП-1 в терапевтичних дозах як потенційного антигіпертензивного засобу, який передбачає тривале застосування при даній патології, було проведено вивчення хронічної токсичності досліджуваної сполуки з метою виявлення можливих означених ефектів. При аналізі хронічної токсичності ОВП-1 було обрано 3 рівні доз: 5 мг/кг (1/1000 LD_{50}), 50 мг/кг (1/100 LD_{50}) та 500 мг/кг (1/10 LD_{50}), які вводили перорально, додаючи до раціону харчування з їжею. В результаті експерименту, який проводили протягом 6 місяців, не було виявлено відхилень порівняно з вихідним станом у зовнішньому вигляді, стані шерсті та слизових оболонок, поведінці та загальному стані щурів, масі тіла та внутрішніх органів, показниках функціонального стану печінки та серця (активності АсАт та АлАТ), білкового (вмісту загального білка, альбуміну та креатиніну), вуглеводного (вмісту глюкози) та ліпідного (вмісту холестеролу) обмінів, а також обраних гематологічних показниках крові. Впродовж 6 місяців експерименту випадків загибелі тварин не спостерігали. Отже, за результатами дослідження гострої та хронічної токсичності in vivo ОВП-1 можна вважати безпечною сполукою при пероральному, в/шл та в/о шляхах введення, що відкриває можливості до подальшого поглибленого вивчення її ефективності на різних моделях АГ.

Згідно з завданням 3, наступна серія експериментів була спрямована на підтвердження антигіпертензивної активності ОВП-1 при моделюванні гострої АГ у наркотизованих кролів, розвиток якої був підтверджений підвищенням АТ при введенні адреналіну вже протягом 1-ї хвилини в середньому в 1,3 рази (Р<0,05) порівняно з вихідним значенням (рис. 4).

В/в введення ОВП-1 в дозах 1 мг/кг та 5 мг/кг не викликало статистично значущих змін АТ відносно вихідного рівня. Водночас на фоні адреналіну зазначений показник зменшувався від 12,3 % до 13,5 % (Р<0,05) відносно групи контрольної патології, що свідчить про майже співставний ефект низьких доз ОВП-1. В/в введення ОВП-1 в дозі 25 мг/кг також не викликало змін АТ по відношенню до вихідного рівня, проте після введення адреналіну на фоні досліджуваної сполуки зазначений показник зменшувався у вигляді тенденції на 15,7 % (Р>0,05) відносно вихідного значення та достовірно на 25,2 % (Р<0,05) відносно аналогічного показника групи контрольної патології.

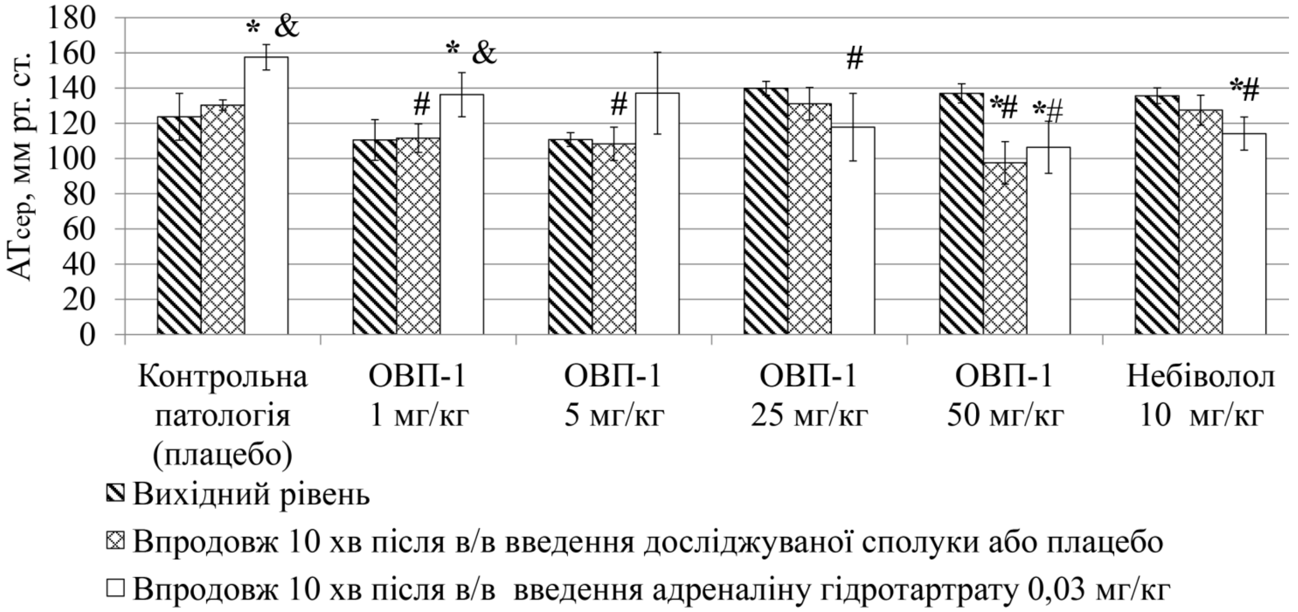

Рис. 4 Вплив ОВП-1 на $АТ_{сер}$ у кролів при моделюванні гострої АГ, n=7

Примітка. * – достовірно відносно вихідного рівня в одній серії дослідів (Р<0,05); # – достовірно відносно аналогічного значення у групі контрольної патології (Р<0,05); & – достовірно відносно в/в введення досліджуваної сполуки в одній серії дослідів (Р<0,05); n – кількість тварин в групі

Під впливом ОВП-1 в дозі 50 мг/кг зниження $АТ_{сер}$ у дослідних кролів складало 28,8 % (Р<0,05), а після введення адреналіну – на 22,4 % (Р<0,05) відносно вихідного значення. При моделюванні гострої АГ критерій ефективності, а саме зниження $АТ_{сер}$ не менше, ніж на 25 мм.рт.ст. порівняно з $АТ_{сер}$ в контрольній групі після введення адреналіну, був досягнутий у групах кролів, яким ОВП-1 вводили в дозах 25 мг/кг та 50 мг/кг. Встановлено ED_{50} ОВП-1 при в/в введенні − 24,19±2,98 мг/кг (ДІ 95%: 23,09÷25,29 мг/кг). Після введення адреналіну ефект ОВП-1 25 мг/кг щодо зниження $АТ_{сер}$ був співставним з ефектом референтного препарату небівололу (10 мг/кг), в механізмі антигіпертензивної дії якого за сучасними уявленнями важливе значення має вплив на паттерн оксиду азоту (F. Bertera, 2014).

В групі контрольної патології встановлено зменшення ХОК на 1-ій хвилині після введення розчину адреналіну на фоні плацебо на 27,8 % ($P<0,05$) імовірно за рахунок активації nervus vagus, збільшення ЗПОС на 86,2 % ($P<0,05$) та РІЛШ у вигляді тенденції відносно вихідного рівня. Антигіпертензивна дія ОВП-1 супроводжувалась зниженням ЗПОС, який під впливом означеної сполуки (25 мг/кг, ED_{50}) на фоні введення адреналіну на 5-ій хв знижувався на 40,9 % ($P<0,05$) відносно вихідного значення. Описаний ефект ОВП-1 щодо впливу на ЗПОС практично не відрізнявся від такого, що був викликаний небівололом. Введення досліджуваної сполуки в дозі 25 мг/кг призводило до уповільнення серцевого ритму на 13,4 % ($P<0,05$) та на 11,9 % ($P>0,05$) у вигляді тенденції після введення адреналіну відносно вихідного значення. При дії останнього на фоні ОВП-1 відзначено збільшення ХОК на 10-ій хв на 45 % ($P<0,05$) відносно вихідного рівня, що корелює із зниженням ЗПОС. Водночас під впливом ОВП-1 в зазначеній дозі відбувалося зменшення РІЛШ на 1-ій хв після введення на 58,3 % ($P<0,05$) та 5-ій хв – на 49,8 % ($P<0,05$) відносно відповідного показника в контрольній групі. Подібне спрямування ефекту спостерігали на 5-ій та 10-ій хв на фоні введення адреналіну, що відповідно склало 45 % ($P<0,05$) та 41,3 % ($P<0,05$) відносно групи контрольної патології, і могло бути результатом уповільнення серцевого ритму. Отже, виходячи з результатів даної серії експериментів, антигіпертензивний ефект ОВП-1 у кролів з гострою АГ може бути пов’язаний із зменшенням ЗПОС і підтверджує наявність вазодилатуючої дії даної сполуки, встановленої в дослідженнях, проведених in vitro на ізольованих сегментах аорти щурів.

Дослідження антигіпертензивної активності ОВП-1 продовжили на моделі стійкої АГ. За умов введення похідного оксазолу нормотензивним щурам в дозі 25 мг/кг в/о однократно щоденно протягом 7 днів значення АТ на 1-у та 7-у добу практично не змінювалося та відповідало вихідному рівню (рис. 5). В той же час ЧСС збільшувалася на 12 % ($P<0,05$) на 7-му добу, що відповідало результатам хронічної токсичності, де ЧСС щурів збільшувалася в середньому на 10 % ($P<0,05$) при введенні ОВП-1.

Інша картина спостерігалася при в/о щодобовому введенні ОВП-1 у дозі 25 мг/кг протягом 7 діб щурам із сформованою стійкою АГ. Дана сполука мала виражену антигіпертензивну дію. На першу добу після введення ОВП-1 АТ знижувався на 27,0 % ($P<0,05$), а на 7 добу – на 19,4 % ($P<0,05$) відносно даних, що реєстрували у тварин з АГ.

Водночас діурез збільшувався на 110,8 % ($P<0,05$) на 1-шу добу та на 75,8 % ($P<0,05$) на 7-му добу порівняно з відповідним значенням до початку введення сполуки, чого не виявлено у групах щурів, яким вводили препарати порівняння амлодипін 1,5 мг/кг та небіволол 10 мг/кг. Антигіпертензивний ефект похідного оксазолу був співставний з ефектом амлодипіну та небівололу, проте амлодипін є більш токсичним за LD_{50} (V. K. Shormanov, 2017) та чинить значну кількість побічних ефектів (G. Leonetti, 2002), а небіволол, на відміну від досліджуваної сполуки, зменшує ЧСС з подальшим розвитком брадикардії (А. Д. Радченко, 2017).

В наступній серії експериментів при збереженні сольового навантаження введення ОВП-1 25 мг/кг в останні 7 діб до кінця досліду (21 доба) попереджало формування АГ (рис. 6). Досліджувана сполука за курсового введення на фоні підвищеного АТ проявляла антигіпертензивну дію та нормалізувала ЧСС. Вплив ОВП-1 на АТ практично не відрізнявся від небівололу.

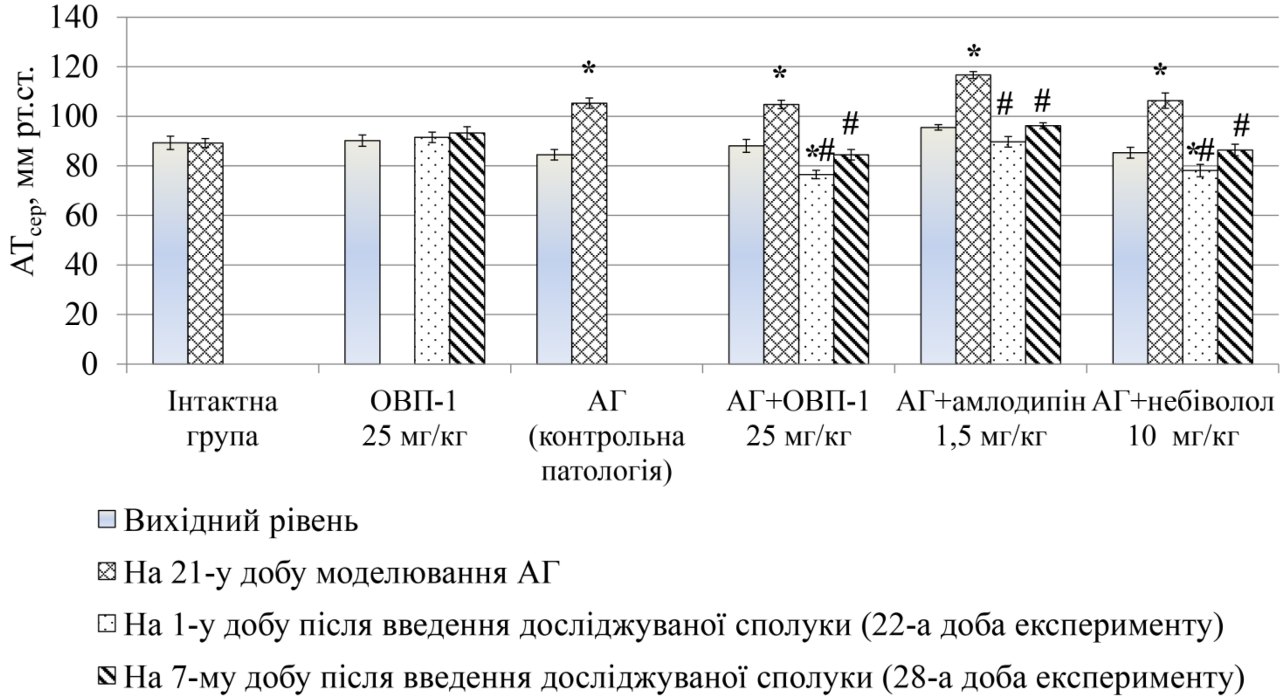

Рис. 5 Вплив ОВП-1 на $АТ_{сер}$ у щурів на фоні сформованої стійкої АГ, n=12

Примітка. * – достовірно відносно вихідного рівня у відповідній групі (P<0,05); # – достовірно відносно значення на 21-у добу моделювання АГ у відповідній групі (P<0,05); n – кількість тварин в групі

Встановлено дозозалежний ефект ОВП-1, який вводили щурам щоденно одноразово в/о протягом останніх 7 діб до закінчення моделювання сольової АГ в дозах 12,5 мг/кг ($1/2ED_{50}$), 25 мг/кг (ED_{50}) та 50 мг/кг ($2ED_{50}$), щодо відновлення вмісту NO_2^- та активності eNOS, iNOS в тканинах аорти, міокарда та в сироватці крові. Найбільший ефект ОВП-1 проявляв в дозі 50 мг/кг в аорті (табл. 1), в якій під впливом досліджуваної сполуки вміст нітрит-іонів та активність eNOS практично не відрізнялися від відповідних значень в групі інтактних тварин, активність iNOS зменшувалась на 37,9 % (P<0,05) відносно групи контрольної патології.

Для визначення опосередкованості збільшення eNOS зміною вмісту мРНК відповідного ферменту досліджений вплив ОВП-1 в дозі 25 мг/кг (ED_{50}) на вміст мРНК eNOS саме у тканині аорти, де активність даного ферменту була найбільшою. В групі щурів, які отримували ОВП-1, вміст мРНК eNOS в аорті зменшився на 21,0 % (P<0,05) відносно відповідного значення в групі гіпертензивних щурів, що ймовірно могло бути пов’язано із посттрансляційним негативним зворотнім зв’язком через збільшення продукції оксиду азоту за участі ОВП-1, наслідком чого було зниження експресії мРНК eNOS (Н. А. Кравченко, 2008).

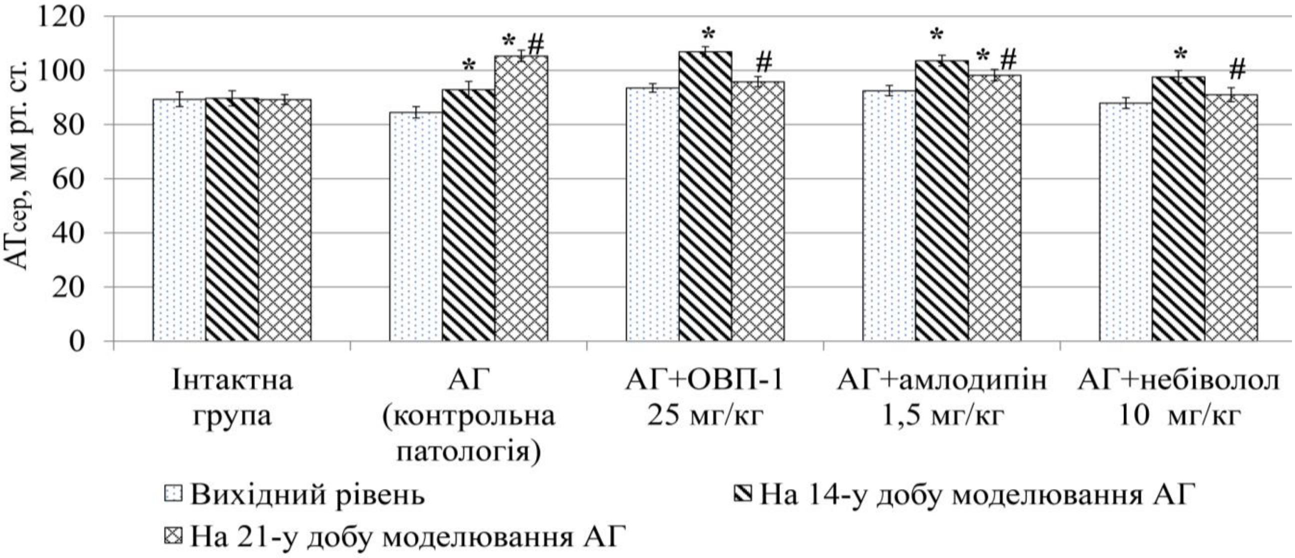

Рис. 6 Вплив ОВП-1 на $АТ_{сер}$ у щурів в процесі формування стійкої АГ, n=12

Примітка. * – достовірно відносно вихідного рівня у відповідній групі (P<0,05); # – достовірно відносно значення на 14-у добу моделювання АГ у відповідній групі (P<0,05); n – кількість тварин в групі

Таблиця 1

Вплив ОВП-1 на показники системи оксиду азоту в аорті щурів із стійкою артеріальною гіпертензією, M±m (n = 12)

Групи тварин	Показник		
	Вміст нітрит-іонів, нмоль×мг білка$^{-1}$	Активність iNOS, нмоль×хв$^{-1}$ × мг білка$^{-1}$	Активність eNOS, нмоль×хв$^{-1}$ × мг білка$^{-1}$
Інтактна група (нормотензивні)	6,49 ± 0,4	1,22 ± 0,09	91,89 ± 5,65
АГ (контрольна патологія)	4,25 ± 0,32*	3,75 ± 0,27*	39,52 ± 2,2*
АГ+ ОВП-1 12,5 мг/кг	4,94±0,21*$^{\#}$	2,92±0,13*$^{\#}$	49,10±3,03*$^{\#}$
АГ+ ОВП-1 25 мг/кг	5,36 ± 0,39*$^{\#}$	2,65 ± 0,2*$^{\#}$	57,77 ± 3,79*$^{\#}$
АГ+ ОВП-1 50 мг/кг	6,11±0,23$^{\#}$	2,33±0,15*$^{\#}$	81,43±4,37$^{\#}$
АГ+амлодипін 1,5 мг/кг	4,34±0,16*	3,64±0,14*	41,26±3,01*
АГ+небіволол 10 мг/кг	6,09±0,17$^{\#}$	2,42±0,11*$^{\#}$	50,73±5,34$^{*\#}$

Примітка. n – кількість тварин у групі; * – відхилення достовірне щодо показника інтактної групи, P<0,05; # – відхилення достовірне щодо показника групи контрольної патології, P<0,05

Оскільки прояв антигіпертензивної активності ОВП-1 може бути пов'язаний із його впливом на синтез вазодилатуючого фактора цГМФ, на який також поширюється сигнальна дія NO, нами було досліджено вплив похідного оксазолу на зміну активності його регулятора – фермента ФДЕ. У щурів із сольовою АГ активність ФДЕ була збільшеною на 73,4 % (P<0,05) в аорті, на 61,1 % (P<0,05) у серці та на 34,8 % (P<0,05) у сироватці крові по відношенню до інтактної групи тварин. Під впливом ОВП-1 в дозі 25 мг/кг спостерігали зменшення досліджуваного параметру в аорті на 24,5 % (P<0,05), в міокарді – на 22,7 % (P<0,05), в сироватці крові – на 14,6 % (P<0,05) порівняно з групою щурів контрольної патології. Встановлені дані можуть свідчити про можливість реалізації судинорозширювальної дії ОВП-1 шляхом впливу останнього на збільшення синтезу цГМФ через пригнічення активності ФДЕ (О. В. Яковлев, 2009).

Зважаючи на отримані результати, доцільно було продовжити вивчення механізму антигіпертензивної дії похідного оксазолу, пов'язаної з регуляцією вмісту іонів Ca^{2+} в аорті та сироватці крові, підвищення якого може призводити до активації Са-залежної ФДЕ. Встановлено, що під впливом ОВП-1 25 мг/кг вміст Ca^{2+} зменшувався на 47,3 % (P<0,05) в аорті та 59,5 % (P<0,05) в сироватці крові порівняно з групою контрольної патології. Ефект досліджуваної сполуки був співставним з препаратом порівняння амлодипіном 1,5 мг/кг, який зменшував вміст Ca^{2+} у досліджуваних об'єктах відповідно на 65,2 % (P<0,05) та 63,2 % (P<0,05) порівняно з групою контрольної патології, що може вказувати на участь кальційопосередкованого компоненту в механізмі судинорозширювальної дії похідного оксазолу, зокрема за рахунок зменшення активності Са-залежної ФДЕ, здатної стимулювати гідроліз цАМФ та цГМФ, внаслідок чого підвищується чутливість міофіламентів до кальцію та реалізується вазоконстрикція (C. J. Garland, 2017).

Суттєвим негативним наслідком АГ є структурні, метаболічні та функціональні порушення у тканинах судин, міокарду та сироватці крові, результатом чого може бути підвищення вмісту холестеролу, ТАГ та зміни у співвідношенні ЖК ліпідів. Дослідження щодо вивчення впливу ОВП-1 на ЖК спектр ліпідів показали, що введення ОВП-1 в дозі 25 мг/кг зменшувало в тканині аорти вміст пальмітинової кислоти на 22,0 % (P<0,05), відносно групи контрольної патології, що має важливе ангіопротекторне значення, оскільки дана НЖК може накопичуватися в судинах, призводити до деструктивно-запальних уражень інтими артерій та формування атеросклерозу (Р. С. Довгань та співавт., 2016). В тканині міокарду під впливом ОВП-1 вміст арахідонової кислоти, яка пов'язана із стимуляцією синтезу простагландинів та розвитку оксидативного стресу, зменшувався на 18,4 % (P<0,05) порівняно з нормотензивними щурами, що може вказувати на кардіопротекторну дію похідного оксазолу (І. В. Ніженковська та співавт., 2015). В сироватці крові відзначено збільшення вмісту пальмітинової кислоти під впливом ОВП-1 на 11,6 % (P<0,05) та зменшення вмісту ТАГ на 44,3 % (P<0,05) відносно інтактної групи, що забезпечує антисклеротичну дію (В. А. Ковальова, 2010).

Результати, отримані в даних експериментальних дослідженнях щодо наявності антигіпертензивної дії ОВП-1, опосередкованого впливом на показники системи NO, активність ФДЕ, вміст іонів кальцію та ЖК спектр ліпідів в аорті, міокарді та сироватці крові щурів, є підґрунтям для рекомендації хімікам-синтетикам щодо цілеспрямованого синтезу потенційних антигіпертензивних засобів на основі фосфорильованих похідних оксазолу та проведення подальших поглиблених доклінічних та клінічних досліджень з метою розробки нового оригінального антигіпертензивного лікарського препарату.

ВИСНОВКИ

Недостатня ефективність сучасної антигіпертензивної фармакотерапії, чисельні побічні ефекти ЛЗ, пов'язані із поліпрагмазією та наявністю резистентних форм АГ, загострюють проблему поширення даного захворювання у світі, яка ускладнюється розвитком супровідних патологій, інвалідизацією та смертністю населення. У зв'язку з означеним, актуальним залишається пошук нових нетоксичних біологічно активних сполук з антигіпертензивною дією, здатних впливати на конкретні біологічні мішені, задіяні у формуванні АГ, та забезпечувати цільовий рівень АТ.

В дисертації наведено теоретичне узагальнення та нове вирішення актуального наукового завдання фармакології, яке полягає в експериментальному обґрунтуванні доцільності розробки ефективних та безпечних лікарських засобів з антигіпертензивною дією на основі фосфорильованих похідних оксазолу.

1. За результатами скринінгових досліджень in vitro встановлено, що на ізольованих сегментах нисхідної частини грудної аорти щурів сполукою-лідером в ряді фосфорильованих похідних оксазолу ОВП-1 – ОВП-10 за найбільш вираженою вазодилатуючою активністю виявлена сполука ОВП-1, яка в концентрації $1 \cdot 10^{-5}$ М найбільш виразно знижувала амплітуду сили ініційованого адреналіном ($5 \cdot 10^{-6}$ М) скорочення на 30,9 % ($P<0,05$) відносно вихідного рівня. Судинорозширювальна активність ОВП-1 проявлялась як окремо, так і при одночасній перфузії з блокатором повільних потенціалзалежних кальцієвих каналів L-типу, верапамілом ($1 \cdot 10^{-5}$ М), що може вказувати на імовірність реалізації вазодилатуючої дії досліджуваного похідного оксазолу не через блокаду повільних потенціалзалежних кальцієвих каналів L-типу, а завдяки іншим механізмам, опосередкованим гуанілатциклазною системою.

2. При дослідженні гострої токсичності встановлено, що LD_{50} сполуки-лідера ОВП-1 при внутрішньошлунковому введенні мишам обох статей становила понад 5000 мг/кг, тому її віднесено до V класу токсичності «практично нетоксичні сполуки»; при внутрішньоочеревинному введенні ОВП-1 мишам LD_{50} становила 3350,67±54,62 мг/кг і тому дана сполука належить до VI класу токсичності «відносно нешкідливі сполуки» (за класифікацією К. К. Сидорова, 1973). За умови дослідження хронічної токсичності під час застосування ОВП-1 протягом 6-ти місяців визначено відсутність її токсичного впливу при пероральному разовому

щоденному введенні щурам в дозах 5 мг/кг, 50 мг/кг та 500 мг/кг на зовнішній вигляд, фізіологічний стан, поведінку, масу тіла та внутрішніх органів, показники функціонального стану печінки та серця, білкового, вуглеводного та ліпідного обмінів, гематологічні показники крові. За результатами вивчення гострої та хронічної токсичності in vivo ОВП-1 можна вважати безпечною сполукою при пероральному, внутрішньошлунковому та внутрішньоочеревинному шляхах введення.

3. Встановлено, що похідне оксазолу ОВП-1 при внутрішньовенному введенні в дозах 1 мг/кг, 5 мг/кг та 25 мг/кг не викликало статистично значущих змін середнього артеріального тиску у нормотензивних наркотизованих кролів, а в дозі 50 мг/кг даний показник зменшувався на 28,8 % ($P<0,05$). Критерій ефективності за зниженням артеріального тиску на моделі гострої артеріальної гіпертензії був досягнутий при введенні ОВП-1 в дозі 25 мг/кг, що відповідало ED_{50} досліджуваної сполуки за даних умов введення 24,19±2,98 мг/кг (ДІ 95%: 23,09÷ 25,29 мг/кг), та в дозі 50 мг/кг (2 ED_{50}). Максимальне зниження частоти серцевих скорочень встановлено при внутрішньовенному введенні ОВП-1 в дозі 50 мг/кг на 25,6 % ($P<0,05$) у наркотизованих тварин та при моделюванні гострої адреналінової артеріальної гіпертензії на 13,14 % ($P<0,05$) порівняно з вихідними значеннями. Встановлено, що антигіпертензивний ефект речовини ОВП-1 в дозі 25 мг/кг на моделі гострої артеріальної гіпертензії обумовлений її впливом на зниження загального периферичного опору судин на 40,9 % ($P<0,05$) відносно вихідного рівня та робочого індексу лівого шлуночка на 45 % ($P<0,05$) відносно групи контрольної патології після введення адреналіну.

4. Вперше доведено, що сполука ОВП-1 проявляла виражену антигіпертензивну дію при внутрішньоочеревинному одноразовому щоденному введенні в дозі 25 мг/кг (ED_{50}) протягом 7 діб щурам із сформованою шляхом сольового навантаження стійкою артеріальною гіпертензією. Після введення ОВП-1 артеріальний тиск знижувався на 27,0 % ($P<0,05$) на 1-шу добу, а на 7-му добу – на 19,4 % ($P<0,05$) відносно групи щурів з контрольною патологією. Антигіпертензивний ефект похідного оксазолу був співставний з ефектом референтних препаратів амлодипіном та небівололом, проте, на відміну від останніх, ОВП-1 збільшував діурез на 110,8 % ($P<0,05$) на 1-шу добу та на 75,8 % ($P<0,05$) на 7-му добу порівняно з відповідним значенням гіпертензивних тварин до початку введення сполуки. Щоденне введення ОВП-1 за 7 діб до кінця моделювання гіпертензії попереджало її формування та нормалізувало серцевий ритм. Антигіпертензивний ефект ОВП-1 за даного режиму введення був співставний з небівололом, проте, на відміну від останнього, похідне оксазолу не знижувало частоту серцевих скорочень відносно вихідного значення.

5. Встановлено механізми реалізації антигіпертензивної дії ОВП-1 (25 мг/кг), що проявлялася за рахунок впливу на систему оксиду азоту (відновлення вмісту NO_2^- та активності iNOS, eNOS в аорті, серці та сироватці крові, внаслідок чого спостерігалося зменшення вмісту мРНК eNOS в аорті на 94,3 % ($P<0,05$) відносно групи нормотензивних щурів), на гуанілатциклазну систему (зменшення активності фосфодіестерази в аорті на 24,5 % ($P<0,05$), серці на 22,7 % ($P<0,05$) та

сироватці крові на 14,6 % (P<0,05); зменшення вмісту Ca^{2+} в стінці аорти на 47,3 % (P<0,05)), відновлення ліпідних показників насичених, ненасичених та поліненасичених жирних кислот в сироватці крові, тканинах аорти та міокарду відносно групи контрольної патології.

6. Отримані результати є підґрунтям для цілеспрямованого синтезу потенційних антигіпертензивних засобів на основі фосфорильованих похідних оксазолу та проведення подальших поглиблених доклінічних та клінічних досліджень з метою розробки нового оригінального антигіпертензивного лікарського препарату для попередження розвитку та лікування артеріальної гіпертензії.

СПИСОК ОПУБЛІКОВАНИХ ПРАЦЬ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ

1. Ніженковська І. В., Романенко О. В., Седько К. В., Груша М. М., Броварець В. С., Головченко О. В. Вивчення вазоактивних властивостей діетилового ефіру 5-алкіламіно-2-{N-[N-бензоїл-(4-метилбензиліден) гліцил] амінометил}-1,3-оксазол-4-іл-фосфонової кислоти на ізольованій аорті щурів. *Фармакологія та лікарська токсикологія*. 2015. №6 (46). С. 76-83 (Особистий внесок – брала участь в проведенні експерименту, узагальненні результатів та підготовці статті до друку).

2. Ніженковська І. В., Романенко О. В., Седько К. В., Груша М. М., Броварець В. С., Головченко О. В. Вплив блокади NO-синтази на вазодилатаційний ефект діетилового естеру 5-алкіламіно-2-{N-[N-бензоїл-(4-метилбензиліден) гліцил] амінометил}-1,3-оксазол-4-ілфосфонової кислоти на сегментах ізольованої аорти щурів. *Фармацевтичний часопис.* 2015. №4. С. 52-55. (Особистий внесок – брала участь в проведенні експерименту, узагальненні результатів та підготовці статті до друку).

3. Седько К. В., Ніженковська І. В., Броварець В. С., Головченко О. В. Дослідження гострої токсичності оксазолвмісного пептидоміметика при внутрішньошлунковому введенні. *Український науково-медичний молодіжний журнал.* 2016. №1 (93). С. 108-112 (Особистий внесок – брала участь в плануванні та проведенні експерименту, узагальненні результатів та підготовці статті до друку).

4. Nizhenkovska I. V., Sedko K. V., Golovchenko O. V., Golovchenko O. I. The study of acute toxicity of 1,3-oxazole-4-il-phosphonic acid derivative in intraperitoneal administration. *Visnik Farmacii*. 2018. №1 (93). P. 43-48 (Особистий внесок – брала участь в проведенні експерименту, узагальненні результатів та підготовці статті до друку).

5. Ниженковская И. В., Зайченко А. В., Седько Е. В., Головченко А. В., Головченко О. И. Исследование влияния производного 1,3-оксазол-4-ил-фосфоновой кислоты на артериальное давление и сердечный ритм у кроликов. *Рецепт*. 2018. Т. 21, №1. С. 75-83. (Особистий внесок – брала участь в плануванні та проведенні експерименту, узагальненні результатів та підготовці статті до друку).

6. Nizhenkovska I., Sedko K., Golovchenko O. I., Golovchenko O. V. Efficiency of the application of the 1.3-oxazole-4-il-phosphonic acid derivative on the

sustained arterial hypertension model in rats. *Current Topics in Pharmacology*. 2018. №22. P. 63-68. (Особистий внесок – брала участь в плануванні та проведенні експерименту, узагальненні результатів та підготовці статті до друку).

7. Nizhenkovska I., Sedko K., Kuznetsova O. Study of influence of 1,3-oxazole-4-yl-phosphonic acid derivative on nitric oxide system indicators in rats with arterial hypertension. *Czech and Slovak Pharmacy*. 2018. №4 (67), P. 154-159. (Особистий внесок – брала участь в плануванні та проведенні експерименту, узагальненні результатів та підготовці статті до друку).

8. Matskevych K. Research of 1,3-oxazole-4-il-phosphonic acid derivative on the content of fatty acids of lipids in rats with arterial hypertension. *Science Rise: Pharmaceutical Science*. 2018. № 4(4). P. 28-31. (Особистий внесок – брала участь в проведенні експерименту, узагальненні результатів та підготовці статті до друку).

9. Засіб з вазодилатуючою активністю / Ніженковська І. В., Романенко О. В., Броварець В. С., Головченко О. В., Седько К. В., Груша М. М., Головченко О. І. *Пат. на корисну модель №103911 Україна*. МПК (2016) А61К 31/421. НМУ. − № u 2015 05296; заявл. 29.05.2015; опубл. 12.01.2016, Бюл. №1. 4 с.

10. Спосіб зниження амплітуди адренореакції / Ніженковська І. В., Романенко О. В., Броварець В. С., Головченко О. В., Седько К. В., Груша М. М., Головченко О. І. *Пат. на корисну модель №103908 Україна*. МПК (2016) А61К 31/421. НМУ. − № u 2015 05290; заявл. 29.05.2015; опубл. 12.01.2016, Бюл. №1. 4 с.

11. Спосіб оцінки ефективності впливу похідного 1,3-оксазол-4-іл-фосфонової кислоти на вміст жирних кислот ліпідів тканин експериментальних щурів / Ніженковська І. В., Седько К. В., Кузнецова О. В., Брюзгіна Т. С., Головченко О. В., Головченко О. І. *Пат. на корисну модель №13145 Україна*. МПК (2018) G09B 23/28. НМУ. № u 2018 07748; заявл. 10.07.2018; опубл. 10.01.2019, Бюл. №1. 4 с.

12. Седько Е. В., Ниженковская И. В., Головченко А. В. Исследование сосудорасширяющей активности оксазолсодержащего пептидомиметика. *Человек и лекарство:* материалы XXIII Российского национального конгресса. г. Москва, 11-14 апреля 2016 г. Москва, 2016. С. 201.

13. Седько К. В. Оксазолвмісний пептидоміметик як потенційний вазодилатаційний засіб в лікуванні артеріальної гіпертензії. *Профілактика. Антиейджинг.Україна*: матеріали V Міжнародного конгресу. м. Львів, 17-18 травня 2016 р. *Ліки України Плюс*. 2016. №2. № 2 (27). С. 15.

14. Ніженковська І. В., Седько К. В., Авраменко І. Дослідження похідних 1,3-оксазолу як нових потенційних лікарських засобів. *Фармація XXI століття: тенденції та перспективи*: матеріали VIII Національного з'їзду фармацевтів України. м. Харків, 13-16 вересня 2016 р. Х.: «Наука», 2016. С. 43.

15. Ніженковська І. В., Седько К. В., Головченко О. І. Експериментальне дослідження гострої токсичності нового похідного 1,3-оксазолу із використанням експрес-методу «limit test». *Ліки-людині. Сучасні проблеми фармакотерапії і призначення лікарських засобів*: матеріали I Міжнародної науково-практичної конференції. м. Харків, 30-31 березня 2017 р. Х.: НФаУ, 2017. С. 236.

16. Седько Е. В. Исследование влияния блокады NO-синтазы на сосудорасширяющий эффект оксазолсодержащего пептидомиметика. *Наука и медицина: современный взгляд молодежи*: материалы IV Международной научно-практической конференции студентов и молодых ученых. г. Алматы, 20-21 апреля 2017 г. Алматы, 2017. С. 280.

17. Ніженковська І. В., Седько К. В., Головченко О. В., Головченко О. І. Дослідження впливу похідного 1,3-оксазол-4-іл-фосфонової кислоти на артеріальний тиск у білих щурів. *Фармакологія 2017 – крок у майбутнє*: тези доповідей V Національного з'їзду фармакологів України. м. Запоріжжя, 18-20 жовтня 2017 р. Запоріжжя, 2017. С. 100.

18. Седько Е. В. Исследование влияния производного 1,3-оксазол-4-ил фосфоновой кислоты на артериальное давление и сердечный ритм у наркотизированных и ненаркотизированных животных. *Материалы XVII международной научно-практической конференции студентов и молодых ученых*. г. Витебск, 15-16 ноября 2017 г. Витебск: ВГМУ, 2017. С. 266-267.

19. Седько К. В., Ніженковська І. В., Кузнецова О. В., Кривой І. І. Дослідження впливу похідного 1,3-оксазол-4-іл-фосфонової кислоти на рівень іонів кальцію в сироватці крові щурів з артеріальною гіпертензією. *Advances of science:* International scientific conference, Czech Republic, Karlovy Vary – Ukraine, Kyiv, 1 June 2018. Czech Republic, Karlovy Vary, Ukraine, Kyiv: MCNIP, 2018. P. 95-96.

20. Nizhenkovska I., Sedko K., Kuksa I. Studies of the efficacy and safety of a new compound – 1,3-oxazole-4-il-phosphonic acid derivative. *2018 FIP Congress in Glasgow*. Glasgow (Scotland), 2-6 September 2018. URL: https://www.fip.org/abstracts?page=abstracts&action= item&item=20680.

21. Ніженковська І. В., Мацькевич К. В. Дослідження можливих механізмів антигіпертензивної активності нової оригінальної сполуки ОВП-1. *Ліки-людині. Сучасні проблеми фармакотерапії і призначення лікарських засобів*: матеріали ІІІ Міжнародної науково-практичної конференції. м. Харків, 14-15 березня 2019 р. Х.: НФаУ, 2019. С. 192.

АНОТАЦІЯ

Мацькевич К. В. Експериментальне дослідження фосфорильованих похідних оксазолу як потенційних антигіпертензивних засобів. – На правах рукопису.

Дисертація на здобуття наукового ступеня кандидата фармацевтичних наук за спеціальністю 14.03.05 «Фармакологія». – Національний фармацевтичний університет МОЗ України, Харків, 2019.

У дисертаційній роботі вперше встановлені наукові дані щодо вазодилатаційної активності ряду оригінальних фосфорильованих похідних оксазолу *in vitro* на ізольованих сегментах аорти щурів, яка проявляється як окремо, так і при одночасній перфузії з блокатором повільних потенціалзалежних кальцієвих каналів L-типу, верапамілом. Доведено, що сполука-лідер − похідне 1,3-оксазол-4-іл-фосфонової кислоти (ОВП-1) відноситься до V класу токсичності «практично

нетоксичні сполуки» при внутрішньошлунковому введенні та до VI класу токсичності «відносно нешкідливі сполуки» при внутрішньоочеревинному введенні. За умови тривалого застосування ОВП-1 протягом 6 місяців визначено відсутність його токсичного впливу у щурів на зовнішній вигляд, фізіологічний стан, поведінку, масу тіла та внутрішніх органів, показники функціонального стану печінки та серця. Отримані наукові дані щодо впливу похідного оксазолу на функціональні показники серцево-судинної системи у наркотизованих кролів при моделюванні гострої артеріальної гіпертензії, зокрема зниження $АТ_{сер}$, що може бути опосередковано зменшенням ЗПОС та РІЛШ під дією ОВП-1. Експериментально доведена ефективність антигіпертензивної дії ОВП-1 на фоні сформованої стійкої артеріальної гіпертензії та при її формуванні у щурів з метою попередження розвитку даної патології. Вперше досліджено механізми антигіпертензивної дії похідного оксазолу, опосередковані системою оксиду азоту, впливом на активність фосфодіестерази, вміст іонів кальцію та жирнокислотний спектр ліпідів сироватки крові, тканин аорти та серця.

Ключові слова: фосфорильовані похідні оксазолу, похідне 1,3-оксазол-4-іл-фосфонової кислоти, ОВП-1, артеріальна гіпертензія, експериментальні тварини, антигіпертензивна дія.

АННОТАЦИЯ

Мацкевич Е. В. Экспериментальное исследование фосфорилированных производных оксазола как потенциальных антигипертензивных средств. – На правах рукописи.

Диссертация на соискание научной степени кандидата фармацевтических наук по специальности 14.03.05 «Фармакология». − Национальный фармацевтический университет МЗО Украины, Харьков, 2019.

В диссертационной работе впервые установлены научные данные о вазодилатирующей активности ряда оригинальных фосфорилированных производных оксазола in vitro на изолированных сегментах аорты крыс, которая проявляется как отдельно, так и при одновременной перфузии с блокиратором медленных потенциалзависимых кальциевых каналов L-типа, верапамилом. Доказано, что соединение-лидер − производное 1,3-оксазол-4-ил-фосфоновой кислоты (ОВП-1) относится к V классу токсичности «практически нетоксичные соединения» при внутрижелудочном введении и к VI классу токсичности «относительно безвредные соединения» при внутрибрюшинном введении. При длительном применении ОВП-1 в течении 6 месяцев определено отсутствие его токсического влияния у крыс на внешний вид, физиологическое состояние, поведение, массу тела и внутренних органов, показатели функционального состояния печени и сердца. Получены научные данные о влиянии производного оксазола на функциональные показатели сердечно-сосудистой системы у наркотизированных кролей при моделировании острой артериальной гипертензии, в частности снижение АТср, что может быть опосредовано уменьшением общего периферического сопротивления сосудов и рабочего индекса левого желудочка под

воздействием ОВП-1. Экспериментально доказана эффективность антигипертензивного действия ОВП-1 на фоне сформированной устойчивой артериальной гипертензии и при ее формировании у крыс с целью предупреждения развития данной патологии. Впервые исследованы механизмы антигипертензивного действия производного оксазола, опосредованные системой оксида азота, влиянием на активность фосфодиэстеразы, содержание ионов кальция и жирнокислотный спектр липидов сыворотки крови, тканей аорты и сердца.

Ключевые слова: фосфорилированные производные оксазола, производное 1,3-оксазол-4-ил-фосфоновой кислоты, ОВП-1, артериальная гипертензия, экспериментальные животные, антигипертензивное действие.

SUMMARY

Matskevych K. V. Experimental study of phosphorylated oxazole derivatives as potential antihypertensive agents. – As a manuscript.

The thesis for a candidate degree in pharmaceutical sciences in speciality 14.03.05 «Pharmacology». – National University of Pharmacy of Ministry of Healthcare of Ukraine, Kharkiv, 2019.

The main aim of our research was to justify experimentally the feasibility of developing the effective and safe antihypertensive drugs based on phosphorylated oxazole derivatives.

A new series of original compounds, which are phosphorylated derivatives of oxazole (laboratory code OVP-1, OVP-2, OVP-3, OVP-4, OVP-5, OVP-6, OVP-7, OVP-8, OVP-9, OVP -10), were investigated. OVP-1 (the complete chemical name is diethyl ester of 5-alkylamino-2-{N-[N-benzoyl-(4-methylbenzylidene) glycyl] aminomethyl}-1,3-oxazole-4-yl-phosphonic acid, abbreviated name is 1,3-oxazole-4-yl-phosphonic acid derivative) was identified as a leader compound in screening experiments on isolated segments of the descending part of the thoracic rat aorta. OVP-1 at concentrations of $1•10^{-6}$ M and $1•10^{-5}$ M reduced the amplitude force of adrenalin-induced ($5•10^{-6}$ M) constriction of smooth muscles most of all compounds by 12.1 % ($P>0.05$) and 30.9 % respectively ($P<0.05$) relative to the initial level. Vasodilation activity of OVP-1 manifested itself both separately and simultaneously with a blocker of slow potential-dependent calcium channel L-type, verapamil ($1•10^{-5}$ M).

In the study of the acute toxicity of the leader compound − 1,3-oxazole-4-yl-phosphonic acid derivative, it has been established that LD_{50} of OVP-1, when administered intragastrally, to mice of both sexes is over 5000 mg/kg, the oxazole derivative was classified as grade V toxicity "Practically non-toxic compounds". At the same time, LD_{50} of OVP-1, when administered intraperitoneally, is 3350.67±54.62 mg/kg, which allows the derivative of oxazole to class VI toxicity "relatively harmless compounds". In the study of chronic toxicity during the use of OVP-1 at doses of 5 mg/kg, 50 mg/kg and 500 mg/kg once daily for 6 months, in oral administration it was established the absence of its toxic effects on appearance, physiological status, behavior, body weight and internal organs, indicators of functional state of the liver and heart, protein, carbohydrate and lipid metabolisms, as well as hematological blood parameters in

rats. Therefore, according to the results of the study of OVP-1 acute and chronic toxicity in vivo, it can be considered a safe compound in the oral, intragastric and intraperitoneal routes of administration for further in-depth study of its efficacy on various models of arterial hypertension.

The next series of experiments was aimed at confirming the antihypertensive activity of OVP-1 in the modeling of acute arterial hypertension in narcotic rabbits. The criterion of effectiveness for reducing blood pressure was achieved in the modeling of acute arterial hypertension against the background of 1,3-oxazole-4-yl-phosphonic acid in doses of 25 mg/kg, which corresponded to ED_{50} of the test compound under given conditions of administration 24.19 ± 2.98 mg/kg, and 50 mg/kg (2 ED_{50}). The maximum reduction of heart rate was established with intravenous administration of OVP-1 at a dose of 50 mg/kg by 25.6 % ($P<0.05$) in anesthetized animals and in the modeling of acute adrenal hypertension by 13.14 % (P<0, 05) compared to the initial level. The antihypertensive effect of OVP-1 25 mg/kg on acute arterial hypertension model is due to its effect on reduction of total peripheral vascular resistance by 40.9 % ($P<0.05$) relative to baseline and left ventricular working index by 45 % ($P<0.05$) relative to the control pathology group after adrenaline administration. Investigation of OVP-1 antihypertensive activity continued on a model of sustained arterial hypertension. OVP-1 with intraperitoneal single daily administration at a dose of 25 mg/kg (ED_{50}) for 7 days to rats with arterial hypertension formed by saline loading had a pronounced antihypertensive effect. After the OVP-1 administration blood pressure decreased by 27.0 % ($P<0.05$) on the 1st day, and by 19.4 % ($P<0.05$) − on the 7th day relative to the group of rats with control pathology. The antihypertensive effect of the oxazole derivative was comparable to that of the reference drugs amlodipine and nebivolol, however OVP-1 increased diuresis by 110.8 % ($P <0.05$) on the 1st day and by 75.8 % ($P <0.05$) on the 7th day compared with the corresponding values of hypertensive animals prior to administration of the compound. Daily administration of OVP-1 7 days before the end of the hypertension modeling prevented its formation and normalized the heart rate. The antihypertensive effect of OVP-1 in this way of administration was comparable to nebivolol, however oxazole derivative did not reduce heart rate relative to baseline.

Mechanisms for the realization of OVP-1 (25 mg/kg) antihypertensive action manifested by the influence on the system of nitric oxide, in particular the restoration of NO_2^- content and activity of iNOS, eNOS in the aorta, heart and serum, resulting in a decrease of eNOS mRNA content in the aorta by 94.3 % ($P<0.05$) relative to the group of normotensive rats; decrease of phosphodiesterase activity in aorta by 24.5 % ($P<0.05$), in heart − by 22.7 % ($P<0.05$) and serum − by 14.6 % ($P<0.05$); reduction of Ca^{2+} content in the aortic wall by 47.3 % ($P<0.05$) and in the serum by 59.5 % ($P<0.05$); restoration of lipid parameters of saturated, unsaturated and polyunsaturated fatty acids in serum, aorta and myocardium relative to the control pathology group.

The results suggest that further in-depth preclinical study of OVP-1 antihypertensive activity is desirable to develop a new domestic original drug to prevent the development and treatment of arterial hypertension.

Key words: phosphorylated oxazole derivatives, 1,3-oxazole-4-yl-phosphonic acid derivative, OVP-1, arterial hypertension, experimental animals, antihypertensive action.

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ

АГ – артеріальна гіпертензія;
АГЛЗ – антигіпертензивні лікарські засоби;
АлАТ – аланінамінотрансфераза;
АсАТ – аспартатамінотрансфераза;
АТ – артеріальний тиск;
$АТ_{сер}$ – середній артеріальний тиск;
в/в – внутрішньовенний;
ВНС – вегетативна нервова система;
в/о – внутрішньоочеревинний;
в/шл – внутрішньошлунковий;
ГМ – гладенькі м’язи;
ДАТ – діастолічний артеріальний тиск;
ЖК – жирні кислоти, жирнокислотний;
ЗПОС – загальний периферичний опір судин;
мН – мініньютон;
НЖК – насичені жирні кислоти;
ННЖК – ненасичені жирні кислоти;
ОВП – лабораторний шифр сполук ряду фосфорильованих похідних оксазолу;
ПНЖК – поліненасичені жирні кислоти;
РІЛШ – робочий індекс лівого шлуночка;
мРНК – матрична рибонуклеїнова кислота;
САТ – систолічний артеріальний тиск;
ТАГ – триацилгліцероли;
ФДЕ – фосфодіестераза;
ХОК – хвилинний об’єм крові;
цГМФ − циклічний гуанозинмонофосфат;
ЦНС – центральна нервова система;
ЧСС – частота серцевих скорочень;
ED_{50} – середньоефективна доза;
eNOS – ендотеліальна NO-синтаза;
iNOS – індуцибельна NO-синтаза;
LD_{50} – середньолетальна доза;
L-NAME – L-нітроаргініну метиловий естер;
NOS − NO-синтаза.