

І. В. Ніженковська¹, О. В. Романенко¹, К. В. Седько¹,
М. М. Груша¹, В. С. Броварець², О. В. Головченко²

Вивчення вазоактивних властивостей діетилового ефіру 5-алкіламіно-2-{*n*-[*n*-бензоіл-(4-метилбензиліден) гліцил] амінометил}-1,3-оксазол-4-іл фосфонової кислоти на ізольованій аорті щурів

¹Національний медичний університет імені О. О. Богомольця, м. Київ

²Інститут біоорганічної хімії та нафтохімії Національної академії наук України, м. Київ

Ключові слова: оксазолвмісний пептидоміметик, вазоактивні властивості, вазодилатація, скоротлива активність гладеньких м'язів, ізольовані сегменти аорти

За останні десятиліття кількість пацієнтів з артеріальною гіпертензією (АГ) сягнула масштабів епідемії, на яку, за даними Європейського товариства гіпертензії (ESH), страждає 30–45 % від загальної чисельності населення [1]. Особливу увагу привертає значний ріст проявів цього синдрому серед осіб молодого віку. Есенціальна гіпертензія та вторинне симптоматичне підвищення артеріального тиску при інших нозологіях є однією з найважливіших проблем медицини, оскільки являє собою тяжкий комплексний синдром, який об'єднує різні клінічні стани та розвиток їхніх ускладнень, супутніх хронічному підвищенню артеріального тиску. У свою чергу, системна хронічна артеріальна гіпертензія викликає низку патологічних, клітинних та субклітинних змін більшості органів та систем. Циркуляторні розлади за умов АГ призводять до ішемічної хвороби серця, гострого порушення коронарного кровообігу, численних ангіопатій, склеротичних змін стінок судин, у тому числі атеросклеротичних, низки судинних катастроф на рівні магістральних судин та мікроциркуляторного русла, які призводять до майже 80 % інвалідизації та смертності серед пацієнтів [2].

Низкою лабораторних та клінічних досліджень було продемонстровано, що порушення магістрального та регіонального кровообігу за умов артеріальної гіпертензії та судинної реактивності значною мірою зумовлені підвищенням тонузу гладеньком'язового компонента стінки судин [3, 4]. Тому, незважаючи на розвиток нових та розширення можливостей існуючих методів терапії в сучасній кардіології, важлива роль фармакологічної корекції системного артеріального тиску зберігається. Останнє створює підґрунтя для проведення досліджень, направлених на усунення дисфункцій судинної стінки шляхом застосування сполук, здатних виявляти вазоактивну дію. Враховуючи обмежене коло ефективних і малотоксичних фармакологічно активних речовин, які застосовуються як антигіпертензивні лікарські засоби, вивчення нових субстанцій, здатних проявляти вазотропну дію, є актуальним напрямом наукових пошуків [5–7].

Однією з перспективних груп сполук, які за попередніми скринінговими дослідженнями здатні знижувати судинний тонус, вважають похідні 1,3-оксазолу [8, 9]. Останнє стало ключовим фактором для синтезу співробітниками Інституту біоорганічної хімії та нафтохімії НАН України нової групи вазоактивних сполук – фосфорильованих пептидоміметиків, та вивчення ефективності їхньої дії на гладеньком'язовий компонент судинної стінки [10]. За попередніми дослідженнями серед них найбільшу вазотропну активність проявляє діетиловий

ефір 5-алкіламіно-2{N-[N-бензоіл-(4-метилбензиліден) гліцил] амінометил}-1,3-оксазол-4-іл фосфонової кислоти (оксазолвмісний пептидоміметик) (рис. 1) [10]. *Мета дослідження* – визначення ймовірних шляхів реалізації фармакологічної активності та ефективності судинорозширюючої дії запропонованої сполуки з використанням живої тест-системи ізольованих сегментів грудної частини низхідної аорти щурів.

Матеріали та методи. Дослідження вазодилатаційної активності сполуки оксазолвмісного пептидоміметика проводили за методикою [11] на 15 ізольованих кільцевих сегментах грудної частини низхідної аорти 15 білих щурів обох статей лінії Вістар. Середня вага піддослідних тварин – 200–250 г. Догляд за тваринами та еутаназію здійснювали згідно з Директивою Європейського Союзу 2010/10/63 EU про захист хребетних тварин, що використовуються для експериментальних та інших наукових цілей, і Законом України № 3447-IV «Про захист тварин від жорстокого поводження». Тварин утримували на звичайному збалансованому харчовому раціоні й вільному доступі до води [12] в умовах віварію Національного медичного університету імені О. О. Богомольця. Перед декапітацією застосовували інгальційний наркоз (ефірний) [13].

Повношаровий м'язовий препарат отримували з низхідної частини грудного відділу аорти. Після попереднього очищення від сполучної тканини, ретельного промивання в розчині Кребса та охолодження протягом 40 хв при температурі 6–8 °С, фрагмент аорти під бінокулярним стереомікроскопом розрізали на кільцеві сегменти довжиною приблизно 2 мм [11, 14]. Інкубацію отриманих сегментів аорти здійснювали в проточній камері для досліджень з розчином Кребса, що мав температуру 35–37 °С, не менше ніж 30 хв до початку дослідження. Для роботи використовували розчин Кребса наступного складу (моль/л): NaCl – 133,00; KCl – 4,70; CaCl₂ – 2,50 MgCl₂ – 1,20; NaHCO₃ – 10,00; NaH₂PO₄ – 1,38; C₆H₁₂O₆ – 7,80; рН 7,4. Установка для реєстрації тонуусу кільцевих сегментів аорти складається із проточної камери

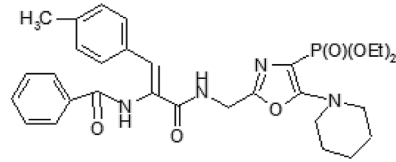
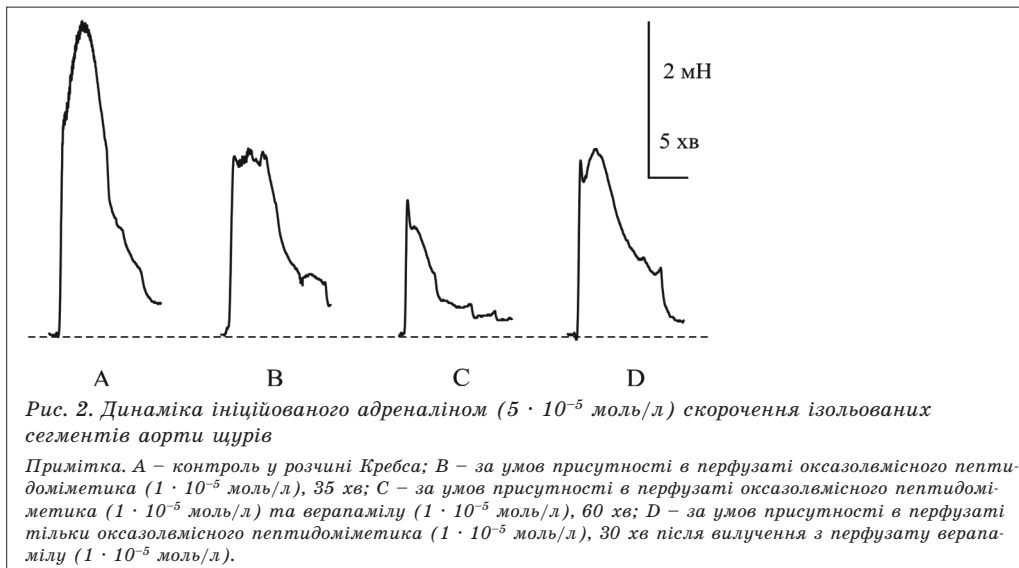


Рис. 1. Хімічна формула діетилового ефіру 5-алкіламіно-2{N-[N-бензоіл-(4-метилбензиліден) гліцил] амінометил}-1,3-оксазол-4-іл фосфонової кислоти

об'ємом 2 мл, що термостатується при температурі 36,5 °С. Препарат закріплювали в камері між сталевими гачками, з'єднаними з тензодатчиком. Вихідне напруження кільцевого сегмента аорти відповідало навантаженню 10 мН. Стандартизацію вихідного напруження препарату проводили шляхом його порівняння з калібрувальним сигналом. Реєстрацію вазоактивних реакцій здійснювали в ізометричному режимі скорочень за допомогою програмного забезпечення для USB-осцилографа – Iris Waveware. Вазодилатуючу активність засобу оцінювали за впливом на вихідний тонуус ізольованого сегмента аорти та амплітудою скорочень гладеньких м'язів судин у відповідь на внесення в інкубаційне середовище агоніста α_1 -адренорецепторів адреналіну ($5 \cdot 10^{-6}$ моль/л). При оцінці результатів експерименту в контролі за 100 % приймали амплітуду тонічного скорочення м'язового препарату у відповідь на перфузію адреналіну $5 \cdot 10^{-6}$ моль/л тривалістю 10 с (рис. 2). У даному експерименті адреналін використовували виключно як інструмент для виявлення чутливості рецепторів васкулярних гладеньких м'язів. З огляду на це, важливим є в разі стандартизованих для всього експерименту умов, а саме стабільній швидкості потоку (2 мл/хв), забезпечити надходження в інкубаційну камеру однакової кількості адреналіну. У той самий час необхідно застосувати таку його експозицію, яка дала б змогу протягом наступного 15–20 хв інтервалу провести відмивання препарату. Останнє визначає можливість протестувати збереження чутливості адренорецепторів гладеньких м'язів за умови преінкубації їх з досліджуваною сполукою та фармакологічними агентами та порівняти з чутливістю цих рецепторів у контролі.



У роботі були використані діетиловий ефір 5-алкіламіно-2-[N-[N-бензоіл-(4-метилбензиліден) гліцил] амінометил]-1,3-оксазол-4-іл фосфонової кислоти [10], $5 \cdot 10^{-6}$ моль/л адреналін (розчин для ін'єкцій, «Здоров'я»), $1 \cdot 10^{-5}$ моль/л верапаміл (розчин для ін'єкцій, «Дарниця»). Оксазолвмісний пептидоміметик розчиняли в диметилсульфоксиді (ДМСО) та вносили в розчин Кребса. Об'єм ДМСО відповідних максимальних аліквот сполук не перевищував 0,05 %, що в контрольних експериментах не впливає на тонус судин [10].

Статистичний аналіз проводили за допомогою спеціалізованої програми SPSS 17.0 for Windows. Відповідність вибірок даних закону нормального розподілу визначали з використанням Z-критерію узгодженості Колмогорова-Смирнова. Результати розрахунків дескриптивних характеристик надано у форматі $M \pm m$. Мінімально статистично значимим рівнем вважали $p \leq 0,05$, який визначали з використанням t-критерію Стьюдента.

Результати та їх обговорення. Перед початком перфузії досліджуваної речовини проводили реакцію скорочення гладеньких м'язів на внесення в середовище інкубації адреналіну в розчині Кребса, середнє значення амплітуди якої в контролі складало ($3,94 \pm 0,51$) мН (табл. 1). Внесення в розчин Кребса оксазолвмісного пептидоміметика в концентрації

$1 \cdot 10^{-6}$ моль/л не змінювало вихідний тонус м'язового препарату, проте на 35 хв перфузії недостовірно знижувало амплітуду ініційованого адреналіном скорочення на 11,4 % від вихідного рівня, яка в середньому складала ($3,48 \pm 0,53$) мН ($p = 0,077$).

Загальновідомо, що значна кількість вазодилаторів реалізує свої ефекти через механізми, пов'язані з блокадою повільних потенціалзалежних кальцієвих каналів L-типу, розміщених на мембранах клітин гладеньких м'язів стінки судин [15, 16]. У попередніх скринінгових дослідженнях було показано, що вазодилатаційна активність оксазолвмісного пептидоміметика проявляється в діапазоні концентрацій $1 \cdot 10^{-6}$ – $1 \cdot 10^{-5}$ моль/л та подібна до такої ефективності похідного 1,4-дигідропрідину, інгібітору вищевказаних каналів, нітрендипіну ($1 \cdot 10^{-5}$ та $1 \cdot 10^{-6}$ моль/л) [10]. У зв'язку з вказаним вище, було досліджено стан повільних потенціалзалежних кальцієвих каналів L-типу за умов присутності в середовищі інкубації оксазолвмісного пептидоміметика. З цією метою в перфузат з розчином Кребса, що містив оксазолвмісний пептидоміметик ($1 \cdot 10^{-6}$ моль/л), додавали блокатор повільних потенціалзалежних кальцієвих каналів L-типу верапаміл ($1 \cdot 10^{-5}$ моль/л). Додаткове внесення в середовище інкубації верапамілу не змінювало вихідний тонус м'язового препарату. На 60 хв перфу-

Дослідження вазоактивної дії оксазолвмісного пептидоміметика ($1 \cdot 10^{-6}$ моль/л) на гладенькі м'язи аорти щура

Середовище інкубації	Амплітуда реакції м'язів на адреналін, мН		M ± m, мН	Відсоток вихідного скорочення
	min	max		
Контроль (розчин Кребса)	3,33	4,94	3,94 ± 0,51	100
Оксазолвмісний пептидоміметик	2,84	4,54	3,48 ± 0,53	88,6
Оксазолвмісний пептидоміметик + верапаміл	1,00	2,89	1,81 ± 0,56	45,9*
Оксазолвмісний пептидоміметик (після вилучення з перфузату верапамілу)	1,63	2,91	2,29 ± 0,37	58,1
Розчин Кребса (після вилучення з перфузату оксазолвмісного пептидоміметика)	1,91	3,33	2,50 ± 0,43	63,5

Примітка. *Позначено статистично достовірні розбіжності ($p \leq 0,05$) порівняно з попереднім етапом дослідження; $n = 3$.

зії розчину Кребса, що містив додатково оксазолвмісний пептидоміметик ($1 \cdot 10^{-6}$ моль/л) та верапаміл ($1 \cdot 10^{-5}$ моль/л), спостерігали зниження амплітуди скоротливої реакції гладеньких м'язів на внесення в середовище інкубації адреналіну на 51,4 % порівняно з контрольними значеннями, і в середньому вона складала ($1,81 \pm 0,56$) мН ($p = 0,017$). Через 30 хв перфузії після заміни розчину Кребса на такий, що містив додатково тільки оксазолвмісний пептидоміметик ($1 \cdot 10^{-6}$ моль/л), амплітуда ініційованої адреналіном реакції зростала в середньому на 12,2 % порівняно з амплітудою реакції за умов одночасної присутності в розчині Кребса оксазолвмісного пептидоміметика ($1 \cdot 10^{-6}$ моль/л) та верапамілу ($1 \cdot 10^{-5}$ моль/л). Вилучення з розчину Кребса оксазолвмісного пептидоміметика ($1 \cdot 10^{-6}$ моль/л) призводило до подальшого збільшення амплітуди скоротливої реакції гладеньких м'язів на внесення в середовище інкубації адреналіну.

Дослідження вазодилатаційної активності оксазолвмісного пептидоміметика в концентрації $1 \cdot 10^{-5}$ моль/л проводили за аналогічною схемою. Середнє значення амплітуди скоротливої реакції гладеньких м'язів на внесення в середовище інкубації адреналіну в контролі

складало ($4,34 \pm 0,43$) мН ($n = 7$). Внесення в розчин Кребса оксазолвмісного пептидоміметика ($1 \cdot 10^{-5}$ моль/л) не змінювало вихідний тонус м'язового препарату, проте знижувало на 35 хв перфузії амплітуду даної реакції на 30,9 % від вихідного рівня, яка в середньому складала ($3,00 \pm 0,39$) мН ($p < 0,001$) (табл. 2, рис. 2).

Додавання в середовище інкубації блокатора повільних потенціалзалежних кальцієвих каналів L-типу верапамілу ($1 \cdot 10^{-5}$ моль/л) не змінювало вихідний тонус м'язового препарату. Однак присутність у розчині Кребса оксазолвмісного пептидоміметика ($1 \cdot 10^{-5}$ моль/л) та верапамілу ($1 \cdot 10^{-5}$ моль/л) знижувала на 60 хв перфузії амплітуду ініційованої адреналіном реакції, яка в середньому складала ($2,09 \pm 0,34$) мН. Її зниження на 51,8 % ($p = 0,001$) на тлі сумісної перфузії оксазолвмісного пептидоміметика ($1 \cdot 10^{-5}$ моль/л) та верапамілу ($1 \cdot 10^{-5}$ моль/л) може вказувати на адитивність їхньої дії. Водночас збереження ефективної дії верапамілу на кальцієві канали L-типу в присутності в середовищі інкубації оксазолвмісного пептидоміметика дає підстави припускати, що вазодилатаційний вплив вказаних хімічних сполук реалізується через різні механізми. Після заміни розчину Кребса на такий, що містив додатково

**Дослідження вазоактивної дії оксазолвмісного пептидоміметика
($1 \cdot 10^{-5}$ моль/л) на гладенькі м'язи аорти щура**

Середовище інкубації	Амплітуда реакції м'язів на адреналін, мН		M ± m, мН	Відсоток вихідного скорочення
	min	max		
Контроль (розчин Кребса)	3,48	6,17	4,34 ± 0,43	100
Оксазолвмісний пептидоміметик	2,13	4,51	3,00 ± 0,39	69,1*
Оксазолвмісний пептидоміметик + верапаміл	1,30	3,74	2,09 ± 0,34	48,2*
Оксазолвмісний пептидоміметик (після вилучення з перфузату верапамілу)	1,66	3,84	2,46 ± 0,28	56,7*
Розчин Кребса (після вилучення з перфузату оксазолвмісного пептидоміметика)	2,18	4,31	2,92 ± 0,31	67,5

Примітка. *Позначено статистично достовірні розбіжності ($p \leq 0,05$) порівняно з попереднім етапом дослідження; $n = 7$.

тільки оксазолвмісний пептидоміметик ($1 \cdot 10^{-5}$ моль/л), на 30 хв перфузії амплітуда скоротливої реакції гладеньких м'язів у відповідь на внесення в середовище інкубації адреналіну зростала на 8,5 % порівняно з амплітудою реакції за умови одночасної присутності в перфузаті верапамілу ($1 \cdot 10^{-5}$ моль/л) та оксазолвмісного пептидоміметика ($1 \cdot 10^{-5}$ моль/л), і становила в середньому ($2,46 \pm 0,28$) мН ($p = 0,007$). Вилучення з розчину Кребса останнього призводило до подальшого зростання амплітуди ско-

ротливої реакції гладеньких м'язів на внесення в середовище інкубації адреналіну.

Порівняння ефективності дії на гладенькі м'язи стінки низхідної частини грудної аорти оксазолвмісного пептидоміметика ($1 \cdot 10^{-5}$ моль/л) з ефективністю такого впливу оксазолвмісного пептидоміметика ($1 \cdot 10^{-6}$ моль/л) виявили існування розбіжностей за величиною вазодилатаційного впливу ($p = 0,008$). При цьому величина пригнічення скоротливої реакції гладеньких м'язів на

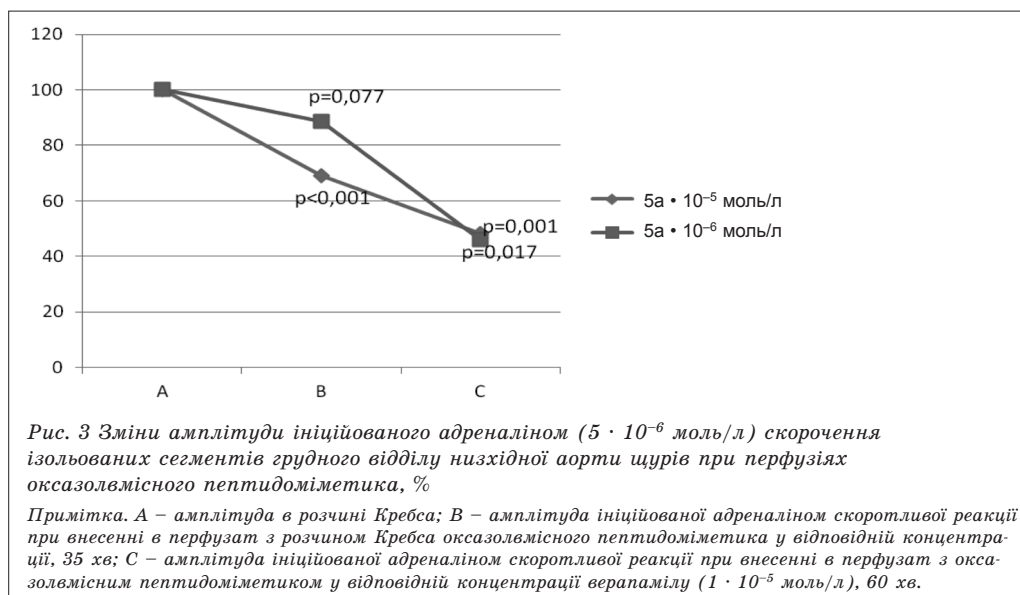


Рис. 3 Зміни амплітуди ініційованого адреналіном ($5 \cdot 10^{-6}$ моль/л) скорочення ізолюваних сегментів грудного відділу низхідної аорти щурів при перфузіях оксазолвмісного пептидоміметика, %

Примітка. А – амплітуда в розчині Кребса; В – амплітуда ініційованої адреналіном скоротливої реакції при внесенні в перфузат з розчином Кребса оксазолвмісного пептидоміметика у відповідній концентрації, 35 хв; С – амплітуда ініційованої адреналіном скоротливої реакції при внесенні в перфузат з оксазолвмісним пептидоміметиком у відповідній концентрації верапамілу ($1 \cdot 10^{-5}$ моль/л), 60 хв.

внесення в середовище інкубації адреналіну на фоні оксазолвімісного пептидоміметика ($1 \cdot 10^{-5}$ моль/л) і верапамілу ($1 \cdot 10^{-5}$ моль/л) складала 48,2 % ($p = 0,001$) та на фоні оксазолвімісного пептидоміметика ($1 \cdot 10^{-6}$ моль/л) та верапамілу ($1 \cdot 10^{-5}$ моль/л) складала 45,9 % ($p = 0,017$) (рис. 3). Оскільки оксазолвімісний пептидоміметик є ліпофільною сполукою, то не виключено, що збільшення тривалості в прояві ефекту в більш низькій концентрації пов'язане не з мембранною активністю цієї речовини, а з її проникненням всередину гладеньком'язових клітин та впливом на внутрішньоклітинні механізми формування судинного тонуусу.

Висновки

1. В експериментах на ізольованих сегментах нижньої частини грудної аорти щурів показана здатність діетилевого ефіру 5-алкіламіно-2{N-[N-бензоїл-(4-метилбензиліден) гліцил] амінометил}-1,3-оксазол-4-іл фосфо-

нової кислоти в концентраціях $1 \cdot 10^{-6}$ моль/л та $1 \cdot 10^{-5}$ моль/л знижувати амплітуду ініційованого адреналіном ($5 \cdot 10^{-6}$ моль/л) скорочення, що вказує на перспективність запропонованої сполуки для подальших досліджень як компонента нового потенційного лікарського засобу, який може знайти застосування в лікуванні артеріальної гіпертензії.

2. Вазодилатаційна активність оксазолвімісного пептидоміметика проявляється як окремо, так і при одночасній перфузії з блокатором повільних потенціалзалежних кальцієвих каналів L-типу верапамілом ($1 \cdot 10^{-5}$ моль/л). Збереження ефектної дії верапамілу в присутності в середовищі інкубації вищевказаної сполуки дає підстави припускати, що досліджений оксазолвімісний пептидоміметик не реалізує свою вазорелаксуючу активність через блокаду повільних потенціалзалежних кальцієвих каналів L-типу.

1. Клінічні рекомендації з артеріальної гіпертензії Європейського товариства гіпертензії (ESH) та Європейського товариства кардіологів (ESC) 2013 р. / G. Mancia, R. Fagart, K. Narkiewitar // Артеріальна гіпертензія. – 2013. – № 4. – С. 62–157.
2. Belichard P. Influence of spontaneous hypertension and cardiac hypertrophy on the severity of ischemic arrhythmias in the rat / Belichard P. // Basic Res Cardiol. – 2011. – V. 83. – P. 560–566.
3. Шуба М. Ф. Физиология сосудистых гладких мышц / Шуба М. Ф., Кочемасова Н. Г. – Киев : Наук. Думка, 1988. – 252 с.
4. Cutaia M. Reversal of Vascular Tachyphylaxis to Catecholamines and Histamine / Cutaia M., Friedrich P, Porcelli R. J. // American Review of Respiratory Disease. 2011. – V. 137, № 6. – P. 1336–1342.
5. Пат. №87691UA, МПК C07C 43/00 (2014. 01). Сполука 1,2 – ди (бета – гідроксіетилокси) бензол з гіпотензивною активністю / Ніженковська І. В., Горчакова Н. О.; – власник Національний медичний університет імені О. О. Богомольця. – № у 2013 11860; заявл. 09.10.2013; опубл. 10.02.2014, Бюл. № 3.
6. Стрілець О. П. Аналіз вітчизняного фармацевтичного ринку антигіпертензивних лікарських препаратів / Стрілець О. П., Стрельникова Ю. Л., Стрельникова Л. С. // Запорожский медицинский журнал. – 2011. – Т. 13, № 4. – С. 54–55.
7. Николаев Н. А. Инновационная антигипертензивная терапия в свете завершенных научных исследований / Николаев Н. А. // Рациональная фармакотерапия в кардиологии. – 2009. – № 2. – С. 89–97.
8. Вазодилатуючі ефекти N-(2-арил-4-тіокарбамоїл)-1,3-оксазол-5-іл)-β-аланінів – специфічних інгібіторів протеїнкінази СК2 / Яковенко І. Н., Шабликін І. В., Козаченко О. П., Броварець В. С. // Журнал органічної та фармацевтичної хімії. – 2012. – Т. 10, вип. 3 (39). – С. 55–58.
9. Пошук специфічних інгібіторів протеїнкінази СК2 / Шабликін О. В., Кухаренко О. П., Яковенко І. Н., Ярмолюк С. Н. // Ucrainica bioorganica acta. – 2008. – № 1. – С. 28–36.
10. Синтез і дослідження вазоактивних властивостей нових фосфорильованих пептидоміметиків / Яковенко І. Н., Лукашук О. І., Кондратюк К. М. [та ін.] // Journal of Organic and Pharmaceutical Chemistry. – 2013. – V. 11, Iss. 3 (43). – P. 43–50.
11. Эксперименты на изолированных препаратах гладких мышц / Р. Блаттнер, Х. Классен, Х. Денерт [и др.]. – Москва : Мир, 1983. – 206 с.
12. Науково-методичні рекомендації з утримання лабораторних тварин та роботи з ними / Ю. М. Кожемякін, О. С. Хромов, М. А. Філоненко, Г. А. Сайфетдінова. – Київ : ВД «Авіцена», 2002. – 156 с.
13. Доклінічні дослідження лікарських засобів (методичні рекомендації) / За ред. О. В. Стефанова. – Київ: ВД «Авіцена», 2002. – 527 с.

14. Динамика сократительной активности изолированного кольцевого препарата аорты крыс под влиянием амилина / Лукьянцева Г. В., Сергеев И. Ю., Пастухова В. А., Гунина Л. М. // Украинський морфологічний альманах. – 2013. – Т. 11, № 1. – С. 77–78.
15. Mikkelsen E. Comparative studies on the effects of tolmesoxide, a tolmesoxide metabolite and nifedipine in isolated blood vessels / Mikkelsen E., Lederballe Pedersen O. // Br. J. Pharmac. – 2001. – V. 73. – P. 799–805.
16. Bers D. Species differences and the role of sodium-calcium exchange in muscle relaxation / Bers D. // NY Acad Sci. – 2009. – V. 639. – P. 375–385.

**І. В. Ніженковська, О. В. Романенко, К. В. Седько, М. М. Груша,
В. С. Броварець, О. В. Головченко**

Вивчення вазоактивних властивостей діетилового ефіру 5-алкіламіно-2-{N-[N-бензоіл-(4-метилбензиліден) гліцил] амінометил}-1,3-оксазол-4-іл фосфонові кислоти на ізольованій аорті щурів

Враховуючи обмежене коло ефективних і малотоксичних фармакологічно активних речовин, які застосовуються як антигіпертензивні лікарські засоби, пошук нових субстанцій, здатних проявляти вазотропну дію, є актуальним напрямом сучасної фармакології.

Мета дослідження – визначення ймовірних шляхів реалізації фармакологічної активності та ефективності судинорозширюючої дії оксазолвмісного пептидоміметика з використанням живої тест-системи ізольованих сегментів грудної частини низхідної аорти щурів.

Оцінено вазодилатаційні властивості вищезазначеної сполуки на скоротливу активність гладеньких м'язів ізольованих сегментів низхідної частини грудної аорти щурів. Показано ефективність дії сполуки в концентрації $1 \cdot 10^{-5}$ моль/л, у якій вона проявляє судинорозширюючий ефект за рахунок зниження амплітуди ініційованого адреналіном ($5 \cdot 10^{-6}$ моль/л) скорочення гладеньком'язового компонента судинної стінки. Збереження верапамілом ($1 \cdot 10^{-5}$ моль/л) здатності зменшувати амплітуду ініційованої адреналіном вищевказаної реакції дає підстави вважати, що досліджений оксазолвмісний пептидоміметик не реалізує свою вазорелаксуючу активність через блокаду повільних потенціалзалежних кальцієвих каналів L-типу. Отримані результати вказують на перспективність діетилового ефіру 5-алкіламіно-2-{N-[N-бензоіл-(4-метилбензиліден) гліцил] амінометил}-1,3-оксазол-4-іл фосфонові кислоти для подальших досліджень як компонента потенційного лікарського засобу, який може знайти застосування в лікуванні артеріальної гіпертензії.

Ключові слова: оксазолвмісний пептидоміметик, вазоактивні властивості, вазодилатація, скоротлива активність гладеньких м'язів, ізольовані сегменти аорти

**І. В. Ниженковская, А. В. Романенко, Е. В. Седько, М. М. Груша,
В. С. Броварец, А. В. Головченко**

Изучение вазоактивных свойств диетилового эфира 5-алкиламино-2-{N-[N-бензоил-(4-метилбензилиден) глицил] аминометил}-1,3-оксазол-4-ил фосфоновой кислоты на изолированной аорте крыс

Учитывая ограниченный круг эффективных и малотоксичных фармакологически активных веществ, которые используются в качестве антигипертензивных лекарственных средств, поиск новых субстанций, способных проявлять вазотропное действие, является актуальным направлением современной фармакологии.

Цель исследования – определение возможных путей реализации фармакологической активности и эффективности сосудорасширяющего действия оксазолсодержащего пептидомиметика с применением тест-системы изолированных сегментов грудной части нисходящей аорты крыс.

Оценены вазодилатационные свойства вышеуказанного соединения на сократительную активность гладких мышц изолированных сегментов нисходящей части грудной аорты крыс. Показана эффективность действия предложенного соединения в концентрации $1 \cdot 10^{-5}$ моль/л, в которой она проявляет сосудорасширяющий эффект за счет понижения амплитуды иницированного адреналином ($5 \cdot 10^{-6}$ моль/л) сокращения гладкомышечного компонента сосудистой стенки. Сохранение верапамилом ($1 \cdot 10^{-5}$ моль/л) способности понижать амплитуду вышеуказанной реакции дает основания считать, что исследованный оксазолсодержащий пептидомиметик не реализует свою вазорелаксирующую активность через блокаду медленных потенциалзависимых кальциевых каналов L-типа. Полученные результаты указывают на перспективность дальнейших исследований диетилового эфира 5-алкиламино-2-{N-[N-бензоил-(4-метилбензилиден) глицил] аминометил}-1,3-оксазол-4-ил фосфоновой кислоты в качестве компонента потенциального лекарственного средства, которое может найти применение в лечении артериальной гипертензии.

Ключевые слова: оксазолсодержащий пептидомиметик, вазоактивные свойства, вазодилатация, сократительная активность гладких мышц, изолированные сегменты аорты

I. V. Nizhenkovska, A. V. Romanenko, K. V. Sedko, M. M. Grusha, V. S. Brovarets, A. V. Golovchenko

Studying of vasoactive properties of diethyl ester of 5-alkylamine-2-{N-[N-benzoyl-(4-methylbenzal) glycy] aminomethyl} - 1,3-oxasole-4-yl phosphonic acid on rat's isolated aorta

Considering the limited number of effective and low-toxic active pharmacological ingredients, used as antihypertensive drugs, the search for new substances, which develop the vasotropic action is the actual direction of modern pharmacology.

The aim of research was determination of possible ways of the pharmacological activity realization and vasodilator action efficiency of oxasole-containing peptidomimetic, using a live test-system of isolated segments of the rat thoracic descending aorta.

The vasodilation properties of the aforesaid compound on smooth muscle contractile activity of isolated segments of the rat thoracic descending aorta were tested. It was shown the efficiency of proposed substance at $1 \cdot 10^{-5}$ M concentration, in which it develops vasodilator effect by reducing the amplitude initiated by adrenalin ($5 \cdot 10^{-6}$ M) contraction of smooth muscle component of the vascular wall. Saving by verapamil ($1 \cdot 10^{-5}$ M) the ability to decrease the amplitude of initiated by adrenaline above reaction suggests that investigated oxasole-containing peptidomymetyc realises it's vasodilator activity not by blockade of slow voltage-dependent L-type calcium channels. The received results indicate on availability of diethyl ester of 5-alkylamine-2-{N-[N-benzoyl-(4-methylbenzal) glycy] aminomethyl}-1,3-oxasole-4-yl phosphonic acid for the next researches as the component of potential medicine, which can be used for treatment of arterial hypertension.

Key words: oxasole-containing peptidomimetic, vasoactive properties, vasodilatation, constrictive activity of smooth muscles, isolated segments of aorta

Надійшла: 3 серпня 2015 р.

Контактна особа: Седько Катерина Володимирівна, асистент, кафедра фармацевтичної, біологічної та токсикологічної хімії, Національний медичний університет імені О. О. Богомольця, м. Київ. Тел.: + 38 0 93 344 79 30. Електронна пошта: KettySedko@mail.ru.