

Н. О. Мешкова, О. В. Паршиков, О. В. Мищенко,  
І. Г. Кудрявцева<sup>1</sup>, Н. І. Шарикіна

## ВПЛИВ $\alpha_1$ -АДРЕНОБЛОКАТОРІВ З ПРОТИПУХЛИННОЮ ДІЄЮ — ПОХІДНИХ ХІНАЗОЛІНУ — НА СУДИННИЙ ТОНУС І АРТЕРІАЛЬНИЙ ТИСК У ЩУРІВ

ДУ «Інститут фармакології та токсикології НАМН України», Київ, Україна,

<sup>1</sup> Національний медичний університет ім. О. О. Богомольця, Київ, Україна

УДК 615.2+616.006

Н. А. Мешкова, А. В. Паршиков, О. В. Мищенко, І. Г. Кудрявцева<sup>1</sup>, Н. І. Шарикіна  
ВЛИЯНИЕ  $\alpha_1$ -АДРЕНОБЛОКАТОРОВ С ПРОТИВООПУХОЛЕВЫМ ДЕЙСТВИЕМ — ПРОИЗВОДНЫХ ХИНАЗОЛИНА — НА СОСУДИСТЫЙ ТОНУС И АРТЕРИАЛЬНОЕ ДАВЛЕНИЕ У КРЫС

ГУ «Институт фармакологии и токсикологии НАМН Украины», Киев, Украина,

<sup>1</sup> Национальный медицинский университет им. А. А. Богомольца, Киев, Украина

Изучено влияние на сосудистый тонус и артериальное давление производных хиназолина (Теразозин, Празозин, Доксазозин, Альфузозин) в сравнении с производным хиназолина Эрлотинибом (Тарцевой). Показано, что все указанные производные хиназолина обладают способностью подавлять фенилефрин-зависимые сокращения изолированных сосудов и снижать артериальное давление у крыс. Эти эффекты впервые отмечены и у Эрлотиниба.

Наличие близкого эффекта производных хиназолина на сосудистый тонус и артериальное давление и выраженной противоопухолевой активности Эрлотиниба при немелкоклеточном раке легких в клинической практике предполагает целесообразность сравнительного изучения их противоопухолевого действия с целью возможного расширения клинических показаний.

**Ключевые слова:** производные хиназолина, изолированные сосуды крыс, сосудистый тонус, артериальное давление.

UDC 615.2+616.006

N. O. Meshkova, O. V. Parshikov, O. V. Mischenko, I. G. Kudryavtseva<sup>1</sup>, N. I. Sharykina  
THE EFFECTS OF QUINAZOLINE-DERIVED  $\alpha_1$ -ADRENOCEPTOR ANTAGONISTS WITH ANTITUMOR ACTIVITY ON RAT VASCULAR TONE AND BLOOD PRESSURE

State Institution "The Institute of Pharmacology and Toxicology of NAMS of Ukraine", Kyiv, Ukraine,

<sup>1</sup> Bohomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine

The investigation of the effects of quinazoline derivatives (Terazosin, Prazosin, Doxazosin, Alfuzosin) on rat's vascular tone and blood pressure in comparison with a leading targeted quinazoline-derived drug Erlotinib (Tarceva), used to treat human non-small cell lung carcinoma, are presented in this article.

All quinazoline derivatives were shown to possess ability to inhibit the phenylephrine-induced contractions of isolated rat blood vessels. This effect was revealed for Erlotinib.

The quinazoline derivatives possess a dual action — impact on the rat vascular tone and blood pressure ( $\alpha_1$ -adrenoceptor antagonists) in comparison to potent anticancer activity of Erlotinib, used for treatment of human non-small cell lung cancer. These findings suggest advisability of further comparative investigations of their antitumor activity for possible expanding the clinical indications.

**Key words:** quinazoline derivatives, isolated rat blood vessels, vascular tone, blood pressure.

Наприкінці ХХ ст. набув інтенсивного розвитку пошук таргетних протипухлинних засобів, які діють на конкретні молекулярні мішені ланцюгів неопластичного процесу.

Серед таких мішеней важлива роль належить рецептору епідермального фактора росту (РЕФР). Порушення функціональної активності РЕФР і його лігандів спостерігається більше ніж у 70 % усіх злоякісних пухлин [1].

Пошук блокувальних активності РЕФР сприяв появі препаратів хіназолінового ряду, які мають здатність гальмувати фосфорилування внутрішньоклітинної частини РЕФР, а саме їх тирозинкіназ (Ерлотиніб, Гефитиніб та ін.) [2; 3].

Нами у дослідженнях 90-х років була відмічена протипухлинна дія похідного хіназоліну Празозину — відомого гіпотензивного препарату групи  $\alpha_1$ -адреноблокаторів. Раніше

було одержано ряд  $\alpha_1$ -адреноблокаторів — похідних хіназоліну, призначених для лікування гіпертонічної хвороби та доброякісної гіперплазії передміхурової залози, ефективність яких пов'язувалася з блокадою постсинаптичних  $\alpha_1$ -адренорецепторів, у тому числі простаїчної уретри та шийки сечового міхура, з поліпшенням сечовипускання. При таких показаннях використовувалися та використовуються препара-



ти хіназолінового ряду Празозин, Теразозин, Альфузозин, Доксазозин [4]. Подальші дослідження показали наявність у деяких з них протипухлинної дії на злоякісних пухлинах, що дозволило розширити показання клінічного використання при різних формах злоякісного росту [5].

Виявлена здатність блокувати активність РЕФР у похідних хіназоліну Ерлотинібу, Гефітинібу [6]. Відомі властивості  $\alpha_1$ -адреноблокаторів хіназолінового ряду, дія яких пов'язана з блокадою рецепторів біогенних амінів (сімейство рецепторів, зв'язаних з G-білками) при суттєвих різних структурах і однакових ефектах, пов'язують з перехресною активацією різних сигнальних шляхів (cross-talking).

**Мета** нашої роботи — порівняльне дослідження впливу відомих препаратів — похідних хіназоліну — на судинний тонус та артеріальний тиск у щурів. Гіпотензивна дія, характерна для Теразозину, Альфузозину, Празозину, Доксазозину, не вивчена щодо Ерлотинібу, який має показання до використання при недрібноклітинному раку легенів. Порівняльна вираженість гіпотензивних ефектів з Ерлотинібом є важливою характеристикою при їх можливому використанні в онкологічних хворих, у тому числі з гіпертонічною хворобою.

### Матеріали та методи дослідження

Дослідження скоротливої активності фрагментів ізольованих судин білих нелінійних статевозрілих щурів проводили за єдиним експериментальним протоколом, що складався з послідовних етапів стимуляції/відмиву (6 хв/20 хв) Фенілефрином ( $3 \cdot 10^{-6}$  М) окремо і в присутності блокатора  $\alpha_1$ -адренорецепторів у концентраціях від низької до високої (які не перевищували умовної фізіологічної концентрації, що може утворитися при введенні пре-

паратів у терапевтичних дозах). Силу скорочення фрагментів артерій (максимальну амплітуду тонічного напруження) і площу під кривою періодичного скорочення смужок вени (інтегральну інтенсивність скоротливої діяльності за 6 хв стимуляції,  $AUC_{0-6}$ ) у відповідь на Фенілефрин приймали за значення контролю (100 %). Для визначення дозозалежного ефекту і розрахунків середньо-ефективних діючих концентрацій досліджених речовин ( $IC_{50}$ ) застосовували графічний метод побудови кривих залежності між параметрами скоротливої діяльності фрагментів судин (% від контролю) та концентрацією речовини ( $\log_{10} C$ , мкг/мл), що апроксимували S-подібними кривими (рівняння Хілла) [7].

Використовували фрагменти торакального відділу аорти, мезентеріальної артерії та воротної вени, ізольованих у щурів-самців (15 тварин, маса 210–320 г) з віварію ДУ «ІФТ НАМНУ». Евтаназію щурів проводили під ефірним наркозом. Судини видаляли відразу після розтину тварин і вміщували до охолодженого сольового розчину Кребса такого складу (мМ): 132 NaCl, 4,7 KCl, 1,4  $NaH_2PO_4$ , 1,0  $MgCl_2$ , 1,8  $CaCl_2$ , 12,5  $NaHCO_3$ , 6,5 глюкози; рН 7,4 підтримували шляхом продування розчину повітрям з 5 %  $CO_2$ . Ізольовані судини очищували від залишків жирової та сполучної тканин, розрізали на фрагменти (артерії — на кільця шириною до 1 мм, вену — на поздовжні смужки) і зберігали охолодженими (4 °С) до проведення дослідів.

М'язові скорочення фрагментів судин досліджували в ізометричному режимі на експериментальній установці з реєстрацією даних за допомогою комп'ютерної програми DataTrax 2 (WPI, США). Фрагменти судин поміщали до проточної камери, заповненої підігрітим розчином Кребса (35 °С), розтягували зі сталим попереднім

навантаженням 0,5–1 г, залежно від типу судин, на двох металевих гачках, один з яких — рухомий і приєднаний до ємнісного тензOMETричного датчика. Життєздатність і скоротливу активність окремих фрагментів судин визначали за рівнем і стабільністю амплітуди їх скорочень під впливом гіперкалієвого розчину Кребса (KCl, 60 мМ) протягом 30–40 хв. Специфічну активність речовин з властивостями  $\alpha$ -адреноблокаторів оцінювали за ефектом пригнічення сили скорочення фрагментів судин, стимульованих Фенілефрином — агоністом  $\alpha_1$ -адренорецепторів [8].

Неінвазивне вимірювання артеріального тиску проводили на білих нелінійних статевозрілих нормотензивних щурах за допомогою комплексу Sphygmomanometer S-2 (HSE, Німеччина). Частоту серцевих скорочень і систолічний артеріальний тиск у хвостовій артерії щурів вимірювали до введення препаратів, через 2 і 3 год після введення.

У роботі використовували солі кваліфікації х. ч. і ч. д. а. вітчизняного виробництва, Фенілефрин і Диметилсульфоксид (ДМСО; SigmaChemicalCo, США). Дослідні зразки готували з лікарських форм препаратів у вигляді концентрованих розчинів Теразозину й Ерлотинібу у ДМСО. Для цього таблетку розтирали у порцеляновій ступці та кількісно перенесли до пробірки з відповідним розчинником. Одержані розчини центрифугували 15 хв при 12 000 г для видалення нерозчинних компонентів. Статистичну обробку та графічне оформлення результатів дослідження проводили з використанням комп'ютерних програм DataTrax 2 (WPI, США), Origin 6.1 (OriginLabCo, США) і Excel (Microsoft, США).

### Результати дослідження та їх обговорення

При вивченні впливу похідних хіназоліну ( $\alpha_1$ -адренобло-



каторів) на судинний тонус щурів препарати вводили перорально у дозах, одержаних шляхом зворотної екстраполяції мінімальних разових доз людини на тварину: Теразозин — 0,014 мг/кг, Ерлотиніб — 21,41 мг/кг, Празозин — 0,14 мг/кг, Доксазозин — 0,14 мг/кг, Альфузозин — 1,43 мг/кг [9].

Проведено дослідження впливу на судинний тонус  $\alpha_1$ -адреноблокаторів Теразозину, Празозину, Альфузозину, Доксазозину порівняно з Ерлотинібом, який блокує тирозинкіназу РЕФР і використовується в клініці для лікування недрібноклітинного раку легенів. Дія Ерлотинібуму на реакції гладеньких м'язів і гіпертрофію судинної стінки за участі  $\alpha_1$ -адреноблокаторів досі не визначена.

Дані, наведені на рис. 1, а, ілюструють зміни скоротливої активності ізольованих судин під впливом Теразозину, який є представником групи антагоністів  $\alpha_1$ -адренорецепторів, проте характеризується спорідненістю до усіх субтипів  $\alpha_1$ -адренорецепторів. Установлено, що аорта щурів реагувала на дію конкурентного блокатора —  $IC_{50} = (8,50 \pm 4,08) \cdot 10^{-4}$  мкг/мл. Разом із тим, значення середньоелективної діючої концентрації блокатора для мезентеріальної артерії —  $IC_{50} = (4,80 \pm 0,45) \cdot 10^{-2}$  мкг/мл і воротної вени —  $IC_{50} = (4,9 \pm 0,9) \cdot 10^{-2}$  мкг/мл свідчать, що ці судини чутливі до Теразозину.

Особливості відповіді ізольованих судин на Фенілефрин у присутності Теразозину,

імовірно, відбивають наявність функціональної або тканинспецифічної гетерогенності  $\alpha_1$ -адренорецепторів, що сьогодні вважають причиною невизначеності фармакологічного профілю численних антагоністів, а також предметом для експериментальних і клінічних досліджень.

Дані, наведені на рис. 1, б, ілюструють зміни скоротливої активності ізольованих судин під впливом Празозину, який є найвідомішим представником групи антагоністів  $\alpha_1$ -адренорецепторів, похідних хінозоліну. Установлено, що мезентеріальна артерія й аорта щурів реагували на дію Празозину —  $IC_{50} = (1,00 \pm 0,02) \cdot 10^{-3}$  і  $(3,0 \pm 0,4) \times 10^{-3}$  мкг/мл відповідно — близьким чином. Разом із тим

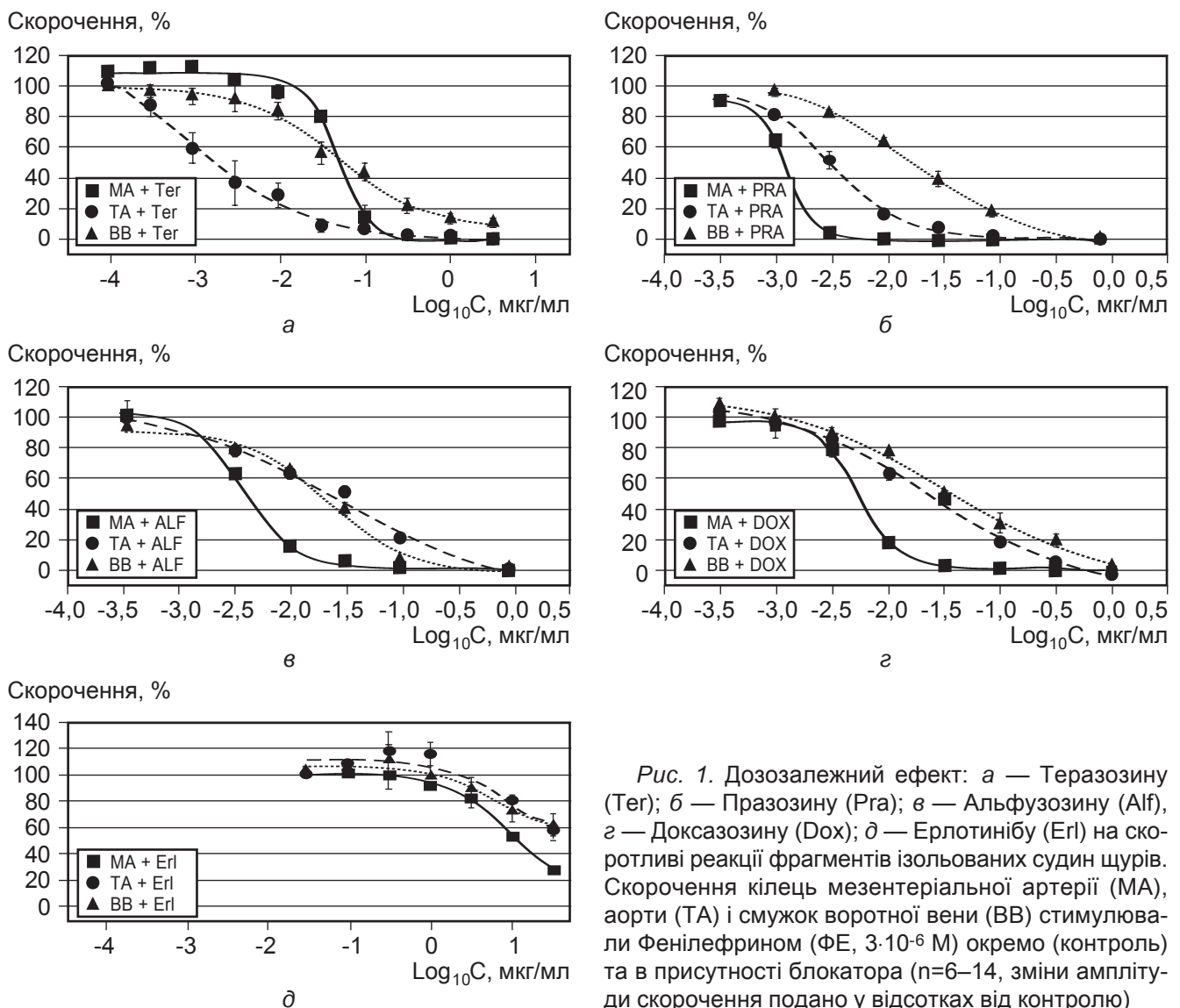


Рис. 1. Дозозалежний ефект: а — Теразозину (Ter); б — Празозину (Pra); в — Альфузозину (Alf), г — Доксазозину (Dox); д — Ерлотинібуму (Erl) на скоротливі реакції фрагментів ізольованих судин щурів. Скорочення кілець мезентеріальної артерії (МА), аорти (ТА) і смужок воротної вени (ВВ) стимулювали Фенілефрином (ФЕ,  $3 \cdot 10^{-6}$  М) окремо (контроль) та в присутності блокатора (n=6–14, зміни амплітуди скорочення подано у відсотках від контролю)

значення середньооефективної діючої концентрації блокатора для воротної вени —  $IC_{50} = (2,00 \pm 0,15) \cdot 10^{-2}$  мкг/мл) — демонструє їх меншу чутливість.

Результати дослідження, наведені на рис. 1, в, показують здатність Альфузозину знижувати скоротливу активність фрагментів судин, стимульованих Фенілефрином. Необхідно зазначити, що за параметрами відповіді (розслаблення в присутності блокатора) найбільш чутливими до дії блокатора були фрагменти мезентеріальної артерії; аорта і воротна вена реагували на Альфузозин однаково. Про це свідчать відповідні значення середньооефективної діючої концентрації блокатора для мезентеріальної артерії —  $IC_{50} = (4,00 \pm 0,21) \cdot 10^{-3}$  і  $(3,0 \pm 2,0) \cdot 10^{-2}$  мкг/мл відповідно та воротної вени —  $IC_{50} = (2,0 \pm 0,6) \cdot 10^{-2}$  мкг/мл.

Дані, наведені на рис. 1, г, ілюструють зміни скоротливої активності ізольованих судин під впливом Доксазозину, який також є представником групи антагоністів  $\alpha_1$ -адренорецепторів, а за спорідненістю до рецепторів наближається до Альфузозину. Установлено, що мезентеріальна артерія щурів найактивніше реагувала на дію конкурентного блокатора Доксазозину —  $IC_{50} = (5,00 \pm 0,22) \cdot 10^{-3}$  мкг/мл, які у поперед-

ніх дослідах. Разом із тим значення середньооефективної діючої концентрації блокатора для аорти —  $IC_{50} = (2,0 \pm 0,4) \times 10^{-2}$  мкг/мл і воротної вени —  $IC_{50} = (3,0 \pm 0,9) \cdot 10^{-2}$  мкг/мл свідчать, що ці судини значно менш чутливі.

Установлено, що Ерлотиніб (Тарцева) впливає на судинний тонус, але за параметрами пригнічення скоротливої активності фрагментів судин він значно поступається селективному антагоністу  $\alpha_1$ -адренорецепторів Теразозину як за величиною середньооефективної діючої концентрації для мезентеріальної артерії —  $IC_{50} = (9,54 \pm 2,23)$  мкг/мл, аорти —  $IC_{50} = (7,82 \pm 11,42)$  мкг/мл і воротної вени —  $IC_{50} = (5,53 \pm 2,7)$  мкг/мл, так і за максимальним ефектом (рис. 1, д).

Загалом усі порівнювані препарати — похідні хіназоліну — мають здатність пригнічувати фенілефрин-залежні скорочення ізольованих судин, притаманні  $\alpha_1$ -адреноблокаторам, що зумовлює їх гіпотензивну дію.

Показники частоти серцевих скорочень й артеріального тиску у щурів після введення Теразозину мали тенденцію до зниження протягом усього періоду спостережень (табл. 1). Подібна динаміка спостерігалася й у тварин, яким вводили Доксазозин. Це може свідчи-

ти про те, що максимальний ефект вищезгаданих препаратів розвивається протягом двох або більше годин.

Ерлотиніб привів до значущого зниження артеріального тиску у щурів через 3 год після введення. Показники частоти серцевих скорочень у щурів, яким вводили Ерлотиніб, знизилися через 2 год після введення, але через 3 год відновилися до вихідного рівня.

Альфузозин протягом періоду спостережень не виявив значущого впливу на систолічний тиск, достовірно підвищивши при цьому частоту серцевих скорочень щурів через 3 год після введення.

При практично незмінному рівні систолічного тиску частота серцевих скорочень щурів через 2 та 3 год після введення Празозину значуще підвищилася, що може свідчити про розвиток компенсаторних реакцій внаслідок падіння тиску судин під дією препарату.

## Висновки

Усі зазначені похідні хіназоліну (Теразозин, Празозин, Доксазозин, Альфузозин) мають здатність пригнічувати фенілефрин-залежні скорочення ізольованих судин і знижувати артеріальний тиск у щурів. Ці ефекти вперше відмічені й у Ерлотинібу, який використовується в онкологічній практиці

Таблиця 1

Середні значення частоти серцевих скорочень і систолічного артеріального тиску у щурів під дією препаратів хіназолінового ряду,  $M \pm m$ ,  $n=5$

Препарат	Середні значення частоти серцевих скорочень, уд./хв			Середні значення систолічного артеріального тиску, мм рт. ст.		
	До введення	Через 2 год після введення	Через 3 год після введення	До введення	Через 2 год після введення	Через 3 год після введення
Теразозин	458,60±22,14	427,20±25,35	424,00±44,21	102,20±3,21	93,80±1,85	88,00±9,42
Ерлотиніб (Тарцева)	447,00±16,81	395,00±8,01*	440,80±16,42	106,40±4,03	102,2±2,7	92,80±3,55*
Празозин	362,20±7,21	429,60±8,49*	420,20±13,81*	72,20±4,98	67,60±1,08	74,80±5,45
Доксазозин	385,80±28,73	383,80±17,78	376,60±12,65	95,00±4,37	86,60±3,28	72,20±10,37
Альфузозин	365,60±12,49	384,20±14,68	429,00±21,49*	87,40±4,83	89,00±2,98	84,20±5,96

Примітка. \* — рівень значущості  $p < 0,05$  порівняно з вихідними даними (показники частоти серцевих скорочень і систолічного артеріального тиску до введення препарату).



для лікування недрібноклітинного раку легенів.

Наявність близької дії похідних хіназоліну на судинний тонус й артеріальний тиск і вираженої протипухлинної дії Ерлотинібу при недрібноклітинному раку легенів у клінічній практиці потребує порівняльного вивчення їх протипухлинної дії з метою можливого розширення клінічних показань.

#### ЛІТЕРАТУРА

1. Шаназаров Н. А. Роль епидермального фактора росту і його рецептора в канцерогенезі: молекулярні механізми їх діяння / Н. А. Шаназаров, А. Х. Сабилов, С. М. Сироткіна // Російський біотерапевтичний журнал. – 2009. – Т. 8, № 4. – С. 85–90.

2. Steins M. Erlotinib / M. Steins, M. Thomas, M. Geißler // *Recent Results Cancer Res.* – 2014. – N 201. – P. 109–123.

3. Rahman A. F. Gefitinib / A. F. Rahman, H. M. Korashy, M. G. Kassem // *Profiles Drug Subst. Excip. Relat. Methodol.* – 2014. – N 39. – P. 239–264.

4. Desiniotis A. Advances in the Design and Synthesis of Prazosin Derivatives over the Last Ten Years / A. Desiniotis, N. Kyprianou // *Expert Opin. Ther. Targets.* – 2011. – Vol. 15, N 12. – P. 1405–1418.

5. Bilbro J. Therapeutic value of quinazoline-based compounds in pros-

tate cancer / J. Bilbro, M. Mart, N. Kyprianou // *Anticancer Res.* – 2013. – Vol. 33, N 11. – P. 4695–4700.

6. Roskoski R. Jr. ErbB/HER protein-tyrosine kinases: Structures and small molecule inhibitors / R. Jr. Roskoski // *Pharmacol. Res.* – 2014. – N 87. – P. 42–59.

7. Different subtypes of alpha1A-adrenoceptor mediating contraction of rat epididymal vas deferens, rat hepatic portal vein and human prostate distinguished by the antagonist RS 17053 / I. Marshall, R. P. Burt, G. M. Green [et al.] // *Br. J. Pharmacol.* – 1996. – Vol. 119, N 2. – P. 407–415.

8. Hussain M. B. Characterization of alpha1-adrenoceptor subtypes mediating contractions to phenylephrine in rat thoracic aorta, mesenteric artery and pulmonary artery / M. B. Hussain, I. Marshall // *Br. J. Pharmacol.* – 1997. – Vol. 122, N 5. – P. 849–858.

9. Застосування методів швидкої екстраполяції у фармакологічних дослідженнях / В. М. Шумейко, Н. І. Шарикіна, О. О. Хавич [та ін.] // Фармакологія та лікарська токсикологія. – 2009. – Т. 11, № 4. – С. 39–41.

#### REFERENCES

1. Shanazarov N.A., Sabirov A.Kh., Sirotkina S.M. Epidermal growth factor and its receptor participation in cancerogenesis: molecular mechanisms of action. *Rossiyskiy bioterapevticheskiy zhurnal* 2009; 8 (4): 85-90.

2. Steins M., Thomas M., Geißler M. Erlotinib. *Recent Results Cancer Res* 2014; 201: 109-123.

3. Rahman A.F., Korashy H.M., Kassem M G. Gefitinib. *Profiles Drug Subst. Excip. Relat. Methodol* 2014; 39: 239-264.

4. Desiniotis A., Kyprianou N. Advances in the Design and Synthesis of Prazosin Derivatives over the Last Ten Years. *Expert Opin. Ther. Targets* 2011; 15 (12): 1405-1418.

5. Bilbro J., Mart M., Kyprianou N. Therapeutic value of quinazoline-based compounds in prostate cancer. *Anticancer Res* 2013; 33 (11): 4695-700.

6. Roskoski R.Jr. ErbB/HER protein-tyrosine kinases: Structures and small molecule inhibitors *Pharmacol. Res* 2014; 87: 42-59.

7. Marshall I., Burt R.P., Green G.M. et al. Different subtypes of alpha1A-adrenoceptor mediating contraction of rat epididymal vas deferens, rat hepatic portal vein and human prostate distinguished by the antagonist RS 17053. *Br. J. Pharmacol* 1996; 119 (2): 407-415.

8. Hussain M.B., Marshall I. Characterization of alpha1-adrenoceptor subtypes mediating contractions to phenylephrine in rat thoracic aorta, mesenteric artery and pulmonary artery. *Br. J. Pharmacol* 1997; 122 (5): 849-858.

9. Shumeiko V.M., Sharykina N.I., Khavych O.O. et al. Application of rapid extrapolation method in pharmacological studies. *Pharmakologiya ta likarska toksikologiya* 2009; 11 (4): 39-41.

Надійшла 14.09.2015

Рецензент д-р мед. наук  
Р. С. Вастьянов

Передплачуйте  
і читайте



## ОДЕСЬКИЙ МЕДИЧНИЙ ЖУРНАЛ

Передплата приймається у будь-якому  
передплатному пункті

Передплатний індекс 48717

У випусках журналу:

- ◆ Теорія і експеримент
- ◆ Клінічна практика
- ◆ Профілактика, реабілітація, валеологія
- ◆ Новітні технології
- ◆ Огляди, рецензії, дискусії

