

УДК 615.21:599.323.4:591.413:547.46

О. І. НАБОКА, Р. П. ЖЕЛЯСКОВ, В. М. КРАВЧЕНКО, Т. С. САХАРОВА
Національний фармацевтичний університет

ВИВЧЕННЯ МІОТРОПНОЇ СПАЗМОЛІТИЧНОЇ АКТИВНОСТІ КАРБОРЕНУ НА ІЗОЛЬОВАНИХ КІЛЬЦЯХ ГРУДНОГО СЕГМЕНТУ АОРТИ ТА НИРКОВІЙ АРТЕРІЇ ЩУРІВ

У досліджах *in vitro* на кільцях ізольованої аорти і ниркової артерії щурів вивчені міотропні спазмолітичні властивості карборену — похідного анілідів хінолін-карбонової кислоти. Встановлено, що карборен знімає спазм судин, ініційований фенілефрином. Показник EC_{50} нової сполуки при дослідженні спазмолітичної активності на ізольованій аорті щурів складає $29,9 \pm 4,4$ мкмоль/л, на нирковій артерії — $67,5 \pm 21,5$ мкмоль/л.

Ключові слова: похідні анілідів хінолін-карбонової кислоти; карборен; судини; спазмолітики; аорта щурів; ниркова артерія

ВСТУП

Незважаючи на те, що в Україні виконуються Національні та Державні програми боротьби із серцево-судинними захворюваннями, на межі 100-річчя описання інфаркту міокарда на теперішній час ця проблема залишається актуальною [6]. Тому увага вчених постійно спрямована на пошук, фармакологічне вивчення та використання в медичній практиці нових, менш токсичних і більш ефективних лікарських засобів [10, 11].

Відомо, що хімічні речовини — похідні хінолін-карбонової кислоти є фармакологічно багатогранними [7, 13]. Багато представників цього класу проявляють діуретичну, аналгетичну, протизапальну та інші види активності [5, 8] та застосовуються як потенційні антигіпертензивні засоби [2, 3]. На кафедрі фармацевтичної хімії Національного фармацевтичного університету під керівництвом доктора хім. наук, професора України І. В. синтезовано новий ряд хімічних сполук — анілідів хінолін-карбонової кислоти, представником якого є 4-метоксибензамід-1-гідрокси-3-оксо-5,6-дигідро-3H-піроло-[3,2,1-ij]-хінолін-2-карбонової кислоти (умовна назва «карборен»). Експериментальним шляхом була доведена антигіпертензивна дія цієї сполуки, з'ясовані механізми реалізації антигіпертензивного ефекту [1, 4]. В досліджах встановлено, що карборен нормалізує порушення кислотно-лужної рівноваги та водно-електролітного обміну в умовах артеріальної гіпертензії [2]. У зв'язку з вищенаведеним метою нашого дослідження стало вивчення спаз-

молітичної активності нової сполуки. Дослідження проведені на базі відділу фармакології серцево-судинних засобів ДУ «Інститут фармакології та токсикології АМН України».

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Дослідження проводили на щурах обох статей лінії Вістар масою 160,0–190,0 г, які утримувались на стандартному раціоні віварію ДУ «Інститут фармакології та токсикології АМН України». Евтаназію тварин проводили шляхом цервікальної дислокації. В дослідженнях використовували ізольовані кільця грудного сегменту аорти та правої ниркової артерії експериментальних щурів. Аорту і ниркову артерію видаляли негайно після розтину і зберігали в охолодженому розчині Кребса-Рінгера. Ізольовані судини очищували від жирової та сполучної тканини на зовнішній поверхні, розрізали на кільця шириною 1–2 мм. Механографічне дослідження м'язових скорочень ізольованих судин проводили на експериментальній установці [9]. Дані реєструвались за допомогою аналогово-цифрового перетворювача (WPI LabTrax 4/16, США) на персональному комп'ютері з використанням програми DataTrax 2. Кільця судин розміщували в проточній горизонтальній камері (0,5 мл), яку перфузували розчином Кребса (1–1,5 мл/хв) при $37 \pm 0,5$ °C, та розтягували на двох сталевих гачках з попереднім навантаженням 15 mN. Силу скорочувальних реакцій судин реєстрували в ізометричному режимі за допомогою емнісних тензометричних датчиків (ГТК-0.1). Вимірювання амплітуди скорочень кілець аорти та ниркової артерії проводили піс-

ля стабілізації їх реакції на періодичну стимуляцію гіперкалієвим розчином Кребса протягом 40–60 хвилин. Рівень спазмолітичного ефекту обчислювали у відсотках відносно рівня максимального тонічного напруження, викликаного фенілефрином (1 мкмоль/л) [12]. Для розрахунку середньоєфективної концентрації ($\log EC_{50}$) застосовували графічний метод побудови кривих «доза–ефект» за допомогою програми Origin 7.5 (OriginLab Co., США). Дослідну сполуку розчиняли у диметилацетаміді та подавали в експериментальну камеру в наростаючій концентрації від 100 нмоль/л до 100 мкмоль/л. До щурів ставилися згідно з правилами «Європейської конвенції щодо захисту хребетних тварин, які використовуються в експериментальних та наукових цілях».

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Дослідження спазмолітичної активності карборену на ізольованих кільцях грудного сегменту аорти щурів продемонстрували, що нова сполука при низьких концентраціях (10^{-7} – 10^{-6} моль/л) здатна посилювати констрикцію, викликану фенілефрином (1 мкмоль/л). Максимальне підвищення рівня тонічного напруження спостерігається при 10^{-6} моль/л та складає $48,4 \pm 11,8\%$ (рис. 1). При збільшенні концентрації карборену в питомому розчині спостерігається поступове розслаблення ізольованих фрагментів аорти до $100,4 \pm 3,8\%$ при концентрації 10^{-4} моль/л.

Показник EC_{50} карборену при дослідженні спазмолітичної активності на ізольованій аорті щурів складає $29,9 \pm 4,4$ мкмоль/л (рис. 2).

При оцінці спазмолітичної активності карборену на нирковій артерії щурів динаміка розвитку дилататорної реакції залишалася схожою з такою, що відмічалася в експериментах на кільцях аорти, однак виявлені ефекти носили більш виражений характер (рис. 3). Збільшення концентрації дослідної сполуки в робочій камері до 10^{-6} моль/л підсилювало констрикцію, викликану фенілефрином, на $106,95 \pm 31,5\%$, а рівень розслаблення у відповідь на максимальну використану концентрацію досягав $273,3 \pm 65,6\%$. Середньоєфективна концентрація складає $67,5 \pm 21,5$ мкмоль/л (рис. 4).

ВИСНОВКИ

1. У дослідях *in vitro* на ізольованій аорті та нирковій артерії щурів (EC_{50} , $29,9 \pm 4,4$ та $67,5 \pm 21,5$ мкмоль/л, відповідно) встановлена спазмолітична активність карборену.
2. Спазм судин, ініційований фенілефрином, нівелюється карбореном здебільшого в концентрації 10^{-4} моль/л.

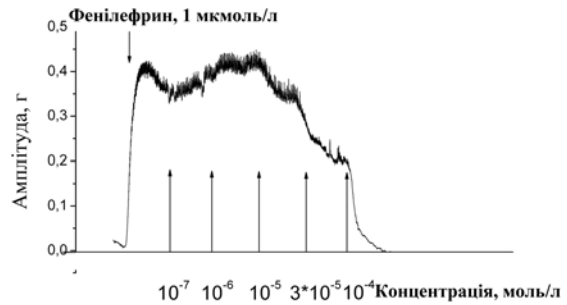


Рис. 1. Оригінальна крива скоротливої реакції аорти щурів у відповідь на фенілефрин (1 мкмоль/л) та карборен у концентраціях від 10^{-7} до 10^{-4} моль/л.

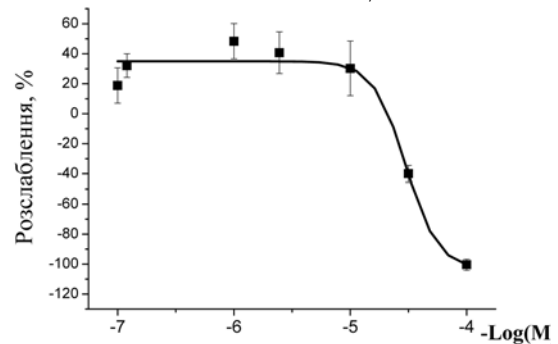


Рис. 2. Крива «доза–ефект» карборену на тлі констрикції кілець аорти фенілефрином 1 мкмоль/л, $n = 6$.



Рис. 3. Оригінальний запис скорочення ниркової артерії у відповідь на фенілефрин (1 мкмоль/л) та карборен у концентраціях від 10^{-7} до 10^{-4} моль/л.

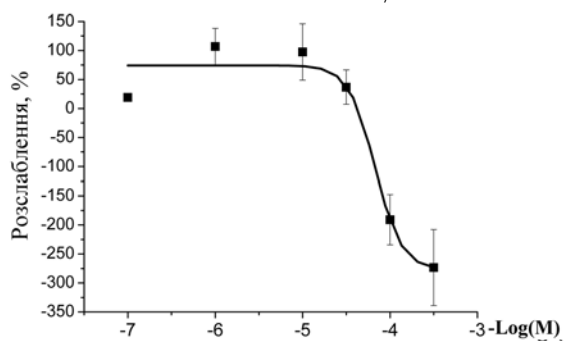


Рис. 4. Спазмолітична активність карборену на тлі констрикції кілець ниркової артерії фенілефрином 1 мкмоль/л, $n = 6$.

**ПЕРЕЛІК ВИКОРИСТАНИХ
ДЖЕРЕЛ ІНФОРМАЦІЇ**

1. Набока О.І. Гіпотензивна дія карборену в умовах індометацинової і вазоренальної гіпертензії / О.І. Набока // Медична хімія. — 2007. — Т.9, № 2. — С. 112–114.
2. Набока О.І. Механізми біохімічних порушень водно-електролітного обміну у спонтанно гіпертензивних щурів та перспектива їх корекції похідними хінолін-карбонових кислот / О.І. Набока // Вісник Харківського національного університету ім. В.Н. Каразіна. — 2008. — № 814, вип. 7. — С. 18–25.
3. Набока О.І. Нові похідні хінолін-карбонових кислот — перспективний клас діуретиків з гіпотензивною активністю / О.І. Набока // Актуальні проблеми синтезу і створення нових біологічно активних сполук та фармацевтичних препаратів: тез. доп. Нац. наук.-техн. конф. за міжнар. участю, 15–18 жовт. 2008 р. — Львів, 2008. — С. 203.
4. Набока О.І. Похідні хінолон-карбонових кислот як потенційні антигіпертензивні засоби / О.І. Набока // Человек и лекарство. — Украина: тез. доп. I Нац. конгр., 26–28 бер. 2008 р. — К., 2008. — С. 53–54.
5. Пат. 86286 Україна, МПК С 07 D 215/22 (2006.01), А 61 К 31.47. N-R-аміди-1-гідрокси-3-оксо-5,6-дигідро-3H-піроло-[3,2,1-sJ]-хінолін-2-карбонової кислоти, які виявляють діуретичну активність / І.В. Українець, Н.Л. Березнякова, О.В. Моспанова, О.І. Набока ; заявник Національний фармацевтичний університет. — Заявл.: 19.07.07. Опубл.: 25.09.07. — Бюл. №15.
6. Притула Т.П. Синтез та спазмолітична активність (дигідрохлоридів та четвертинних солей деяких адамантиловмісних похідних 1-алкокси-3-діалкіламіно-2-пропанолу / [Притула Т.П., Пупишева О.В., Короткий Ю.В., Мохорт М.А. та ін.] // ЖОФХ. — 2010. — Т. 8, вип. 1(29). — С. 25–29.
7. Українець І.В. Синтез и изучение закономерностей взаимосвязи «структура – биологическая активность» в ряду анилидов 1-гидрокси-3-оксо-5,6-дигидро-3H-пирроло-[3,2,1-ij]-хинолин-2-карбоновой кислоты / [И.В. Украинец, Е.В. Моспанова, Н.Л. Березнякова, О.И. Набока и др.] // Химия гетероцикл. соед. — 2007. — № 13(486). — С. 1761–1920.
8. Українець І.В. Анилиды 4-метил-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-карбоновой кислоты как потенциальные диуретики / [И.В. Украинец, Н.Л. Березнякова, В.И. Паршиков, О.И. Набока и др.] // Химия гетероцикл. соед. — 2008. — № 2(488). — С. 239–245.
9. Guedes D.N. Calcium antagonism and the vasorelaxation of the rat aorta induced by rotundifolone / [D.N. Guedes, D.F. Silva, J.M. Barbosa-Filho et al.] // Braz. J. Med. Biol. Res. — 2004. — Vol. 37(12). — P. 1881–1887.
10. Julius S. VALUE trial group. Outcomes in hypertensive patients at high cardiovascular risk treated with regimens based on valsartan or amlodipine: the VALUE randomised trial / [Julius S., Kjeldsen S.E., Weber M. et al.] // Lancet. — 2004. — Vol. 363. — P. 2022–2031.
11. Kaiser T. Influence of nebivolol and enalapril on metabolic parameters and arterial stiffness in hypertensive type 2 diabetic patients / [T. Kaiser, T. Heise, L. Nosek et al.] // J. Hypertens. — 2006. — Vol. 24. — P. 1397–1403.
12. Tirapelli C.R. Chronic ethanol consumption enhances phenylephrine-induced contraction in the isolated rat aorta / [C.R. Tirapelli, J. Al-Khoury, G. Bkaily et al.] // J. Pharmacol. Exp. Ther. — 2006. — Jan;316(1). — P. 233–241.
13. Ukrainets I.V. 4-Hydroxy-2-quinolones synthesis and study of structure-biologycal activity relationships in a series of 1-hydroxy-3-oxo-5,6-dihydro-3H-pyrrolo [3,2,1-ij] quinoline-2-carboxylic acid anilides / [I.V. Ukrainets, E.V. Mospanova, N.L. Bereznyakova, O.I. Naboka et al.] // Chemistry of Heterocyclic Compounds. — 2007. — Vol. 43, №12. — P. 1532–1539.

УДК 615.21:599.323.4:591.413:547.46

О.И. Набока, Р.П. Желясков, В.Н. Кравченко, Т.С. Сахарова

ИЗУЧЕНИЕ МИОТРОПНОЙ СПАЗМОЛИТИЧЕСКОЙ АКТИВНОСТИ КАРБОРЕНА НА ИЗОЛИРОВАННЫХ КОЛЬЦАХ ГРУДНОГО СЕГМЕНТА АОРТЫ И ПОЧЕЧНОЙ АРТЕРИИ КРЫС

В исследованиях *in vitro* на кольцах изолированной аорты и почечной артерии крыс изучены миотропные спазмолитические свойства карборена — производного анилидов хинолин-карбоновой кислоты. Установлено, что карборен снимает спазм сосудов, инициированный фенилэфрином. Показатель EC_{50} новой субстанции при исследовании спазмолитической активности на изолированной аорте крыс составляет $29,9 \pm 4,4$ мкмоль/л, на почечной артерии — $67,5 \pm 21,5$ мкмоль/л.

Ключевые слова: производные анилидов хинолин-карбоновой кислоты; карборен; сосуды; спазмолитики; арта крыс; почечная артерия крыс

UDC 615.21:599.323.4:591.413:547.46

O.I. Naboka, R.P. Zelyaskov, V.N. Kravchenko, T.S. Sakharova

STUDY OF MYOTROPIC SPASMOLYTIC ACTIVITY OF KARBORAN ON ISOLATED RINGS OF THORACIC FRAGMENT OF RATS AORTA AND ARTERIA RENALIS

In the given research *in vitro* on rings of isolated rat aorta and arteria renalis the myotropic spasmolytic features of karboran, which is derivative of analids of quinoline-carboxylic acids, have been discovered. The results of study have shown that karboran takes off the vessels' spasm which is initiated by phenylephrine. According to study of spasmolytic activity the EC_{50} index of the new connection equals $29,9 \pm 4,4$ mcM/l on the isolated rat aorta and $67,5 \pm 21,5$ mcM/l on the arteria renalis.

Key words: derivatives of analids of quinoline-carboxylic acids; karboran; vessels; spasmolytics; rat's aorta; rat's arteria renalis

Адреса для листування:
61002, м. Харків, вул. Мельникова, 12.
Кафедра біологічної хімії
Тел. (057) 706-30-99
e-mail: biochem@ukrfa.kharkov.ua

Надійшла до редакції:
01.11.2011 р.