

УДК 547.79 + 547.831 + 547.853 + 57.086

ДОСЛІДЖЕННЯ ВАЗОАКТИВНИХ ВЛАСТИВОСТЕЙ НОВИХ ПІРИДИНОВИХ ТА ПІРИМІДИНОВИХ ОСНОВ ТА ЇХНІХ КОНДЕНСОВАНИХ АНАЛОГІВ

І.Н.Яковенко, С.Р.Сливчук, В.С.Броварець

Інститут біоорганічної хімії та нафтохімії НАН України,
02660, м. Київ, вул. Мурманська, 1. E-mail: brovarets@bpci.kiev.ua

Ключові слова: піридини; піримідини; кровоносні судини; вазодилататори

Показана вазодилатуюча активність нових піридинових та піримідинових основ та їхніх конденсованих аналогів при дії на ізольовані та попередньо скорочені фенілефрином сегменти каротидних артерій кроликів.

THE INVESTIGATION OF VASOACTIVE PROPERTIES OF NEW PYRIDINE AND PYRIMIDINE BASES AND THEIR CONDENSED ANALOGUES

I.N.Yakovenko, S.R.Slivchuk, V.S.Brovarets

The vasodilating activity of new pyridine and pyrimidine bases and their condensed analogues with their action on the rabbit carotid arteries segments isolated and pre viously reduced with phenylephrine has been shown.

ИССЛЕДОВАНИЕ ВАЗОАКТИВНЫХ СВОЙСТВ НОВЫХ ПИРИДИНОВЫХ И ПИРИМИДИНОВЫХ ОСНОВАНИЙ И ИХ КОНДЕНСИРОВАННЫХ АНАЛОГОВ

И.Н.Яковенко, С.Р.Сливчук, В.С.Броварец

Показана вазодилатирующая активность новых пиридиновых и пириимидиновых оснований и их конденсированных аналогов при их действии на изолированные и предварительно сокращенные фенилэфрином сегменты каротидных артерий кроликов.

Вивчення біологічної активності нових хімічних сполук з метою їх можливого подальшого застосування в медичній практиці є одним з основних напрямків сучасної фармакології. Метою наших досліджень було вивчення впливу нещодавно синтезованих нових піридинових та піримідинових основ і їх конденсованих аналогів [1, 2] на тонус ізольованих сегментів судин (див. табл.). Дослідження проводились на каротидних артеріях кроликів, які є добре вивченими у фізіологічних експериментах. Оскільки судинний тонус, який *in vivo* регулюється нейроендокринною системою, *in vitro* близький до нульового значення, ізольовані сегменти судин попередньо скорочували агоністом $\alpha 1$ -адренорецепторів фенілефрином. Досліджувані сполуки розчиняли в диметилсульфоксиді (ДМСО). Для дослідження нами були вибрані каротидні артерії кроликів оскільки в контрольних експериментах концентрації ДМСО, що відповідали аліквотам ДМСО-розчинів досліджуваних сполук, не впливали на тонус саме цих артерій. На відміну від каротидних артерій кроликів, ізольовані сегменти аорти щурів дещо знижували свій тонус на фоні дії 0,1% розчину ДМСО. Кільцеві сегменти каротидних артерій кроликів діаметром 2,5 мм та довжиною 2 мм фіксувались ізометрично в камері з фізіологічним розчином

Кребса між сталевим стаціонарним гачком та ізометричним перетворювачем, з'єднаним з самописцем (TZ 213S, "Laboratorni pristroje", Чехія). У подальшому експериментальну камеру з судинами за допомогою перистальтичного насосу перфузували при 37°C розчином Кребса, який містив (ммоль/л): NaCl — 133; KCl — 4,7; CaCl₂ — 2,5; MgCl₂ — 1,2; NaHCO₃ — 10; NaH₂PO₄ — 1,38; глюкозу — 7,8; HEPES — 10 (pH 7,4). Досліджувані сполуки додавали до перфузуючого судинний сегмент фізіологічного розчину Кребса і після досягнення плато змін судинного тонусу у відповідь на дію досліджуваної сполуки проводили відмивку ізольованого сегмента артерії від сполуки фізіологічним розчином Кребса.

Дію сполук на тонус судин порівнювали з дією відомого протимікозного лікарського засобу групи азолів — кетоконазолу, антимікотичні властивості якого пов'язують з його здатністю пригнічувати фермент цитохром P450 14-альфа-деметилазу (P45014DM), який бере участь у синтезі з ланостеролу основного компоненту біомембран грибків ергостеролу. У літературі також відмічено, що антимікотичні препарати кетоконазол, міконазол, еконазол та клотримазол [3, 4] також пригнічують інші ізоформи цитохрому P450, в тому числі фермент епоксигеназу, що синтезує із арахідонової

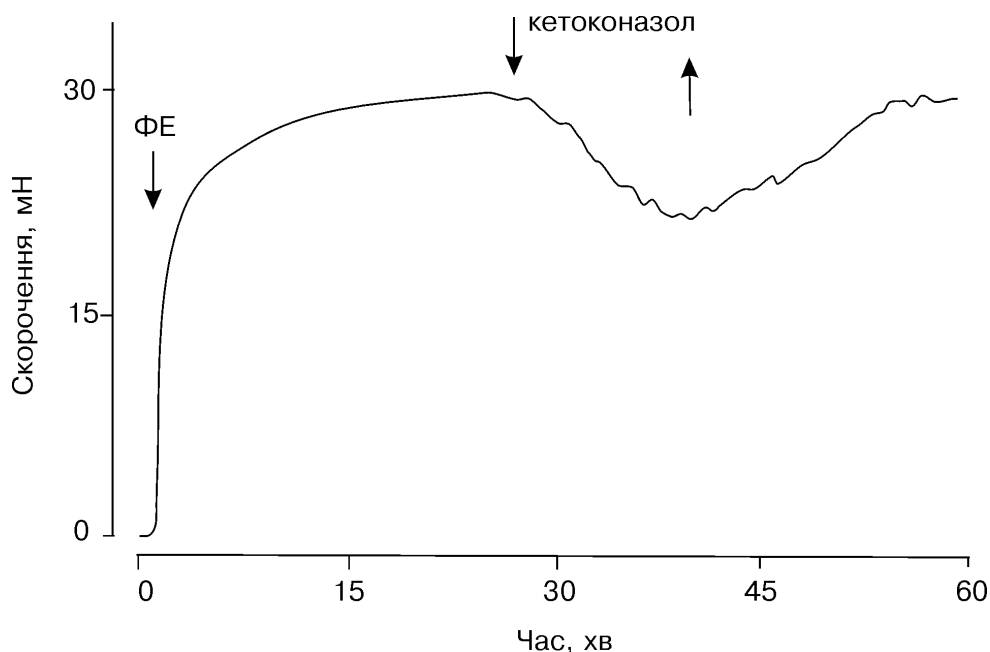


Рис. 1. Дія кетоконазолу на ізольовані сегменти каротидних артерій кроликів.

кислоти біологічно активні епоксиейкозатрієнові кислоти. Це дозволяє використовувати зазначені препарати в модельних наукових дослідженнях як інгібітори епоксигенази для вивчення внутрішньоклітинної сигналізації в біологічних об'єктах.

На рис. 1, 2 показана типова динаміка зміни тону ізольованих сегментів каротидних артерій кроликів при дії кетоконазолу (рис. 1) та синтезованого нами 4-фенілсульфоніл[1,2,3,4]тетразоло[1,5-а]хіноліну (рис. 2), який виявив найбільшу активність серед досліджених сполук. Сегменти судин попередньо скорочували фенілефрином (ФЕ, $1 \cdot 10^{-5}$ моль/л). Стрілками показані моменти введення і видалення речовин з перфузуючого розчину. Сила скорочення представлена в міліньютонках (мН). Як видно з рис. 1 та 2, дія сполук була оборотною і після відмивки сегментів артерій від

них судинний тонус повертався до вихідного значення. Подібний ефект спостерігався і для інших піридинових і піримідинових основ, що досліджувалися в цій роботі.

Досліджені нами піридинові та піримідинові основи та їх конденсовані аналоги не викликали скорочення ізольованих сегментів каротидних артерій кроликів, а деякі з них (5,6) у концентрації $1 \cdot 10^{-5}$ моль/л призводили до суттєвої вазодилатації попередньо скорочених фенілефрином артерій. Таким же чином діяв відомий лікарський засіб кетоконазол. Найбільшу вазодилатуючу активність проявляла сполука (6), яка в концентрації $1 \cdot 10^{-5}$ моль/л та $1 \cdot 10^{-6}$ моль/л достовірно зменшувала тонус судин на $26,9 \pm 1,4$ та $72 \pm 2,1\%$ відповідно порівняно з контролем. Заміна фенілтіогрупи у сполуці (6) на фенілсульфонільну групу

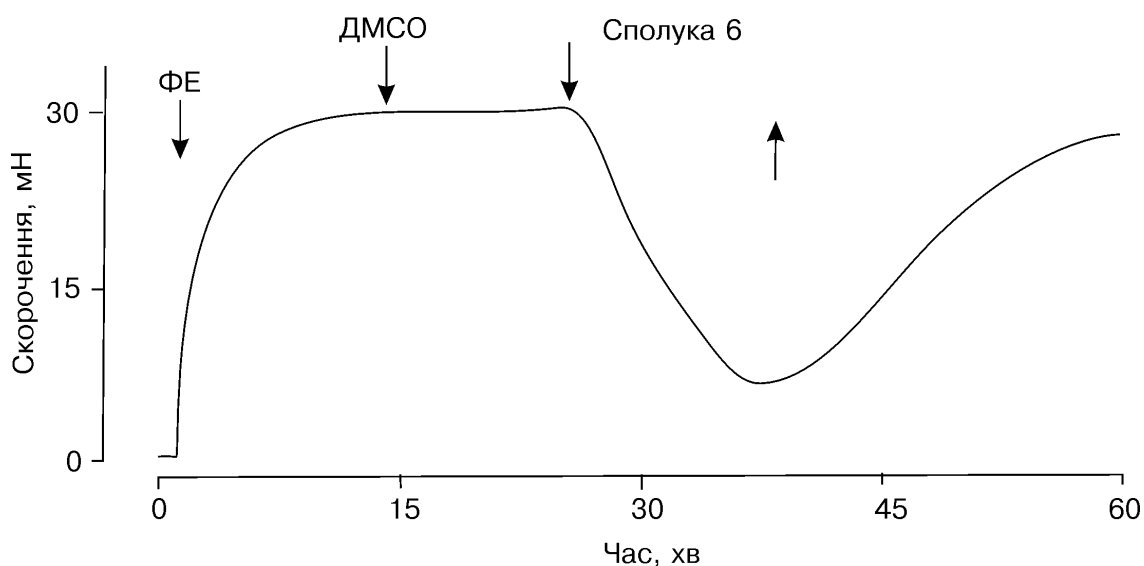


Рис. 2. Дія 4-фенілсульфоніл[1,2,3,4]тетразоло[1,5-а]хіноліну (6) на ізольовані сегменти каротидних артерій кроликів.

Таблиця

Вплив нових піридинових та піримідинових основ і їх конденсованих аналогів на тонус попередньо скорочених фенілефрином ізольованих сегментів каротидних артерій кроликів.

Показники ($M \pm m$; $n = 3$) розраховані як процент від прийнятого за 100% скорочення, викликаного фенілефрином у концентрації $1 \cdot 10^{-5}$ моль/л

Сполука №	Формула	Процент від скорочення, викликаного фенілефрином	
		Концентрація	
		$1 \cdot 10^{-5}$ моль/л	$1 \cdot 10^{-6}$ моль/л
1		97,1±1,9	98,3±1,8
2		97,9±2,1	99,9±1,1
3		84,8±7,0	94,9±2,1
4		84,9±7,3	94,4±1,8
5		71,6±4,8*	91,9±3,1
6		26,9±1,4*	72,0±2,1*
7		89,0±4,0*	99,1±1,2
8		92,0±4,0	98,9±2,0
9	Кетоназол	66,4±5,7*	92,9±2,6

* - значення достовірно відрізняються від контролю ($p < 0,05$).

помітно зменшує вазодилатуючу активність (див. сполуку 7 в табл.).

Зважаючи на те, що епоксіейкозатрієнові кислоти є ендogenousними вазодилаторами, пригнічення їх синтезу кетоназолом повинно було б призводити до вазоконстрикції. Однак при дії кетоназолу та досліджуваних нами сполук спостерігалася вазодилатація. Це може бути викликано тим, що ці сполуки також здатні змінювати рівень внутрішньоклітинного кальцію та активність іонних каналів у різних типах клітин [5-8]. Вони зв'язуються з гемом ряду ферментів та пригнічують їх активність, у тому числі тих, що беруть участь у метаболізмі лікарських засобів, синтезі стероїдів [9, 10] та оксиду азоту [11, 12]. Як відмічено в літературі, у великих магістральних судинах, таких як каротидна артерія кроликів, аорта щурів і кроликів, ефекти антимикотичних препаратів (кетоназолу, міконазолу) можуть бути обумовлені в основному їх прямою дією на K^+ - та Ca^{2+} -іонні канали [9, 11, 12-14], оскільки в присутності арахідонової кислоти ці судини не продукують епоксіейкозатрієнових кислот [15-19].

Як відомо, фізіологічний механізм скорочення судин запускається шляхом збільшення концентрації Ca^{2+} в цитозолі судинних міоцитів. Зважаючи на це, можна припустити, що досліджені нами сполуки можуть приводити до зменшення рівня цитозольного Ca^{2+} в гладком'язових клітинах судин і таким чином викликати вазодилатацію. Однак, визначення детального механізму такої дії потребує додаткових досліджень.

Висновки

1. Серед нових піридинових та піримідинових основ і їх конденсованих аналогів знайдені вазоактивні сполуки, які в концентраціях $1 \cdot 10^{-5}$ моль/л приводять до дилатації каротидних артерій кроликів.

2. Найбільшу вазодилатуючу активність серед досліджених сполук у концентраціях $1 \cdot 10^{-5}$ - $1 \cdot 10^{-6}$ моль/л виявив 4-фенілсульфоніл[1,2,3,4]тетразоло[1,5-a]хінолін, а це стимулює інтерес до більш глибокого вивчення такого класу сполук з метою визначення детального механізму їх дії.

Література

1. Сливчук С.Р., Русанов Э.Б., Броварец В.С. // *ЖОФХ*. — 2006. — Т. 4, №3. — С. 62-68.
2. Сливчук С.Р., Броварец В.С., Драч Б.С. // *Доп. НАН України*. — 2006. — №3. — С. 146-152.
3. Capdevila J., Gil L., Orellana M. et al. // *Arch. Biochem. Biophys.* — 1988. — Vol. 261, №2. — P. 257-263.
4. Zou A.P., Ma Y.H., Sui Z.H. et al. // *J. Pharmacol. Exp. Ther.* — 1994. — Vol. 268, №1. — P. 474-481.
5. Devor D.C., Singh A.K., Gerlach A.C. et al. // *Am. J. Physiol. Cell Physiol.* — 1997. — Vol. 273, №2. — P. C531-C540.
6. Dumaine R., Roy M.L., Brown A.M. // *J. Pharmacol. Exp. Ther.* — 1998. — Vol. 286, №2. — P. 727-735.
7. Rittenhouse A.R., Parker C., Brugnara C. et al. // *Am. J. Physiol. Cell Physiol.* — 1997. — Vol. 273, №1. — P. C45-C56.

Робота виконана завдяки фінансовій підтримці Українського науково-технологічного центру (УНТЦ), проект 3017(R).

8. Rittenhouse A.R., Vandorpe D.H., Brugnara C., Alper S.L. // *J. Membr. Biol.* — 1997. — Vol. 157, №2. — P. 177-191.
9. Rodrigues A.D., Gibson G.G., Ioannides C., Parke D.V. // *Biochem. Pharmacol.* — 1987. — Vol. 36, №24. — P. 4277-4281.
10. Sheets J.J., Mason J.I., Wise C.A., Estabrook R.W. // *Biochem. Pharmacol.* — 1986. — Vol. 35, №3. — P. 487-491.
11. Griscavage J.M., Hobbs A.J., Ignarro L.J. // *Adv. Pharmacol.* — 1995. — Vol. 34. — P. 215-234.
12. Hurshman A.R., Marletta M.A. // *Biochemistry.* — 1995. — Vol. 34, №16. — P. 5627-5634.
13. Alvarez J., Montero M., Garcia-Sancho J. // *J. Biol. Chem.* — 1992. — Vol. 267, №17. — P. 11789-11793.
14. Villalobos C., Fonteriz R., Lopez M.G. et al. // *FASEB J.* — 1992. — Vol. 6, №9. — P. 2742-2747.
15. Oyekan A.O., McGiff J.C., Rosencrantz-Weiss P., Quilley J. // *J. Pharmacol. Exp. Ther.* — 1994. — Vol. 268, №1. — P. 262-269.
16. Pfister S.L., Spitzbarth N., Nithipatikom K. et al. // *J. Biol. Chem.* — 1998. — Vol. 273, №47. — P. 30879-30887.
17. Pfister S.L., Spitzbarth N., Nithipatikom K. et al. *Endothelium- Dependent Hyperpolarizing Factors* / Ed. by P.M.Vanhoutte. — Amsterdam: Harwood, 1999. — P. 61-67.
18. Campbell W.B., Harder D.R. // *Circ. Res.* — 1999. — Vol. 84, №4. — P. 484-488.
19. Mombouli J.V., Vanhoutte P.M. // *Trends Pharmacol. Sci.* — 1997. — Vol. 18, №7. — P. 252-256.

Надійшла до редакції 20.03.2007 р.