

УДК 577.353.3

П. Вірич, асп., О. Шелюк, канд. біол. наук, В. Мартинюк, д-р біол. наук
Київський національний університет імені Тараса Шевченка, Київ,
В. Павловський, д-р хім. наук
Фізико-хімічний інститут імені О.В. Богатського НАН України, Одеса

ОСОБЛИВОСТІ БРАДИКІНІН-ІНДУКОВАНОГО СКОРОЧЕННЯ ГЛАДЕНЬКИХ М'ЯЗІВ ШЛУНКУ ЗАЛЕЖНО ВІД КОНЦЕНТРАЦІЇ СПОЛУК НА ОСНОВІ 3-ЗАМІЩЕНИХ 1,4-БЕНЗДІАЗЕПІН-2-ОНІВ

Досліджено вплив сполук на основі 3-заміщених-1,4-бенздіазепін-2-онів на скоротливу активність гладеньких м'язів шлунку щурів. Дія речовин МХ-1626, МХ-1775 схожа за патернами скорочення з конкурентними інгібітором брадикініну – des-Arg9-[Leu8]-Bradykinin acetate, що спостерігається у вигляді зростання нормованої швидкості скорочення по мірі зростання кількості брадикініну і характеризується помітним сповільненням першої фази скорочення. Найбільш ефективними 3-замінені 1,4-бенздіазепін-2-они виявились за низьких концентрацій брадикініну, при збільшенні якого їх дія зменшується.

Ключові слова: гладенькі м'язи, механокінетичні параметри, 3-заміщені 1,4-бенздіазепін-2-они.

Вступ

Біль являє собою серйозну клінічну, соціальну та економічну проблеми. Практично всі травми та захворювання людини супроводжуються відчуттям болю. На сьогодні на передній план вийшла проблема нейропатичного болю, як одного з ускладнень деяких захворювань. Такий стан часто виникає в результаті спазму судин та інших органів з гладенькими м'язами (ГМ) в своєму складі. Це може призводити до розвитку депресивних та тривожних станів, а також інших психічних розладів.

На цей час існує спектр знеболювальних препаратів, які широко використовуються в медицині, але переважна більшість з них не володіє повним набором знеболюючих властивостей та має ряд побічних ефектів.

Вважається, що однією з систем організму, яка відповідає за больову чутливість являється калікреїнінова система, що також залучена до регуляції функцій гладеньких м'язів судин та шлунково-кишкового тракту [10]. Дана система є важливою ланкою при хронічному болю, запаленні, алергії, травмах, хворобі Альцгеймера та ін. Одним з основних складових даної системи являється брадикінін (БК), що представляє собою пептид, синтезований за ензиматичної дії калікреїнів на кініногенові попередники та складається з 9 амінокислотних залишків [9]. Клітинна відповідь на дію цього пептиду опосередковується активацією брадикінінових рецепторів двох підтипів – V_1 та V_2 [10], що належать до родини рецепторів спряжених з G-білками, та опосередковують свою дію через G_q білки. Це, в свою чергу, супроводжується синтезом вторинних посередників – інозитол-1,4,5-трифосфату та діацилгліцеролу. V_2 -рецептори є конститутивними, а їх експресія тканинно-специфічно посилюється запальними цитокінами, зокрема, інтерлейкіном-1 і факторами некрозу пухлин α та β . V_1 -рецептори переважно експресуються в умовах розвитку травми і запалення. В гладеньких м'язах дихальних шляхів, шлунковокишкового тракту та міометрію активація рецепторів БК спричиняє скорочення. На противагу цьому, переважною реакцією ГМ судин на аплікування БК є розслаблення, внаслідок чого підвищується проникність судинної стінки і розвивається набряк оточуючих тканин; як наслідок, спостерігається фосфоліпаза A_2 -опосередковане вивільнення простагландинів і лейкотрієнів [2]. Як правило, такі клітинні відповіді на дію БК опосередковані Ca^{2+} -залежними механізмами внутрішньоклітинного сигналіну.

Науковий колектив Фізико-хімічного інституту НАН України ім. О.В. Богатського запропонував новий клас перспективних сполук на основі 3-заміщених 1,4-бенздіазепінів, які демонструють анальгетичний ефект і, ймовірно, інгібують БК рецептори. В науковій літературі описано нові біологічні мішені, з якими можуть вза-

ємодіяти бенздіазепіни, і, відповідно, нові впливи похідних бенздіазепінів на фізіологічні й патологічні процеси в організмі, включаючи ефекти при зв'язуванні з ГАМК_A рецепторами, такі як анальгетичні (протизапальні й знеболюючі) і антигіперальгезивні (купірування надчутливості до болю) [1, 6, 11]. Експериментальні дані демонструють здатність деяких похідних бенздіазепінів проявляти чітку антигіперальгезивну активність відносно запального та невропатичного болю в моделях на тваринах. Деякі похідні бенздіазепінів можуть викликати глибоку анальгезію у тварин. Подальша селекція перспективних сполук потребує всебічної оцінки їх біологічної активності і ретельного дослідження молекулярних і системних механізмів дії.

Із врахуванням вищенаведеного з'ясування механізмів дії 3-заміщених 1,4-бенздіазепінів на спряження збудження та скорочення в гладеньком'язовій тканині, є важливим як з фундаментальної, так і з практичної точок зору. Результати наших попередніх досліджень доводять, що гладенькі м'язи є чутливими мішенню дії різноманітних сполук, в тому числі і брадикініну та його антагоністів – похідних бенздіазепіну [1].

Метою роботи було вивчення закономірностей дії бенздіазепінів на механокінетичні параметри викликані брадикініною деполаризацією скорочень мультиклітинних препаратів ГМ шлунку щурів.

Матеріали та методи

Дослідження скоротливої активності гладеньких м'язів шлунку щурів проводили в ізометричному режимі. Для цього самців щурів масою 240-260 г декапітували, вилучали шлунок та поміщали в розчин Кребса. Усі маніпуляції з тваринами проводили згідно з Міжнародною конвенцією роботи з тваринами та Законом України "Про захист тварин від жорстокого поводження". Смужки розміром 1,5-2x10 мм, які попередньо були очищені від серозної та слизової оболонки розміщували в робочій камері з проточним розчином Кребса (швидкість протікання 1,5 мл/хв), термостатованій при 37°C. Препарат перебував під пасивним натягом силою 10 мН та інкубувався 1 год до появи спонтанних скорочень або сталих механо-кінетичних параметрів скорочення у відповідь на стимуляцію гіперкалієвим розчином. Реєстрацію сигналів проводили за допомогою модулю збору даних m-DAQ12 (Holit Data Systems Ltd., Україна) та програмного забезпечення PowerGraph Professional 3.3.

Для дослідів використовували розчин Кребса (мМ): 120,4 NaCl; 5,9 KCl; 15,5 NaHCO₃; 1,2 NaH₂PO₄; MgCl₂ -1,2; 2,5 CaCl₂; 11,5 глюкоза; рН розчину становив 7,4. Гіперкалієвий розчин (концентрація іонів K 80 мМ) готували шляхом ізотонічної заміни у вихідному розчині Кребса необхідної частини іонів Na на еквімолярну кількість іонів калію. Необхідну концентрацію брадикі-

ніну в інкубаційному розчині (від 10^{-10} до 10^{-5} М) одержували шляхом внесення аліквоти маточного розчину в інкубаційну камеру.

Бенздіазепіни попередньо розчиняли в диметилсульфоксиді (DMSO) та вносили в розчин Кребса (остаточно вміст органічного розчинника складав 1% від загального об'єму розчину). Дію досліджуваних речовин вивчали за однаковим протоколом експерименту, сполуки вносили в розчин Кребса за 30 хв до реєстрації механічної активності препаратів. Кінцева концентрація похідних 3-заміщених 1,4-бенздіазепінонів в інкубаційному середовищі складала 10^{-10} , 10^{-8} і 10^{-6} М. Синтез та властивості 3-заміщених 1,4-бенздіазепінонів описані в роботах [8, 13, 14].

В якості контрольних використовували скоротливі відповіді гладеньком'язових смужок шлунку щурів, до інкубаційного середовища яких додавали аліквоту DMSO, яка не перевищувала 1% від загального об'єму інкубаційного середовища.

Для порівняльної оцінки біологічних ефектів похідних 3-заміщених 1,4-бенздіазепінонів проводили також дослідження брадикінін-індукованого скорочення гладеньком'язових смужок на фоні аплікації конкурентного інгібітора рецепторів брадикініну des-Arg9-[Leu8]-Bradykinin acetate.

Вивчення механокінематики процесу скорочення м'язових препаратів здійснювали відповідно до методу [4]. Перевагою даного аналізу є його незалежність від амплітуди скоротливих відповідей. Це дає можливість коректно порівнювати дані, одержані на м'язових препаратах різного розміру.

Статистичну та математичну обробку результатів здійснювалась за загальноприйнятими методами варіаційної статистики за допомогою пакетів програм "Statistica, 8.0" та "Origin Lab 8.0".

Результати та обговорення

За фізіологічних умов основним індуктором скорочень ГМ є позаклітинний Ca^{2+} . Зростання його концентрації в міоцитах може бути опосередковане через потенціал- та рецепторкервовані каліцієві канали.

Відповідно ми вивчали вплив похідних 3-заміщених 1,4-бенздіазепінонів на скоротливі відповіді препаратів ГМ шлунку щурів у випадку активації проведення збуджуючого сигналу шляхами фармакомеханічного спряження збудження-скорочення. Але початково виникла потреба розглянути особливості дії брадикініну та його конкурентного інгібітора на гладенькі м'язи шлунку, оскільки в літературі описаний вплив даного пептиду на м'язовий тонус уретри [7], кровоносних судин [3, 5, 12], тоді як його дія на шлунок не відома. На рис.1 (крива 1) наведено лінеаризацію механограм першої фази скорочень викликаних брадикініном в концентраціях від 10^{-10} до 10^{-5} М. При цьому нормована максимальна швидкість скорочення V_n приймала значення від $5,25 \pm 0,21$ ($r = 0,98 - 0,99$) при 10^{-10} М до $3,74 \pm 0,13$ при 10^{-5} М, зберігаючи лінійність.

Сила брадикінін-індукованого скорочення достовірно зменшується в присутності конкурентного інгібітора des-Arg9-[Leu8]-Bradykinin acetate. Крім того аплікація цієї речовини, як правило, зменшує тривалість процесу "скорочення-розслаблення", прискорюючи в основному першу фазу наростання сили, що призводить до статистично достовірного зростання величини нормованої швидкості V_n . Так за концентрації антагоністу 10^{-6} М та 10^{-8} М швидкість скорочення зростає на 28,7% та 32,9%, відповідно, в діапазоні аплікації концентрацій БК 10^{-10} - 10^{-5} М (рис.1; криві 2, 3). Схожа тенденція спостерігається і для низьких кількостей (10^{-10} М) des-Arg9-[Leu8]-Bradykinin acetate, але достовірного зростання V_n не спостерігається (рис.1; крива 4).

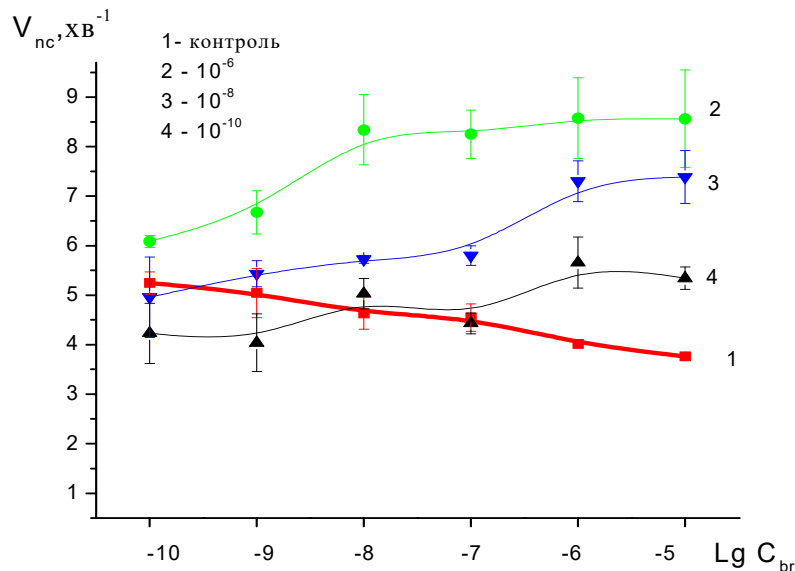


Рис.1. Вплив різних концентрацій конкурентного інгібітора des-Arg9-[Leu8]-Bradykinin acetate (10^{-10} , 10^{-8} і 10^{-6} М) на нормовану максимальну швидкість скорочення гладеньких м'язів шлунку щурів викликану брадикініном в діапазоні концентрацій C_{br} 10^{-10} – 10^{-5} М (крива 1)

Використовуючи отримані дані в присутності високоселективного конкурентного інгібітора брадикінінових рецепторів В₂-типу des-Arg9-[Leu8]-Bradykinin acetate в якості контрольних, ми провели дослідження впливу на скоротливу активність ГМ кільцевих м'язів шлунку щурів

наступних похідних 3-заміщених 1,4-бенздіазепінонів: MX-1626, MX-1775, MX-2011, MX-1785 (рис.2).

Максимальна нормована швидкість скорочення ГМ в присутності MX-1626 в концентраціях 10^{-10} , 10^{-8} та 10^{-7} М зменшується порівняно з контрольними значеннями при аплікаціях БК 10^{-10} - 10^{-7} М з $5,25 \pm 0,21$ до

$3,47 \pm 0,18$ (10^{-6} М), $2,77 \pm 0,65$ (10^{-8} М), $3,52 \pm 0,08$ (10^{-10} М), відповідно ($M \pm m$; $p < 0,05$). Зростання кількості агоністу призводить до зменшення різниці в швидкостях скорочення, та за концентрації БК 10^{-5} М і МХ-1626 10^{-10} М вона повністю зникає, причому по всьому діапазону концентрацій агоністу не змінюється V_n .

Таким чином, ефект бенздіазепінового похідного за концентрації 10^{-8} М схожий з таким високоселективного конкурентного інгібітора В₂-рецепторів, що проявляється у вигляді нелінійного зростання нормованої швидкості з $2,77 \pm 0,65$ до $4,92 \pm 0,71$ при збільшенні кількості індуктора скорочення.

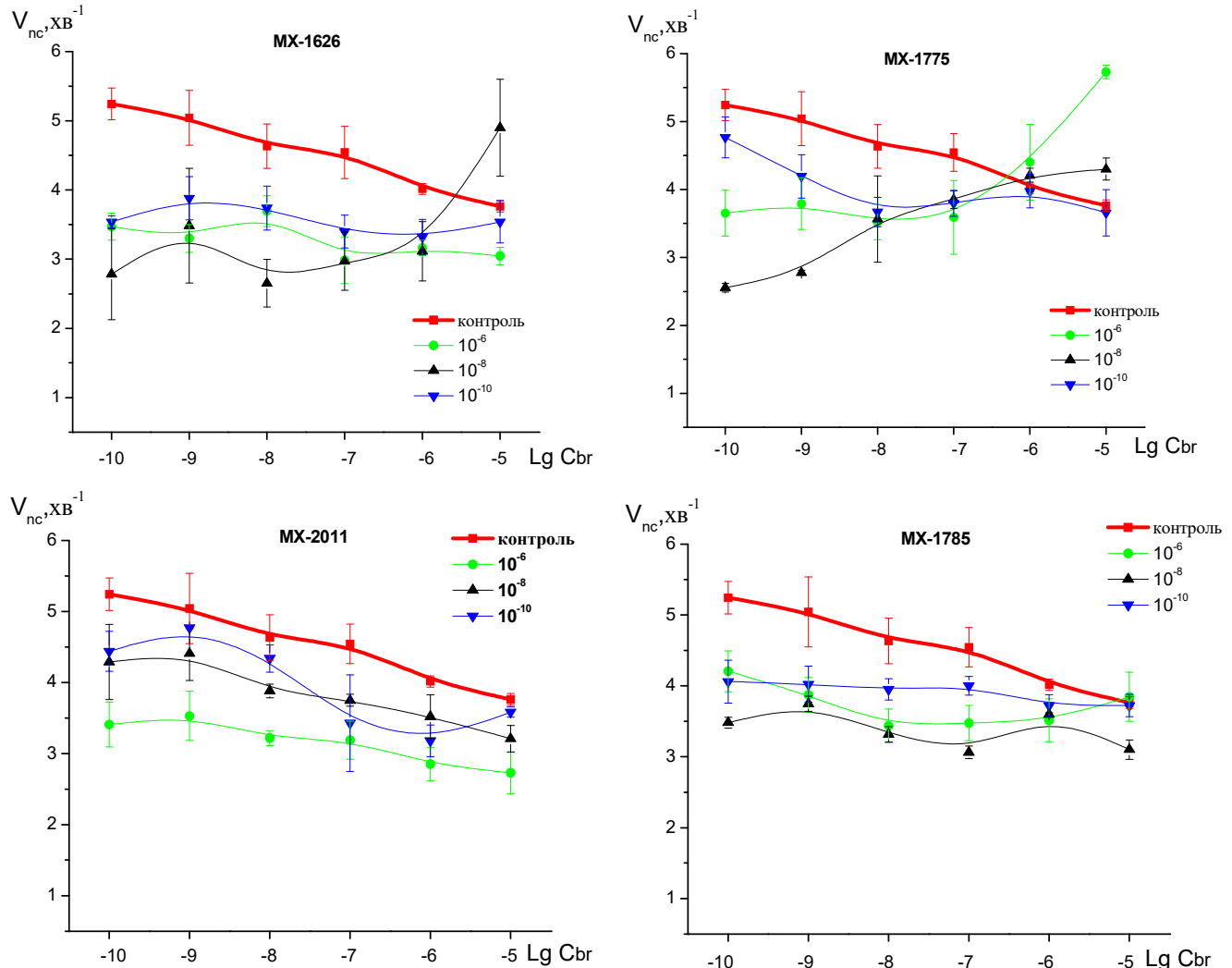


Рис.2. Вплив різних концентрацій похідних 3-заміщених 1,4-бенздіазепінів (10^{-10} , 10^{-8} і 10^{-6} М) на нормовану максимальну швидкість скорочення гладеньких м'язів шлунку щурів викликану брадикініном в діапазоні концентрацій $C_{br} 10^{-10}$ – 10^{-5} М, прийнятим за контроль

Аплікація БК (10^{-10} М) після 30 хв попередньої інкубації препаратів в розчині Кребса з МХ-1775 (10^{-8} та 10^{-6} М) супроводжувалась значимим сповільненням скорочення ГМ на 51,6% і 30,4% відповідно порівняно з контролем, прийнятим за 100%. Даний ефект знижується при зростанні кількості агоністу і повністю зникає за концентрації БК 10^{-6} М. Виявилось, що в умовах дії активатора в концентрації 10^{-5} М значення нормованої максимальної швидкості V_n першої фази скорочення зростало порівняно з контролем на 34,6% для 10^{-6} М МХ-1775 та на 12,8% для 10^{-8} М (зміни були вірогідними щодо контролю, $p < 0,05$).

Як було встановлено, обидві досліджувані речовини справляють вірогідний ефект конкурентного інгібування В₂-рецепторів брадикініну в концентраціях 10^{-8} та 10^{-6} М. Проте наднизькі кількості (10^{-10} М) МХ-1775 не виявляють такої активності.

Також здійснювали перевірку можливої модифікації 3-заміщеним 1,4-бенздіазепіном МХ-2011 скоротли-

вої активності гладеньких м'язів шлунку щурів. Як можна бачити з рис. 2 значення нормованої швидкості скорочення за аплікації брадикініну (10^{-10} М) вірогідно знижувались з $5,25 \pm 0,21$ до $3,42 \pm 0,33$ при 10^{-6} М МХ-2011, до $4,27 \pm 0,55$ при 10^{-8} М і до $4,43 \pm 0,29$ при 10^{-10} М. Так, за умов попередньої інкубації гладеньком'язових препаратів в розчині Кребса з МХ-2011 (10^{-8} та 10^{-6} М) спостерігалось подальше лінійне зменшення V_n при зростанні кількості агоністу. Аналіз механограм (рис. 2) показав, що за кінцевої концентрації БК (10^{-5} М) розрахований параметр V_n приймав значення, відповідно, $2,72 \pm 0,29$ для 10^{-6} М та $3,21 \pm 0,17$ для 10^{-8} М МХ-2011, що, на 27,2% і 14,2% вірогідно менше аналогічного показника контролю. Скоротлива активність ГМ в присутності 10^{-10} М МХ-2011 не виявляє лінійної залежності при змінах кількості агоністу.

Досліджуваний нами бенздіазепіном МХ-1785 пригнічував V_n за його концентрації у омиваючому розчині 10^{-6} М до $4,19 \pm 0,3$, 10^{-8} М – $3,46 \pm 0,09$ та 10^{-10} М –

4,07±0,32. Спостерігається схожість дії даної речовини при наднизьких (10^{-10} М) і високих (10^{-6} М) концентрацій, про що свідчать аналогічні зміни нормованої швидкості скорочення ГМ при стимуляції різними концентраціями брадикиніну, і в результаті, за кількості агоністу 10^{-5} М, вибраний показник відповідає контрольним значенням. Найбільший ефект інгібування швидкості скорочення ГМ спостерігається за концентрації 10^{-8} М МХ-1785. Показники V_n за максимальної концентрації брадикиніну знижуються на 17,6% відносно контролю.

При порівнянні отриманих даних брадикинін-індукованого скорочення в присутності 3-заміщених 1,4-бенздіазепінонів виявилось, що речовини МХ-1626 та МХ-1775 виявляють схожість патернів скорочення до кокурентного інгібітора V_2 -рецепторів брадикиніну. Отже, можна висловити припущення щодо їх конкурентної взаємодії з даним типом рецептора.

Висновки

Таким чином, результати вищенаведених порівняльних експериментів із застосуванням бенздіазепінів вказують на наступне. Дія МХ-1626, МХ-1775 характеризується помітним сповільненням першої фази брадикинін-індукованого скорочення гладких м'язів шлунку. Найбільша ефективність спостерігається при дуже низьких (фізіологічних) концентраціях брадикиніну (10^{-10} – 10^{-8} М). У високих концентраціях наведені речовини частково виявляють схожість за патернами скорочення з конкурентними інгібітором брадикиніну – des-Arg9-[Leu8]-Bradykinin acetate, що спостерігається у вигляді зростання нормованої швидкості скорочення по мірі зростання кількості агоністу (БК).

Список використаних джерел.

1. Analgesic Effects of 3-Substituted Derivatives of 1,4-Benzodiazepines and their Possible Mechanisms / [V. I. Pavlovsky, O. V. Tsybalyuk, V. S. Martynyuk et al.]. // *Neurophysiology*. – 2013. – N45. – P. 427–432.
2. Bradykinin-activated transmembrane signals are coupled via No or Ni to production of inositol 1,4,5-trisphosphate, a second messenger in NG108-15 neuroblastoma-glioma hybrid cells / H.Higashida, R. A. Streaty, W. Klee, M. Nirenberg. // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. – 1986. – N83. – P. 942–946.
3. Bradykinin induces vascular contraction after hemorrhagic shock in rats / [J. Zhang, G. M. Yang, Y. Zhu et al.]. // *J. Surg. Res.* – 2015. – N193. – C. 334–343.
4. Burduga T. V. Kinetic analysis of smooth muscle relaxation / T. V. Burduga, S. A. Kosterin. // *Gen. Physiol. Biophys.* – 1991. – N10. – P. 589–598.
5. Effect of diet-induced obesity on BK(Ca) function in contraction and dilation of rat isolated middle cerebral artery / L.Howitz, M. J. Morris, S. L. Sandow, T. V. Murphy. // *Vascul Pharmacol.* – 2014. – N61. – C. 10–15.
6. Licata S. C. Abuse and Dependence Liability of Benzodiazepine-Type Drugs: GABAA Receptor Modulation and Beyond / S. C. Licata, K. J. Rowlett. // *Pharmacol. Biochem. Behav.* – 2008. – N90. – P. 74–89.
7. Pre- and post-junctional bradykinin B2 receptors regulate smooth muscle tension to the pig intravesical ureter / [A. S. Ribeiro, V. S. Fernandes, M. P. Martinez et al.]. // *Neurorol Uroldyn.* – 2016. – N35. – C. 115–121.
8. Structure and Affinity of 3-alkoxy-1,2-dihydro-3H-1,4-benzodiazepine-2-ones for Central Benzodiazepine Receptors / [S. Andronati, E. Semenishyna, V. Pavlovsky et al.]. // *Eur. J. of Med. Chem.* – 2010. – N4. – C. 1346–1351.
9. Synthesis of bradykinin / [L. A. Shchukina, G. A. Ravdel, M. P. Filatova et al.]. // *Chemistry of Natural Compounds*. – 1966. – N2. – P. 97–101.

10. The kinin system – bradykinin: biological effects and clinical implications. Multiple role of the kinin system – bradykinin / [C. Golias, A. Charalabopoulos, D. Stagikas et al.]. // *Hippokratia*. – 2007. – N11. – P. 124–128.

11. Thermodynamics of 3-hydroxy-7-bromo-5-(2'-chloro)phenyl-1,2-dihydro-3H-1,4-benzodiazepine-2-ones esters complexation with the central benzodiazepine receptors / [S. P. Smulsky, N. O. Burenkova, S. A. Andronati et al.]. // *Журнал органічної та фармацевтичної хімії*. – 2012. – N4. – C. 65–70.

12. Vasomotor effects of acetylcholine, bradykinin, noradrenaline, 5-hydroxytryptamine, histamine and angiotensin II on the mouse basilar artery / [M. Z. Islam, Y. Watanabe, H. T. Nguyen et al.]. // *J. Vet. Med. Sci.* – 2014. – N76. – C. 1339–1345.

13. Лиганды брадикининовых рецепторов как потенциальные анальгетические и противовоспалительные средства / [С. А. Андронати, Т. А. Кабанова, В. И. Павловский и др.]. // *Журнал орг. та фарм. хімії*. – 2009. – №4. – С. 70–76.

14. Синтез и анальгетическая активность 3-ариламино-1,2-дигидро-3H-1,4-бенздиазепин-2-онов / [В. И. Павловский, И. Ю. Ушаков, Т. А. Кабанова та ін.]. // *Хим.-фарм. журн.* – 2015. – №9. – С. 22–27.

References

1. Pavlovsky VI, Tsybalyuk OV, Martynyuk VS, Kabanova TA, Semenishyna EA, Khalimova EI, Andronati SA. Analgesic Effects of 3-Substituted Derivatives of 1,4-Benzodiazepines and their Possible Mechanisms. *Neurophysiology*. 2013;45:427-432.
2. Higashida H, Streaty RA, Klee W, Nirenberg M. Bradykinin-activated transmembrane signals are coupled via No or Ni to production of inositol 1,4,5-trisphosphate, a second messenger in NG108-15 neuroblastoma-glioma hybrid cells. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. 1986;83:942-946.
3. Zhang J, Yang GM, Zhu Y, Peng XY, Liu LM, Li T. Bradykinin induces vascular contraction after hemorrhagic shock in rats. *J. Surg. Res.* 2015;193:334-343.
4. Burduga TV, Kosterin SA. Kinetic analysis of smooth muscle relaxation. *Gen. Physiol. Biophys.* 1991;10: 589-598.
5. Howitt L, Morris MJ, Sandow SL, Murphy TV. Effect of diet-induced obesity on BK(Ca) function in contraction and dilation of rat isolated middle cerebral artery. *Vascul Pharmacol.* 2014;61:10-15.
6. Licata SC, Rowlett KJ. Abuse and Dependence Liability of Benzodiazepine-Type Drugs: GABAA Receptor Modulation and Beyond. *Pharmacol. Biochem. Behav.* 2008;90:74-89.
7. Ribeiro AS, Fernandes VS, Martínez MP, López-Oliva ME, Barahona MV, Recio P, Martínez AC, Blaha I, Orensanz LM, Bustamante S, García-Sacristán A, Prieto D, Hernández M. Pre- and post-junctional bradykinin B2 receptors regulate smooth muscle tension to the pig intravesical ureter. *Neurorol Uroldyn.* 2016;35:115-121.
8. Andronati S, Semenishyna E, Pavlovsky V, Simonov Y, Makan S, Boyko I, Burenkova N, Gdaniec M, Cardinael P, Bouillon J-P, Mazepa A. Structure and Affinity of 3-alkoxy-1,2-dihydro-3H-1,4-benzodiazepine-2-ones for Central Benzodiazepine Receptors. *Eur. J. of Med. Chem.* 2010;4:1346-1351.
9. Shchukina, LA, Ravdel, GA, Filatova, MP, Semkin, EP, Krasnova, SN. Synthesis of bradykinin. *Chemistry of Natural Compounds*. 1966;2:97-101.
10. Golias Ch, Charalabopoulos A, Stagikas D, Charalabopoulos K, Batistatou A. The kinin system – bradykinin: biological effects and clinical implications. Multiple role of the kinin system – bradykinin. *Hippokratia*. 2007;11:124-128.
11. Smulsky SP, Burenkova NO, Andronati SA, Pavlovsky VI, Polishchuk PG, Andronati KS. Thermodynamics of 3-hydroxy-7-bromo-5-(2'-chloro)phenyl-1,2-dihydro-3H-1,4-benzodiazepine-2-ones esters complexation with the central benzodiazepine receptors. *J. of organic and pharmaceutical chemistry*. 2012;4:65-70.
12. Islam MZ, Watanabe Y, Nguyen THT, Yamazaki-Himeno E, Obi T, Shiraishi M, Miyamoto A. Vasomotor effects of acetylcholine, bradykinin, noradrenaline, 5-hydroxytryptamine, histamine and angiotensin II on the mouse basilar artery. 2014;76:1339-1345.
13. Andronati SA, Kabanova TA, Pavlovsky VI, Andronati KS, Bachynsky SY. [Ligands of bradykinin receptors as potential analgesic and anti-inflammatory medicines]. *J. of organic and pharmaceutical chemistry*. 2009;4:70-76.
14. Pavlovsky VI, Ushakov IY, Kabanova TA, Khalimova EI, Kravtsov VH, Andronati SA. [Synthesis and analgesic activity 3-arylamiно-1,2-dihydro-3H-1,4-benzodiazepine-2-ones]. *Chem.Pharm. J.* 2015;9:22-27.

Надійшло до редакції 08.09.16

П. Вирьч, асп., О. Шелюк, канд. биол. наук, В. Мартынюк, д-р биол. наук
 Киевский национальный университет имени Тараса Шевченка, Киев, Украина,
 В. Павловский, д-р хим. наук
 Физико-химический институт им. А.В. Богатского НАН Украины, Одесса, Украина

ОСОБЕННОСТИ БРАДИКИНИН-ИНДУЦИРОВАННОГО СОКРАЩЕНИЯ ГЛАДКИХ МЫШЦ ЖЕЛУДКА ЗАВИСИМО ОТ КОНЦЕНТРАЦИИ СОЕДИНЕНИЙ НА БАЗЕ 3-ЗАМЕЩЕННЫХ-1,4-БЕНЗДИАЗЕПИН-2-ОНОВ

Исследовано влияние соединений на базе 3-замещенных-1,4-бенздиазепин-2-онов на сократительную активность гладких мышц желудка крыс. Действие веществ МХ-1626, МХ-1775 похоже по паттернам сокращения на конкурентный ингибитор брадикинина – des-Arg9-[Leu8]-Bradykinin acetate, что наблюдается в виде увеличения нормированной скорости сокращения по мере возрастания количества брадикинина и характеризуется заметным замедлением первой фазы сокращения. Наиболее эффективными 3-замещенными 1,4-бенздиазепин-2-оны были при низких концентрациях брадикинина, при возрастании которого их действие уменьшалось.

Ключевые слова: гладкие мышцы, механокинетические параметры, 3-замещенные 1,4-бенздиазепин-2-оны.

P. Virych, PhD Stud., O.Shelyuk, PhD., V.Martynyuk, Dr. of Sci.
Taras Shevchenko National University of Kyiv, Kyiv, Ukraine
V. Pavlovsky, Dr. of Sci.
A. V. Bogatsky Physico-Chemical Institute NAS of Ukraine, Odesa, Ukraine

FEATURES BRADYKININ-INDUCED SMOOTH MUSCLE CONTRACTION OF STOMACH IN A CONCENTRATION DEPENDENT COMPOUNDS BASED ON 3-SUBSTITUTED 1,4-BENZODIAZEPIN-2-ONES

The effect of compounds based on 3-substituted-1,4-benzodiazepine-2-ones on contractile activity of smooth muscles of the rat's stomach was analyzed. Action substances MX-1626, MX-1775 for the smooth muscle contraction of like competitive inhibitor of bradykinin – des-Arg9- [Leu8] - Bradykinin acetate, which is observed as increase normalized rate of contraction with increasing of bradykinin concentration and characterized by a slowdown in the first phase of contraction. The most effective 3-substituted 1,4-benzodiazepin-2-ones was at low concentrations of bradykinin, increasing it concentration their effect is reduced.

Key words: smooth muscle, mechanokinetic parameters, 3-substituted-1,4-benzodiazepine-2-ones.

УДК 616-056:577.112

Є. Голобородько, асп.,
Т. Іщук, канд. біол. наук,
Т. Синельник, канд. біол. наук,
В. Конопельнюк, канд. біол. наук
Київський національний університет імені Тараса Шевченка, Київ

ПОРІВНЯЛЬНИЙ АНАЛІЗ ЕФЕКТІВ ЛІКУВАЛЬНОГО ВВЕДЕННЯ ОРЛІСТАТУ Й БІОНАНОКОМПОЗИТУ НА ОСНОВІ ФЕНУГРЕКУ НА ПОКАЗНИКИ-МАРКЕРИ ЕНДОГЕННІ ІНТОКСИКАЦІЇ В ЩУРІВ ІЗ ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНИМ ОЖИРІННЯМ

Досліджено маркери ендогенної інтоксикації в щурів-самців за умов розвитку ожиріння індукованого споживання висококалорійної дієти. Проведено порівняльний аналіз лікувальних ефектів введення біонаноконструкту та орлістату на основні показники ендоінтоксикації. В ході досліджень показано збільшення вмісту молекул середньої маси та олігопептидів в крові щурів із експериментальним ожирінням, а також нормалізацію вмісту даних показників за умов введення біонаноконструкту тваринам з ожирінням.

Ключові слова: ожиріння, біонаноконструкт, орлістат, інтоксикація.

Вступ. Ожиріння (ОЖ) – стан, що може бути визначений як аномальний ріст жирової тканини, за якого індекс маси тіла перевищує 30 кг/м² – є найважливішим викликом для фундаментальної науки та клінічних досліджень сьогодення. Для вивчення механізмів ОЖ використовують тваринні моделі, в яких дана патологія може бути індукована зміною нервово-гуморальної регуляції, корекцією дієти або генетично.

Згідно концепції, розробленої українським дослідником Л.Л. Громашевською, при численних патологічних процесах у біологічних рідинах організму накопичуються патологічно високі концентрації продуктів ліпідного і вуглеводного обмінів, проміжних метаболітів і аномальних сполук, які виявляють токсичну дію на клітини печінки, нирок, головного мозку [1,2]. Більшість цих ендогенних токсинів належать до так званих молекул середньої маси (МСМ), а саме явище, що отримало назву синдрому ендогенної інтоксикації (СЕІ), характеризується низкою неспецифічних проявів інтоксикації організму, які мають місце при патологічних станах, що супроводжуються явищами запального характеру.

Всі МСМ у незначних кількостях наявні у біологічних рідинах організму і в нормі, але при патологіях, що супроводжуються розвитком СЕІ, вони накопичуються у великих кількостях залежно від типу хвороби, ступеня порушення функції органа або системи й природи ускладнень. Показник вмісту МСМ є достатньо чітким критерієм наявності "метаболічної інтоксикації" і використовується як маркер патологічних процесів різного походження.

Пептидні МСМ мають вазо-, кардіо-, нейро- та імуносупресивні властивості, інгібують такі метаболічні процеси як мітохондріальне дихання, синтез ДНК, синтез і утилізацію глюкози, утворення гемоглобіну, активність ряду ферментів. Дія МСМ порушує транспорт амінокислот, сприяє перекину окиснення ліпідів (ПОЛ) у тканинах мозку. Зростання рівня МСМ у 3-5 і 6 разів впливає на процеси метаболізму, мембранного

транспорту речовин, клітинний імунітет, фагоцитоз, гліколіз, глюконеогенез, еритропоез, тканинне дихання, мікроциркуляцію, лімфодинаміку, синтез нуклеїнових кислот, цитопротекцію, процеси антикоагуляції тощо [3].

Оскільки МСМ є маркером інтоксикації та її тяжкості, ступінь збільшення вмісту МСМ вказує на тяжкість захворювання та його ускладнень, а також відображає ефективність лікування.

Лікування ожиріння на сьогодні є досить важким завданням і здійснюється із використанням різноспрямованих фармакологічних стратегій, що включають обмеження поглинання калорій, підвищення фізичної активності, пригнічення кишкової абсорбції поживних речовин, модуляцію метаболізму жирів, регуляцію внутрішньоклітинної сигналізації у жировій тканині, модуляцію роботи центру голоду. Численні терапевтичні агенти, які роками використовувалися у клініці, на сьогодні обмежені у застосуванні чи навіть заборонені через їх серйозні побічні ефекти. Тому існує необхідність пошуку нових речовин і нових стратегій для ефективного лікування й профілактики ожиріння і супутніх йому захворювань.

Хімічні сполуки – складові натуральних рослинних продуктів – широко використовуються як діючі компоненти лікарських препаратів або харчових добавок. Внаслідок великого різноманіття цих складових і їх здатності діяти на численні біологічні мішені, рослини можна вважати неоціненним джерелом для відкриття нових терапевтичних агентів для підтримки здоров'я, і, у тому числі, для протидії ожирінню [4].

Trigonella foenum-graecum, або фенугрек – це рослина, що здавна використовується у фітотерапії в різних країнах світу. Лікарські препарати на основі фенугреку виявляють гіполіпідемічну (відносно триацилгліцеролів (ТАГ), загального холестеролу, холестеролу ліпопротеїнів низької щільності (ЛПНЩ) і дуже низької щільності