



Братенко М.К., Барус М.М.

СИНТЕЗ 4-ПІРАЗОЛОВМІСНИХ 3,4-ДИГІДРОПІРИМІДИН-5-КАРБОКСИЛАТІВ ТА ДОСЛІДЖЕННЯ ЇХ БАКТЕРИЦИДНОЇ АКТИВНОСТІ

Кафедра медичної та фармацевтичної хімії
Вищий державний навчальний заклад України
«Буковинський державний медичний університет»

3,4-Дигідропіримідиновий цикл належить до одного із найефективніших молекулярних скафолдів для раціонального дизайну нових біоактивних сполук. Таке твердження базується на реальному аналізі фармакологічних профілів їх різноманітних представників. Серед 3,4-дигідропіримідинів виявлені антагоністи кальцієвих каналів, нейропептиду U та інгібітори транспорту жирних кислот.

Нещодавно з'явилися повідомлення про розширення спектру біологічної дії вказаної гетероциклічної системи за рахунок функціоналізації у них положення 4 фармакоформним 1,3-діарилпіразольним фрагментом, що дало змогу отримати речовини із протимікробними, протитуберкульозними та протипухлинними властивостями. Слід зазначити, що такого типу сполуки через відсутність функціональних замісників у піразольному ядрі не спроможні до подальших модифікацій, оскільки етоксикарбонільні групи у дигідропіримідиновому циклі низькорекційноздатні до дії нуклеофільних реагентів. Це значно обмежує їх роль як базових об'єктів для молекулярного дизайну. В силу цього, для розширення спектру потенційних бактерицидних засобів видавалось доцільним здійснити синтез нових похідних дигідропіримідину, легованих піразольним циклом із високореакційною 3-етокси-карбонільною групою, схильною до спрямованої функціоналізації.

Кислотнокаталізована конденсація піразоловмісних альдегідів із еквімолярною кількістю етилацетоацетату та надлишком сечовини у киплячому етанолі дозволила отримати із виходами 79-91 % етил 4-[3-(ето-ксикарбоніл)-4-піразоліл]-1,2,3,4-тетрагідро-5-піримідинкарбоксилати. Взаємодія останніх із надлишком гідразин-гідрату також реалізується за участю лише естерної групи піразольного циклу і приводить до утворення гідразидів, конденсацією яких із 5-нітрофурфуролом, з метою дослідження потенційно біологічної активності одержані відповідні гідразони.

Структура синтезованих сполук підтверджена спектрами ЯМР ¹H, в яких поряд із типовими сигналами всіх замісників наявні синглети протонів у положенні 4 піримідинового циклу в діалазоні 5.46-5.76 м.ч.

Аналіз результатів мікробіологічного дослідження показує наявність у кожної з них широкого спектру антимікробної активності. При цьому найвища чутливість до інгібуючої дії препаратів характерна для грамнегативних бактерій, найчутливішим виявляється клінічний капсулоутворюючий штам *Kl. pneumonia*. Особливо слід виділити 4-піразолілпіримідини, які містять відповідно у 3-му положенні піразольного циклу естерне та гідразидне угруповання і виявляють найвищу мінімальну інгібуючу дію (МБСК - 31.25 мкг/мл) проти *Kl. pneumonia*.

У цілому ентеробактерії *Kl. pneumonia*, *P. vulgaris* та *Kl. pneumonia* виявляють найбільшу чутливість до сполук, які містять фенільний замісник у положенні 1 піразольного ядра.

Експерименти щодо виявлення чутливості культур референтного музейного та клінічних штамів дріжджоподібних грибів роду *Candida* до синтезованих сполук демонструють високі значення (МФСК, МФЦК – 31.25 мкг/мл) фунгістатичної та фунгіцидної дії.

Отже, нами розроблений метод синтезу 4-[(3-етоксикарбоніл)-4-піразоліл]-3,4-дигідропіримідин-5-карбоксилатів, який ґрунтується на циклоконденсації етил 4-формілпіразол-3-карбоксилатів з етилацетоацетатом та сечовиною і здійснено їх хімічну модифікацію. Виявлено, що синтезовані сполуки характеризуються протибактеріальною та протигрибковою активністю.

Велика А. Я.

ОСОБЛИВОСТІ ІОНОРЕГУЛОВАЛЬНОЇ ФУНКЦІЇ НИРОК ЗА УМОВ ФІЗІОЛОГІЧНОЇ НОРМИ ТА СОЛЬОВОГО НАВАНТАЖЕННЯ

Кафедра медичної та фармацевтичної хімії
Вищий державний навчальний заклад України
«Буковинський державний медичний університет»

Реакція нирок на водне і сольове навантаження залежно від вмісту натрію в раціоні харчування свідчить про те, що в організмі шурів формуються стійкі пристосувальні реакції, спрямовані на регуляцію гомеостазу, в яких важлива роль належить нирковому функціональному резерву (НФР). Нирковий функціональний резерв є провідним фізіологічним механізмом, який визначає потужність адаптаційних реакцій нирок з регуляції водно-сольового гомеостазу, тоді як специфічність та точність регуляції забезпечується за рахунок каналцевої реабсорбції та секретії.

Вивчали функціональний стан нирок шурів за умов водного та сольового навантаження за умов фізіологічної норми. Іонорегулювальну функцію оцінювали за показниками екскреції іонів натрію та його концентрації в сечі, реабсорбції, фільтраційного заряду. Показники діяльності нирок розраховували за формулами Ю.В. Паточина.

Вода є учасником більшості метаболічних реакцій, зокрема гідролізу. При зневодненні організму і уведенні в судинне русло гіпертонічного розчину NaCl збільшується концентрація осмотично активних речовин у плазмі крові, збуджуються осморорецептори, посилюється секретія антидіуретичного гормону, зростає



всмоктування води в каналцях, зменшується сечовиділення і виділяється осмотично концентрована сеча. Зміни функцій нирок реалізуються на рівні каналцевої реабсорбції та активації секретії, не залежать від пошкодження нирок. Проведені дослідження показали, що при обох видах сольового навантаження виникали зміни показників функціональної діяльності нирок. Так, при дослідженні іонорегулювальної функції нирок щурів при сольових навантаженнях відмічено збільшення концентрації натрію в сечі при 3% сольовому – на 82%, а при 0,75% сольовому на – 28% порівняно з контролем. Одночасно відмічено зростання екскреції іонів натрію: при 3% сольовому навантаженні – вдвічі і при 0,75% сольовому – на 43% відносно контролю. Фільтраційний заряд натрію зріс на 27% при 0,75% сольовому щодо контролю. Ці зміни функціональної діяльності нирок при сольовому навантаженні, можливо, пов'язані з тим, що після сольового навантаження в організмі тварин зростає концентрація натрію у крові та підвищується осмолярність. Сольове навантаження викликає зростання концентрації та екскреції іонів калію у порівнянні з контролем при 3% сольовому навантаженні у середньому в 1,5 раза. Сольове навантаження призводить до зростання концентрації та екскреції іонів калію, натрію. Зміни функцій нирок реалізуються на рівні каналцевої реабсорбції та активації секретії, не залежать від пошкодження нирок.

Ріст осмолярності сечі зумовлений не реабсорбцією води у дистальних каналцях нирок, а змінами реабсорбції різних іонів. Збільшення виділення натрію, в першу чергу, зумовлено зниженням його реабсорбції, не виключаючи можливість зниження його транспорту у проксимальних каналцях. Зміни функціональної діяльності нирок при сольовому навантаженні, можливо, пов'язані з тим, що після сольового навантаження в організмі тварин зростає концентрація натрію у крові та підвищується осмолярність.

Геруш І.В., Коляник І.О., Лопушинська І.В.
СТАН ОКИСНОЇ МОДИФІКАЦІЇ БІЛКІВ КРОВІ ЩУРІВ ЗА УМОВ ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЇ
НЕФРОПАТІЇ ТА КОРЕКЦІЇ МЕЛАТОНІНОМ

Кафедра біоорганічної і біологічної хімії та клінічної біохімії
Вищий державний навчальний заклад України
«Буковинський державний медичний університет»

Однією із актуальних проблем сучасної медицини є захворювання нирок. Частота виникнення нефропатій стрімко зростає: серед усіх госпіталізованих пацієнтів частка хворих на гостре пошкодження нирок складає 5-15%. Очікується, що з кожним десятиріччям кількість пацієнтів неухильно збільшуватиметься. Метаболічні порушення, що спостерігаються у процесі розвитку нефропатії, можуть зумовлювати генерацію вільних радикалів, які пошкоджують ліпідні та білкові компоненти клітин, сприяють утворенню і накопиченню ліпопероксидних сполук, які посилюють процеси дестабілізації клітинних мембран.

Ініціальним етапом вільнорадикального окислення є утворення активних форм кисню. Активні форми кисню викликають також окисну модифікацію білків (ОМБ) за умов норми та патології. Підвищення ОМБ є результатом порушення рівноваги між процесами, що регулюють синтез та окисацію протеїнів, і зменшення активності протеаз, які селективно розщеплюють окисдовані форми білків.

Саме тому пошук можливих ефективних та безпечних засобів лікування з вираженою антиоксидантною дією не втрачає своєї актуальності і сьогодні. Останнім часом активно вивчаються фізіологічні ефекти мелатоніну – гормону шишкоподібної залози, що є регулятором циркадіанних ритмів та відомим, як ефективний перехоплювач вільних радикалів.

Метою дослідження було встановити вплив мелатоніну на показники окисної модифікації білків крові щурів з експериментальною нефропатією.

Дослідження проводили на білих нелінійних статевозрілих щурах-самцях з масою тіла 0,16 – 0,18 кг. Нефропатію моделювали шляхом внутрішньоочеревинного введення фолієвої кислоти в дозі 250 мг/кг маси тіла тварини. В дослідженнях використовували мелатонін (Sigma, США), який вводили внутрішньошлунково в дозі 10 мг/кг маси тіла впродовж 7 днів. Стан окиснювальної модифікації білків плазми крові щурів визначали за методом О.Ю. Дубиніної в модифікації І.Ф. Мешишена. Альдегідо- і кетоніоїдні нейтрального характеру (ОМБ370) вимірювали за оптичною густиною при 370 нм, основного (ОМБ430) — при 430 нм. Отримані цифрові дані опрацьовували статистично.

За умов експериментальної нефропатії спостерігали зростання вмісту ОМБ370 на 30% та ОМБ430 - на 32% у крові щурів порівняно із значеннями контролю. При введенні мелатоніну відмічено наближення даних показників до рівня значень контрольної групи тварин. Рівень ОМБ відображає баланс між швидкістю окисації протеїнів та деградації окислених форм. У зв'язку з цим, збільшення їх кількості, ймовірно, є результатом порушення рівноваги між процесами, що регулюють синтез та розпад протеїнів, і зменшення активності протеаз, які активно розщеплюють окисдовані форми.

Отже, за умов експериментальної нефропатії спостерігали посилення процесів вільнорадикального окиснення білків, про що свідчить зростання вмісту ОМБ370 та ОМБ430. Водночас уведення мелатоніну при змодельованій нефропатії знижує даний показник, що свідчить про його антиоксидантні властивості, які супроводжуються пригніченням процесів окиснення макромолекул.