 Для заказа доставки данной работы воспользуйтесь поиском на сайте по ссылке: <http://www.mydisser.com/search.html>

МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ’Я УКРАЇНИ

ОДЕСЬКИЙ ДЕРЖАВНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ

# Рензяк Сергій Ярославович

УДК 547.789.1.001:615.31

**ПОШУК ТА ВИвЧЕННЯ АНТИГІПОКСАНТІВ**

**З ТЕРМОПРОТЕКТОРНИМИ ВЛАСТИВОСТЯМИ**

**СЕРЕД 4-ТІАЗОЛІДИНІВ**

14.03.05 – фармакологія

**Автореферат**

дисертації на здобуття наукового ступеня

кандидата медичних наук

Одеса – 2009

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| Дисертацією є рукопис. | | | |
|  | | | |
| Робота виконана в Луганському державному медичному університеті  МОЗ України. | | | |
|  |  | | |
| Науковий керівник: | доктор медичних наук, професор, заслужений діяч науки і техніки України **ЛУК’ЯНЧУК Віктор Дмитрович,** Луганський державний медичний університет МОЗ України, м. Луганськ, завідувач кафедри фармакології | | |
|  |  | | |
| Офіційні опоненти: | доктор медичних наук, професор **СОТНІКОВА Олена Петрівна,** Державна установа «Інститут очних хвороб і тканинної терапії ім. В.П.Філатова АМН України», м. Одеса, завідувач лабораторії фармакології і тканинної терапії  доктор медичних наук, професор, заслужений діяч науки і техніки України **БОБИРЬОВ Віктор Миколайович,** Вищий державний навчальний заклад «Українська медична стоматологічна академія» МОЗ України, м. Полтава, завідувач кафедри експериментальної та клінічної фармакології з клінічною імунологією та алергологією | | |
|  |  | | |
| Захист дисертації відбудеться «18» вересня 2009 р. о 13.00 годині на засіданні спеціалізованої вченої ради Д 41.600.01 при Одеському державному медичному університеті МОЗ України за адресою: 65082, м. Одеса, Валіховський пров., 2. | | | |
|  | | | |
| З дисертацією можна ознайомитись у бібліотеці Одеського державного медичного університету МОЗ України за адресою: 65082, м. Одеса, Валіховський пров., 3. | | | |
|  | | | |
| Автореферат розісланий «17» серпня 2009 р. | | | |
| Вчений секретар  спеціалізованої вченої  ради  Д 41.600.01,  д.мед.н., професор | |  | В. В. Годован |

**ЗАГАЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА РОБОТИ**

**Актуальність проблеми.** Приблизно 75-80 % всіх професійних захворювань в Україні припадає на працівників вугільної промисловості, серед яких показник смертельного травматизму становить 3,3-4,8 у перерахуванні на 1 млн тон здобутого вугілля [Левкин Н. Б., 2002; Панов В., 2005; Деревянский В. Ю. и соавт., 2006]. Високий ризик шахтного травматизму у Донбасі зумовлено постійним збільшенням глибини гірничих виробок, які сягають 1200-1500 м, де вміст кисню становить близько 12 об'ємних відсотків, а температура повітря – 35-50 oС [Можаев Г. А. и соавт., 1995; Ніколаєнко В. Ю. та співав., 2005]. В Україні практично через день виникають аварії з груповими нещасними випадками, кожні п'ять годин гине один працівник, кожні десять хвилин одна людина дістає травму [Редько Г. О., 2007]. Так, згідно з опублікованими даними [Комаров П. Д. та співавт., 2007] рівень травматизму із смертельними випадками у вугільної галузі складає 15,6 % від смертельних нещасних випадків, що відбулися у всіх галузях промисловості.

Невідкладна медикаментозна допомога потерпілим від шахтної травми, викликаною гіпоксичною гіпоксією на тлі гіпертермії є багатогранною, що зумовлено особливостями патогенезу даного екстремального стану [Азаров С. И., Святун О. В., 2003; Антонов Є. В., 2008]. Існуючі засоби фармакокорекції порушень різних видів гомеостазу за умов гострого дефіциту кисню в повітрі, що вдихається, у поєднанні з гіпертермією далеко не завжди забезпечують бажаний лікувально-профілактичний ефект й особливо на дошпитальному етапі надання допомоги постраждалим гірникам [Климовицкий В. Г. и соавт., 2002; Румянцева С. А., 2004]. Все це робить проблему пошуку та розробки високоефективних та безпечних лікарських засобів з антигіпоксичними та термопротекторними властивостями серед оригінальних органічних та елементорганічних сполук різної хімічної будови для профілактики і лікування гострого впливу гіпоксичної гіпоксії на тлі зовнішньої гіпертермії вельми актуальною і такою, що потребує невідкладного рішення.

Раніше проведеними дослідженнями в лабораторії кафедри фармакології Луганського державного медичного університету (ЛугДМУ) експериментально доведено високий фармакологічний потенціал 4-тіазолідинів на різних моделях гострих кіснедефіцитніх станів [Оглобліна М. В., 2006; Ткаченко Є. В., 2007]. Це було одним із вагомих аргументів щодо планування та реалізації наукової програми в частині пошуку та вивчення високоефективних антигіпоксантів з термопротекторними властивостями серед знов синтезованих похідних 4-тіазолідину, синтезованих на кафедрі фармацевтичної, органічної та біоорганічної хімії Львівського національного медичного університету ім. Данила Галицького д.фарм.н., професором Р. Б. Лесиком.

Таким чином, наведене теоретичне обґрунтування є незаперечним аргументом на користь доцільності пошуку та вивчення високоефективних і безпечних у токсикологічному відношенні антигіпоксантів, що поєднують у собі термопротекторні властивості серед оригінальних похідних 4-тіазолідину на експериментальній моделі шахтної травми - гострої гіпоксичної гіпоксії з гіперкапнією в умовах нагріваючого мікроклімату.

**Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами.** Робота виконана в рамках планових НДР кафедри фармакології ЛугДМУ за темами МОЗ України: «Пошук засобів профілактики гіпоксичного синдрому серед похідних азолідину та координаційних сполук, отриманих на їх основі» (№ держреєстрації 0104U002060); «Пошук та розробка засобів фармакокорекції екстремальних киснедефіцитних станів» (№ держреєстрації 0103U005539), а також на прохання керівництва вугільних підприємств Донбасу. Дисертант є співвиконавцем зазначених тем.

**Мета та задачі дослідження.** Мета роботи – пошук високоефективного та безпечного антигіпоксанту з термопротекторним ефектом серед зновсинтезованих похідних 4-тіазолідину.

Для досягнення поставленої мети вирішувалися наступні *задачі:*

1. Провести скринінгове дослідження потенційних засобів профілактики гіпоксичного синдрому серед оригінальних 4-тіазолідинів на експериментальній моделі шахтної травми, що розвивається в умовах гострої гіпоксичної гіпоксії з гіперкапнією на тлі гіпертермії, а також визначити параметри гострої токсичності та небезпеки найбільш активної сполуки при інтраперітонеальному введенні.

2. На підставі фармакометричних досліджень із використанням методу математичного планування розробити оптимальний режим дозування найбільш активної сполуки при формі гіпоксичного синдрому, що моделюється.

3. Вивчити в динаміці вплив найбільш активної сполуки на кінетику вільнорадикальних реакцій і стан антиоксидантного профілю у щурів з гострою гіпоксією на тлі перегріву.

4. Оцінити вплив потенційного засобу профілактики форми шахтної травми, що моделюється, на динаміку вмісту аденілових нуклеотидів, а також основних компонентів вуглеводного обміну.

5. Дослідити стан транспортної функції сироваткових білків при гіпоксичному синдромі та фармакологічній корекції найбільш активною сполукою.

6. Провести електронно-парамагнитно-резонансний (ЕПР)-спектрометричний аналіз протигіпоксичної дії найбільш активної сполуки при формі киснедефіцитного стану, що вивчається.

*Об'єкт дослідження* **–** медикаментозна профілактика шахтної травми, що розвивається за умов гострої гіпоксичної гіпоксії на тлі гіпертермії.

*Предмет дослідження* **–** пошук потенційного протигіпоксичного засобу з термопротекторними властивостями серед похідних 4-тіазолідину.

*Методи дослідження –* фармакологічні, біохімічні, біофізичні, фізико-хімічні, математичні, статистичні.

**Наукова новизна отриманих результатів.** У роботі вперше теоретично обґрунтовано доцільність пошуку засобів медикаментозної профілактики шахтної травми, що розвивається в умовах гострої гіпоксичної гіпоксії на тлі гіпертермії серед тіазолотіоперанів, а також експериментально доведено високу фармакологічну ефективність та безпечність представника цього класу хімічних сполук - 9-(3-етокси-4-гідроксифеніл)-14-(4-фторфеніл)-3,7-дитіа-5, 14-діазапентацикло-[9.5. 1.02,10.04,8.012,16]-гептадец-4(8)-ен-6,13,15-тріону (Les-2140). Розроблено оригінальний режим дозування Les-2140 в умовах експерименту.

Отримано нові дані з фармакодинаміки Les-2140 щодо його здатності істотно модифікувати кінетику вільнорадикальних реакцій у крові та головному мозку щурів з гіпоксичним синдромом, реалізуючи, таким чином, антирадикальну активність, а також ефективно регулювати процеси енергетичного гомеостазу та вуглеводного обміну. Вперше проведений ЕПР-спектрометричний аналіз впливу Les-2140 на динаміку вмісту та активність компонентів мітохондріального та мікросомального електрон-транспортних ланцюгів гепатоцитів щурів з досліджуваним екстремальним станом.

Вперше доведена здатність досліджуваної сполуки модифікувати комплексоутворюючі властивості сироваткових білків на етапі біотранспорту в умовах гіпоксичного синдрому за рахунок підвищення константи асоціації комплексів «білок-ліганд» і кількості місць фіксації на молекулі протеїну.

За матеріалами дисертації одержано патент України № 17608 від 16.10.2006 р. «9-(3-етокси-4-гідроксифеніл)-14-(4-фторфеніл)-3,7-дитіа-5, 14-діазапентацикло-[9.5. 1.02,10.04,8.012,16]-гептадец-4(8)-ен-6,13,15-тріон, що виявляє протигіпоксичну активність з термопротекторними властивостями».

**Практичне значення одержаних результатів.** Вперше дано теоретичне обґрунтування доцільності застосування похідного тіазолідину при гіпоксичної гіпоксії з гіпертермією. Крім того, результати досліджень можуть слугувати експериментальним обґрунтуванням щодо оптимізації клінічного вивчення похідних тіазолідину, як засобу фармакопрофілактики та фармакотерапії гострих киснедефіцитних станів, а також доцільності цілеспрямованого синтезу сполук даного класу, як потенційних лікарських засобів фармакокорекції гіпоксичного синдрому.

Отримані в роботі дані можуть слугувати базовими для хіміків-синтетиків у частині цілеспрямованого синтезу оригінальних хімічних сполук тіазолідинового ряду, що мають певну біологічну активність.

Матеріали дослідження впроваджені в навчальний процес на кафедрах фармакології Вінницького національного медичного університету ім. М. І. Пирогова, Запорізького, Одеського державних медичних університетів, Дніпропетровської державної медичної академії, Сумського державного університету.

**Особистий внесок дисертанта.** Автором самостійно сформульовані мета і задачі, визначені напрямок, обсяг і методичні підходи до дослідження, проведений патентно-інформаційний пошук. Всі етапи експериментального дослідження, написання огляду літератури, а також аналіз та узагальнення даних, статистична обробка отриманих результатів, розробка основних положень роботи, її висновків автором, а також підготовка наукової роботи до друку проведені особисто.

**Апробація результатів дисертації.** Основні положення дисертаційної роботи доповідалися на: І Міжнародній науково-практичній конференції «Науково-технічний прогрес і оптимізація технологічних процесів створення лікарських препаратів» (Тернопіль, 2006); III Національному з'їзді фармакологів України «Фармакологія 2006 – крок у майбутнє» (Одеса, 2006); ІІІ Міжнародній медико-фармацевтичній конференції студентів і молодих вчених (Чернівці, 2006); Всеукраїнській науково-практичній конференції «Актуальные вопросы биологии, медицины и фармации» (Луганськ, 2006); ХІ Конгресі СФУЛТ (Полтава, 2006); Всеукраїнській науково-практичній конференції «Актуальні проблеми фундаментальної медицини» (Луганськ, 2006); VI Всеукраїнській науково-практичній конференції «Клінічна фармація в Україні» (Харків, 2007); науково-практичній конференції молодих учених «Актуальні проблеми клінічної, експериментальної та профілактичної медицини» (Донецьк, 2007); 76 міжвузівській науковій конференції студентів і молодих учених з міжнародною участю «Працюємо, творимо, презентуємо» (Івано-Франківськ, 2007); VII Всеукраїнській науково-практичній конференції «Клінічна фармація в Україні» (Харків, 2007); міжнародній науковій конференції студентів і молодих учених «Актуальні питання в сучасній медицині» (Харків, 2007); Всеукраїнській науково-практичній конференції «Сучасні підходи до аналізу стану здоров'я» (Луганськ, 2007); XX Scientific meeting of Polish Pharmaceutical Society «Pharmacy of XXI century - challenges and hopes» (Poland, Katowice-Spodek, 2007); VIII Всеукраїнській науково-практичній конференції «Клінічна фармація в Україні» (Харків, 2008); V Всеукраїнській науково-практичній конференції з міжнародною участю «Досягнення та перспективи клінічної фармакології» (Вінниця, 2008 ).

**Публікації.** За темою дисертації опубліковано 23 наукові роботи, з них 7 статей у наукових виданнях, рекомендованих ВАК України, 1 патент України, 16 тез доповідей на наукових форумах.

**Обсяг і структура дисертації.** Робота викладена на 184 сторінках комп’ютерного тексту, ілюстрована 20 рисунками та 19 таблицями. Дисертація складається зі вступу, огляду літератури, розділу «Матеріали й методи досліджень», 6 розділів власних досліджень, аналізу та узагальнення отриманих результатів, висновків, а також списку використаних джерел, який включає 161 вітчизняних та 110 зарубіжних джерел.

#### ОСНОВНИЙ ЗМІСТ РОБОТИ

**Матеріали та методи дослідження.** Експериментальні дослідження проведені в лабораторії кафедри фармакології ЛугДМУ, що сертифікована Державним фармакологічним центром (ДФЦ) МОЗ України (посвідчення № 07 від 29.09.2005р.) у повній відповідності з вимогами Комісії з біоетики ЛугДМУ (протокол № 1 від 19.01.2009 р.) а також методичних рекомендацій [Стефанов О. В., 2002].

Дослідження виконані на 510 білих нелінійних статевозрілих щурах обох статей масою 160-220 г. Тварини перебували в умовах віварію ЛугДМУ та одержували стандартну дієту у вигляді гранульованого корму за встановленими нормами.

Експериментально моделювали патологічний процес, що розвивався при одночасному впливі гіпоксичної гіпоксії та нагріваючого мікроклімату. Гіпоксію моделювали за допомогою спеціально розробленої камери співробітниками кафедри фармакології ЛугДМУ, в якій вміст кисню становив 10 об'ємних %, що досягалося шляхом витиснення кисню газоподібним азотом зі швидкістю 10 л/хв у першу хвилину, а потім протягом 12 хв зі швидкістю 0,5 л/хв. Контроль за вмістом кисню та вуглекислоти проводили з використанням мас-спектрометра «МХ-6203». Температура повітря в гермокамері становила 42 0С, яка підтримувалася автоматично за допомогою реле, вмонтованого у її стінки.

В скринінговій серії досліджень на моделі гострої гіпоксичної гіпоксії на фоні гіпертермії було використано 15 оригінальних похідних тіазолідину.[[1]](#footnote-1)\*)

Як препарат порівняння був обраний пентоксифілін («Дарниця», Україна), висока протекторна активність якого ідентифікована раніше [Белоусова И. П., 2000]. Всі 15 сполук вводили одноразово внутришньоочеревинно (в/о) дозою 100 мг/кг у вигляді 1 % розчину за 40 хв до початку моделювання патології.

Ефективність сполук, що досліджувались, оцінювали за виживанням тварин [Лук'янчук В. Д. та співавт., 2002], а також за перебігом клінічної картини при досліджуваній формі гіпоксії.

У серії токсикометричних досліджень похідного тіазолідину Les-2140, як найбільш активної сполуки за результатами скринінгових досліджень визначали параметри гострої токсичності з використанням методу пробіт-аналізу [Прозоровський В. Б., 1962].

Екстраполяцію параметрів токсичності на людину, отриманих в експерименті, проводили методом [Рыболовьев Ю. Р., Рыболовьев Р. С., 1979] з використанням констант біологічної активності.

При розробці оптимального дозового режиму потенційного антигіпоксанту Les-2140 вводили в/о одноразово в різних дозах (100,0 та 200,0 мг/кг) і в різний час (за 30 хв та 60 хв до початку моделювання досліджуваного патологічного стану, а також безпосередньо перед посадкою тварин у камеру) у вигляді 1 % розчину. Математичний аналіз залежності середньої тривалості життя в умовах гіпоксії від введеної дози Les-2140 проводився методом двофакторного експерименту [Рафаэлес Е. Е. и соавт., 1971] за допомогою комп'ютерної програми [Кравец Д. С., 1999][[2]](#footnote-2)\*\*).

Всі дослідження виконані в динаміці: через 3, 6 й 24 год з моменту реоксигенації тварин. Біосубстратами для проведення комплексних біофізичних, біохімічних, а також фізико-хімічних досліджень у рамках поставлених у роботі завдань, були використані цільна кров, сироватка крові, кора головного мозку та печінка тварин.

Антирадикальну активність Les-2140 вивчали методом біохемілюмінісценції (БХЛ), яку реєстрували на люмінометрі "Emіllіte-1105" (спільного австро-німецького-російського виробництва) в сироватці крові та у гомогенаті кори головного мозку щурів. Кінетику БХЛ оцінювали за наступними показниками: амплітуді швидкого спалаху (I1), час індукції повільного спалаху (τ), амплітуді повільного спалаху (I2), амплітуді кінцевого значення БХЛ (IК), а також загальна світлосума реакції (S). Розрахунок досліджуваних параметрів робили за допомогою спеціально розробленої на кафедрі фармакології ЛугДМУ комп'ютерної програми на базі процесора Іntel Pentіum.

Стан прооксидантно-антиоксидантної рівноваги організму оцінювали за вмістом у досліджуваних біосубстратах продуктів перекісного окислення ліпідів (ПОЛ) та активності основних компонентів (АОС) захисту організму в рамках алгоритму, передбаченого методичними рекомендаціями, розробленими співробітниками нашої кафедри [Лук’янчук В. Д. та співавт., 1999]. Так, стан АОС оцінювали за активністю двох ключових ферментів її ензимної ланки - СОД [Костюк В. А. та співавт., 1990] та каталази [Королюк М. А. та співавт., 1988], а також за рівнем відновленого глутатіону [Sedlusk J., Lindsey H., 1969] та вільних SH-груп [Ellman G. L., 1959] Забезпеченість організму ендогенними антиоксидантами оцінювали за станом перекисної резистентності еритроцитів (ПРЕ) [Архипова О. Г., 1988].

При комплексному вивченні фармакодинаміки Les-2140 визначали стан енергетичного обміну за рівнем АТФ, АДФ та АМФ в еритроцитах за допомогою методу тонкошарової хроматографії (ТСХ) на пластинах фірми «Merk» (Німеччина) [Захарова Н. Б., Рубін В. И., 1980]. На підставі отриманих при цьому даних розраховували показники, що характеризують стан енергетичного гомеостазу: енергетичний заряд (ЕЗ) за формулою ЕЗ=(АТФ+1/2АДФ)/(АТФ+АДФ+АМФ), енергетичний потенціал (ЕП) за співвідношенням ЕП=АТФ/АДФ, порівняльний коефіцієнт (Кпор) за формулою Кпор=(АТФ+АМФ)/АДФ, індекс фосфорилювання (ІФ) за співвідношенням ІФ=АТФ/(АДФ+АМФ), а також термодинамічний контроль дихання (ТКД) за формулою ТКД=АДФ/АМФ [Лук’янчук В. Д., Савченкова Л. В., 2000].

Вплив Les-2140 на стан вуглеводного обміну у тварин з гіпоксичним синдромом оцінювали за рівнем основних постачальників енергії в клітинах – глюкози (набори фірми «Філісіт-діагностика») і глікогену [Покровський О. О., 1964], а також проміжного продукту метаболізму глюкози – піровиноградної кислоти і кінцевого продукту її анаеробного перетворення – молочної кислоти у крові та корі головного мозку тварин.

Для збільшення коректності оцінки стану вуглеводного обміну розраховували окислювально-відновний потенціал (ОВП) системи молочна-піровиноградна кислоти [Райскіна М. Е. та співавт., 1974].

Важливим етапом доклінічного вивчення будь-яких потенційних ліків є фармакокінетика, центральною ланкою якої становить біотранспорт. Для вивчення процесів зворотнього комлексоутворення компонентів крові як тест-ліганд використовували динітроортокрезол (ДНОК). Концентрацію ДНОК в діалізаті визначали за методом [Кравець Д. С., 2001]. Зв’язуючу здатність білків цільної сироватки крові, мембран еритроцитів та 4 % водного розчину альбуміну з ДНОК вивчали методом рівноважного діалізу [Луйк А. И., Лук’янчук В. Д., 1984]. Для доведення зворотних процесів комплексоутворень ДНОК з досліджуваними біосубстратами використали відповідність отриманих в експерименті значень вільних фракцій ДНОК у великих дослідних та контрольних камер діалізного апарату закону діючих мас, тобто можливості їх лінеаризації в координатах Скетчарда, як це зазначено в [Луйк А. И., Лук’янчук В. Д., 1984].

Кількісні параметри зворотнього комплексоутворення - константу асоціації (Кас) комплекса «білок-ліганд» і число місць зв'язування (N) визначали відповідно до методичних рекомендацій ГФЦ МОЗ України [Київ, 2002] в динаміці. Розрахунок величин Кас та N проводили за допомогою спеціальної комп'ютерної програми, розробленої в середовищі Turbo Pascal v.7.0 [Кравець Д. С. 2000].

Стан мітохондріальних та мікросомальних ланцюгів транспорту електронів у гепатоцитах в умовах експерименту оцінювали за допомогою ЕПР-спектрометрії через 3, 6 й 24 год з моменту реоксигенації за положенням та величиною амплітуди наступних парамагнітних центрів гепатоцитів з g-факторами: 1,94 – залізосірчані білки (ЖСБ); 1,97 - Мо5+–вмісні комплекси; 2,00 – вільні радикали; 2,03 – нітрозильні комплекси заліза (НКЖ); 2,17 - Мn2+–вмісні парамагнітні центри; 2,25 – цитохром Р-450 низькоспиновий, 2,45 – цитохром Р-450 окислений [Ажипа Я. И., 1983].

Всі використані в роботі одиниці виміру та параметри наведені відповідно до міжнародної стандартної системи одиниць [Липперт Г., 1980]. Отримані дані оброблялись статистично загальноприйнятими методами з використанням програми Statgraf, оцінюючи вірогідність на рівні значення не менш 95 % (Р<0,05) з використанням критерію Ст’юдента, а також непараметричного критерію статистики - точного методу Фішера для чотирипільної таблиці [Гублер Е. В., 1978].

**Результати досліджень та їх обговорення**. *Скринінгові дослідження і порівняльна оцінка протигіпоксичної активності похідних тіазолідину*. Результати окремої серії скринінгових дослідів як в модельних системах, так і на тваринах переконливо показали, що з 16 вивчених сполук найбільш перспективним субституєнтом у плані подальшого поглибленого дослідження специфічної фармакологічної активності за умов гострої гіпоксичної гіпоксії та гіпертермії реалізує сполука під лабораторним шифром Les-2140 (рис.1).



Рис. 1. 9-(3-етокси-4-гідроксифеніл)-14-(4-фторфеніл)-3,7-дитіа-5, 14-діазапентацикло-[9.5. 1.02,10.04,8.012,16]-гептадец-4(8)-ен-6,13, 15-тріон (Les-2140)

Вперше в дослідах in vitro виявлена антиоксидантна активність з антирадикальними властивостями Les-2140. Це підтверджено на двох моделях, а саме: при Fe2+-ініційованому ПОЛ і на моделі інгібування супероксидрадикалу. Результати цих модельних дослідів знайшли своє підтвердження і в скринінгових дослідах in vivo, де встановлено достатньо високу протигіпоксичну активність Les-2140 порівняно з іншими похідними тіазолідину, а також з референтним препаратом пентоксифіліном. Протигипоксичні властивості Les-2140 проявлялись істотним збільшенням виживання тварин (табл. 1) і сприятливим перебігом клінічних симптомів гіпоксичного синдрому.

Таблиця 1

Результати первинного фармакологічного скринінга похідних тіазолідину за умов одночасного впливу на організм гіпоксії та гіпертермії (n=6)

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| Сполука | Виживання, % | Ефективність профілактики, % | Р1 | Р2 |
| Контроль  (гіпоксія) (n=21) | 16,7 | ***–*** | ***–*** | ***–*** |
| Пентоксифілін  (препарат  порівняння) | 66,6 | +49,9 | <0,025 | – |
| **Les-2140** | **100,0** | **+83,3** | **<0,025** | **>0,025** |
| Les-1456 | 83,3 | +66,6 | <0,025 | >0,025 |
| Les-2111 | 66,6 | +49,9 | >0,025 | >0,025 |
| Les-2046 | 50,0 | +33,3 | >0,025 | >0,025 |
| Les-2050 | 50,0 | +33,3 | >0,025 | >0,025 |
| Les-2122 | 50,0 | +33,3 | >0,025 | >0,025 |
| Les-2784 | 50,0 | +33,3 | >0,025 | >0,025 |
| Les-2119 | 16,7 | 0 | >0,025 | >0,025 |
| Les-2056 | 16,7 | 0 | >0,025 | >0,025 |
| Les-1897 | 16,7 | 0 | >0,025 | >0,025 |
| Les-2100 | 16,7 | 0 | >0,025 | >0,025 |
| Les-2060 | 0 | -16,7 | >0,025 | <0,025 |
| Les-2116 | 0 | -16,7 | >0,025 | <0,025 |
| Les-2067 | 0 | -16,7 | >0,025 | <0,025 |
| Les-2029 | 0 | -16,7 | >0,025 | <0,025 |
| Les-1362 | 0 | -16,7 | >0,025 | <0,025 |

Примітка: Р1 – вірогідність порівнянно з контролем,

Р2 – порівнянно з пентоксифіліном

*Токсикометричні дослідження і розробка оптимального режиму дозування похідного тіазолідину (Les-2140) - як найбільш активного антигіпоксанта на моделі гострої гіпоксичної гіпоксії на тлі гіпертермії* . На підставі експериментальних і розрахункових даних токсикометрії Les-2140 доведено, що ця сполука належить до VI класу токсичності. За допомогою покрокового регресійного аналізу (двофакторний експеримент) встановлено оптимальний режим дозування Les-2140 в умовах екстремального стану, який полягає у в/о введенні Les-2140 дозою 166,42 мг/кг за 49,93 хв до початку моделювання гострої гіпоксичної гіпоксії на тлі перегріву.

*Кінетика вільнорадикальних реакцій при гіпоксичному синдромі на тлі застосування Les-2140.* Визначення в динаміці таких показників БХЛ, як амплітуда швидкого і повільного спалахів, час індукції повільного спалаху, кінцеве значення інтенсивності світіння, а також загальна світлосума реакції дозволили встановити, що потенційний антигіпоксант – Les-2140 суттєво пригнічує інтенсивність перебігу ланцюгових вільнорадикальних реакцій у сироватці крові щурів. Разом з гіпоксичним синдромом це реалізується шляхом модифікації кінетики надслабкого світіння і дозволяє констатувати, що досліджуваній сполуці притаманно антиоксидантні властивості, у тому числі за рахунок реалізації антирадикального ефекту за умов, що моделюються в експерименті.

Враховуючи тісний взаємозв'язок між перекисними та антиперекисними процесами, що протікають в організмі, вивчали стан АОС в досліджуваних умовах експерименту. Одночасно визначали активність ферментативних (СОД, каталаза) і неферментативних компонентів (глутатіон-відновлений і вільні SH-групи) в умовах гіпоксичного синдрому і застосування Les-2140. Так, доведено що Les-2140 нормалізує активність СОД у крові протягом всього періоду дослідження, а рівень каталази збільшує - в 1,5 рази на 3 та 6 годинах спостереження та на 30 % у кінці першої доби. Також попереднє введення Les-2140 позитивно сприяє збереженню резервів глутатіону відновленого, що проявляється вірогідним (Р<0,001) і значним (в середньому в 2 рази) підвищенням його рівня та збільшенням рівня SH-груп у 1,5 рази в середньому в сироватці крові, а в гомогенаті кори головного мозку - у 1,7 раза у порівнянні з контролем (патологія без лікування).

Про виражені антиоксидантні властивості у Les-2140 свідчить зниження такого інтегрального показника стану АОС, як ПРЕ. Аналіз і узагальнення показників функціонального стану АОС вказує на різко виражену здатність Les-2140 ефективно регулювати антиоксидантно-прооксидантну рівновагу за рахунок реалізації антирадикальної активності від агресивних перекисних процесів в умовах гострої гіпоксичної гіпоксії на тлі гіпертермії.

При вивченні с*тану енергетичного гомеостазу тварин з гіпоксичним синдромом на фоні застосування Les-2140,* доведено, що ця сполука вельми активно сприяє попередженню порушень функціонування дихального ланцюга і відповідної продукції компонентів аденілнуклеотидної системи за умов гіпоксичного синдрому шляхом здатності включатися в енергетичний метаболізм і активувати швидкі та ефективні шляхи синтезу АТФ (рис. 2). При цьому збільшується рівень таких параметрів енергетичного обміну, як ЕЗ, ЕП, ІФ, Кпор що, у свою чергу, також свідчить про усунення дисбалансу в системі АТФ-АДФ-АМФ за умов експерименту, що вивчається.

Водночас введення потенційного антигіпоксанту в умовах аналізованого екстремального стану вельми ефективно коригує порушення вуглеводного обміну шляхом підвищення рівня глюкози, глікогена і пірувату на тлі зменшення вмісту лактату і величини ОВП, що перешкоджає, таким чином, розвитку метаболічного ацидозу, що проявляється при гіпоксичному синдромі.



Рис. 2. Вплив Les-2140 на динаміку вмісту аденілових нуклеотидів в еритроцитах щурів з гіпоксичним синдромом

\* – P<0,05-0,001 – порівняно з інтактною групою;

○ – P<0,05-0,001 – порівняно з контрольною групою;

◘ – P<0,05-0,001 – порівняно з референтною групою.

При визначенні *параметрів зворотньої взаємодії потенційного антигіпоксанту з білками сироватки крові* доведено, що Les-2140 за умов гіпоксичного синдрому здатний підсилювати природні захисно-адаптаційні механізми організму, модифікуючи процес зворотнього зв’язування лігандів з білками сироватки крові на етапі біотранспорту. Встановлено, що в умовах досліджуваної патології Les-2140 значно збільшує афінітет сироваткових білків до ліганду, а також збільшує кількість зв’язуючих центрів на молекулі білка по відношенню до ліганду (табл. 2).

Таблиця 2

Кількісні показники зворотньої взаємодії біосубстратів з лігандами при гіпоксичному синдромі та на фоні застосування Les-2140

|  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| Показники | Група тварин | | | | | | | |
| *Інтактна серія* | *Гіпоксія* | | | *Гіпоксія+ Les-2140* | | | |
| *Строки дослідження, год* | | | | | | |
| *3* | *6* | *24* | | *3* | *6* | *24* |
| *Сироватка крові* | | | | | | | | |
| Кас, моль -1·106 | 1,21 | 0,39 | 0,56 | 0,91 | | 0,45 | 0,97 | 1,15 |
| N | 8 | 7 | 7 | 6 | | 7 | 10 | 10 |
| *Еритроцити* | | | | | | | | |
| Кас, моль -1·103 | 0,51 | 0,48 | 0,47 | 0,45 | | 0,50 | 0,51 | 0,54 |
| N | 1 | 1 | 1 | 1 | | 1 | 1 | 1 |
| *4 % розчин альбуміну* | | | | | | | | |
| Кас, моль -1·106 | 1,04 | | | | | | | |
| N | 10 | | | | | | | |

*Електронно-парамагнітний аналіз протигіпоксичної дії Les-2140* показав, що досліджувана сполука реалізує свої фармакодинамічні ефекти в умовах гіпоксичного синдрому, по-перше, за рахунок корекції рівня компонентів мікросомального електрон-транспортного ланцюга – цитохрому Р-450 і Мо5+-вмісних парамагнітних центрів, а, по-друге, потенційний антигіпоксант вельми ефективно попереджає деградацію з одночасною інтенсифікацією синтезу Fe,S-протеїнів та семихінонних радикалів на тлі пригнічення утворення маркерів цитолізу – НКЗ та Мn2+-вмісних парамагнітних центрів, що сприяює, таким чином, поліпшенню тканинного дихання і підвищенню функціональної активності системи детоксикації організму під час дії на нього гострої форми гіпоксичної гіпоксії у поєднанні з перегрівом.

Таким чином, в основі механізму протигіпоксичної дії Les-2140 в умовах гострої гіпоксичної гіпоксії з гіпертермєю лежить його здатність запобігати формуванню розповсюдженої мембранопатії шляхом модифікації параметрів кінетики вільнорадикальних реакцій, а також ефективної регуляції прооксидантно-антиоксидантної рівноваги внаслідок реалізації вираженої антиоксидантної дії з антирадикальними властивостями. Разом з цим Les-2140 коригує стан основних компонентів аденілнуклеотидної системи та показників енергообміну, модифікує активність ферментів енергетичного гомеостазу, а також нормалізує рівень основних параметрів вуглеводного обміну при формі гіпоксичного синдрому, що досліджується. Протигіпоксична дія Les-2140 реалізується також за рахунок корекції рівня функціонально значимих компонентів мітохондріального і мікросомального електронтранспортних ланцюгів та нормалізації функціонального стану детоксикуючої системи печінки в умовах екстремального стану, що вивчається.

**ВИСНОВКИ**

У дисертаційній роботі наведене нове рішення наукової проблеми, що полягає в теоретичному та експериментальному обґрунтуванні доцільності й ефективності профілактичного застосування нового похідного 4-тіазолідину (Les-2140) як засіб для попередження порушень, що виникають в умовах гострої гіпоксичної гіпоксії на тлі гіперкапнії. Протигіпоксична активність Les-2140 реалізується його здатністю корегувати основні ланки патогенезу моделюємого гострого киснедефіцитного стану за рахунок встановлених у роботі ряду особливостей його фармакологічної дії.

1. Проведений у порівняльному аспекті первинний фармакологічний скринінг засобів лікарської профілактики гіпоксичногого синдрому серед 16, попередньо віртуально відібраних структур-кандидатів в ряду оригінальних похідних тіазолідину на моделях неферментативного Fe2+-ініційованого ПОЛ, а також гострої гіпоксичної гіпоксії у поєднанні з гіпертермією показав, що найбільш ефективною сполукою, що перевершує за активностю препарати порівняння - α-токоферолу ацетат і пентоксифілін, відповідно, є Les-2140.

2. У серії комплексних токсикометричних досліджень доведено, що згідно з параметрами гострої токсичності та безпеки (1/LD50, LD84/LD16, S, 1/LD50·S, tgα, 1/LD50·tgα) потенціальний антигіпоксант Les-2140 є практично безпечною сполукою (VІ клас токсичності).

3. Фармакометричні дослідження Les-2140 з визначення режиму його дозування на докліничному етапі за допомогою двофакторного математичного аналізу результатів, отриманих за умов форми екстремального киснедефіцитного стану, що моделюється показали, що максимальна протигіпоксична активність з термопротекторними властивостями тіазолідину, при його мінімальній дозі реалізується при внутрішньочеревинному введенні в дозі 166 мг/кг за 49 хв до початку впливу факторів, що ушкоджують.

4. Біохемілюмінісцентний аналіз протигіпоксичної дії Les-2140 показав, що кінетика вільнорадикальних реакцій, оцінюваних за такими параметрами, як амплітуда швидкого та повільного спалахів, час індукції повільного спалаху, кінцеве значення інтенсивності надслабкого світіння, загальна світлосума реакції в сироватці крові та тканині головного мозку гіпоксичних щурів при застосуванні досліджуваного похідного тіазолідину порівняну з такою на тлі застосування пентоксифіліну в усі строки дослідження.

5. Протекторний ефект Les-2140 за умов форми гіпоксичного синдрому, що моделюється, реалізується ефективною регуляцією прооксидантно-антиоксидантного гомеостазу шляхом попередження зниження в сироватці крові й тканині головного мозку активності СОД та каталази на 47-137 % й 33-111 %, відповідно, а також змісту SH-груп та глутатіону відновленого на 41-131 % й 45-82 % – відповідно у порівнянні з контрольною серією. При цьому встановлено також виражений мембраностабілізуючий ефект похідного тіазолідину на моделі перекісного ушкодження мембран еритроцитів щурів при гострому впливі гіпоксичної гіпоксії на тлі гіпертермії.

6. Експериментально доведена здатність Les-2140 запобігати порушенню енергозабезпечення тканин організму на рівні референтного препарату в різні терміни реоксигенації за рахунок збереження пула аденілових нуклеотидів (АТФ, АДФ, АМФ) і концентрації фосфора неорганічного при одночасній модифікації комплексу параметрів енергетичного обміну (збільшення енергетичного заряду на 16-21 %, енергетичного потенціалу – 20-57 %, індексу фосфорилювання – 26-65 %, термодинамічного контролю дихання – 8-102 %, зменшення ступеня фосфорилювання – 43,5-47,1 %, порівняльного кофіціенту – 15-32 %) щодо контролю в умовах досліджуваного киснедефіцитного стану.

7. Протигіпоксична активність Les-2140 реалізується стимуляцією процесів глюконеогенезу в сироватці крові й тканині головного мозку тварин із гіпоксичним синдромом шляхом збільшення концентрації глюкози в сироватці крові (в 2,18 раза) і пірувату (в 1,62 раза) та величини окислювально-відновного потенціалу у порівнянні з контрольною серією. За всіма досліджуваними показниками вуглеводного обміну Les-2140 не поступається референтному препарату в усі строки дослідження.

8. Аналіз центрального етапу фармакокінетики Les-2140 показує, що в процесі біотранспорту ця сполука істотно модифікує процес зворотнього комплексоутворювання лігандів із різними біосубстратами. Так, Кас комплексу ліганд – сироватка крові в різний термін від моменту реоксигенації становить у середньому 0,86 моль-1·106, що на 38,7 % більше, ніж у контролі (гіпоксія). При цьому кількість місць зв'язування через 24 год в досліді дорівнює 10, у контролі – 6, 8 в інтактній серії. Параметри комплексоутворювання ліганда з мембранами еритроцитів у дослідній та контрольній групах приблизно однакові (Кас=(0,45-0,54)·103 моль-1, N=1). Найбільш високий афінітет тест-ліганду до сироваткого альбуміну (Кас=1,04·106 при N=10), який відповідно і обумовлює фармакокінетичний профіль антигіпоксанта в процесі переносу його кров'ю.

9. Згідно з даними ЕПР-спектрометрії гепатоцитів щурів із гіпоксичним синдромом на тлі застосування Les-2140 відбувається в усі строки дослідження індукція активності цитохрому Р-450 (на 11-99 %) і попередження зниження ЕПР сигналу, обумовленого Мо2+-вмісними ферментами (на 83,2-346,1 %), що сприяє збереженню функціонування мікросомального електрон-транспортного ланцюга та детоксикаційної системи печінки в цілому. При цьому Les-2140 запобігає зниженню рівня парамагнітних центрів, обумовлених залізосірчаними білками (на 26,5-32,8 %), семихіноних радикалів (на 1,4-5,2 %), які є компонентами мітохондріального ланцюга переносу електронів, а також Мn2+-вмісними біосубстратами (на 43,8-91,0 %), одночасно знижуючи концентрацію нітрозильних комплексів заліза (на 6,6-39,5 %).

### **ПЕРЕЛІК РОБІТ, ОПУБЛІКОВАНИХ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ**

1. Рензяк С. Я. Параметры острой токсичности и опасности потенциального антигипоксанта - Les-2140 – для теплокровных / С. Я. Рензяк // Український медичний альманах. – 2006. – Т. 9, № 4. - С. 150-152.
2. Рензяк С. Я. Скринінгове дослідження поліконденсованих тіазолотіопіранів як потенційних антигіпоксантів з термопротекторними властивостями / В. Д. Лук’янчук, С. Я. Рензяк, Д. В. Атаманюк, Р. Б. Лесик // Ліки. - 2006. - № 3-4. - С. 56-62. *Внесок дисертанта – виконання експериментальних досліджень, обробка та інтерпретація даних, підготовка матеріалів до друку.*
3. Рензяк С.Я. Фармакометрический анализ протекторного эффекта производного тиазолидина с целью оптимизации режима его дозирования в условиях моделирования шахтной травмы / С. Я. Рензяк, Д. С. Кравец, Р. Б. Лесик // Український журнал екстремальної медицини імені Г. О. Можаєва. – 2007. – Т. 8, № 1. – С. 54-58. *Внесок дисертанта – виконання експериментальних досліджень та підготовка матеріалів до друку.*
4. Рензяк С. Я. Динаміка параметрів біохемілюмінесценції в корі головного мозку і сироватці крові щурів з гіпоксичним синдром на тлі застосування Les-2140 / С. Я. Рензяк // Військова медицина України. – 2007. – Т. 7, № 3. - С. 61-67.
5. Рензяк С.Я. Нарушения транспортной функции сывороточных протеинов при гипоксическом синдроме и их фармакокоррекция производным 4-тиазолидина / В. Д. Лукьянчук, С. Я. Рензяк // Журнал АМН України. – 2007. - № 2. – С. 385-392. *Внесок дисертанта – виконання експериментальних досліджень, обробка та інтерпретація даних, підготовка матеріалів до друку.*
6. Рензяк С. Я. 3,7-дитіа-5,14-діазапентацикло-[9.5.02,10.04,8.012,16]-гептадецен-4(8)-тріони-6,13,15 та їх антиоксидантна активність на модельних дослідах / Б. С. Зіменковський, В. Д. Лук’янчук, Д. В. Атаманюк, С. Я. Рензяк, Р. Б. Лесик // Фармацевтичний журнал. – 2007. – № 3. – С. 78-87. *Внесок дисертанта – виконання експериментальних досліджень.*
7. Рензяк С. Я. Синтез та фармакологічне дослідження нових похідних тіопірано[2,3-d][1,3]тіазол-2-онів з антиоксидантною дією / Д. В. Атаманюк, В. Д. Лук’янчук, Р. Б. Лесик, С. Я. Рензяк // Актуальні питання фармацевтичної та медичної науки та практики : зб. наук. ст. – 2006. – Т.1, вип. XV. – С. 19-24. *Внесок дисертанта – обробка та інтерпретація даних, підготовка матеріалів до друку.*
8. Пат. 17608, Україна, МПК (2006) С07D211/00. 9-(3-етокси-4-гідроксифеніл)-14-(4-фторфеніл)-3,7-дитіа-5, 14-діазапентацикло-[9.5. 1.02,10. 04,8.012,16]-гептадец-4(8)-ен-6,13,15-тріон, який виявляє протигіпоксичну активність з термопротекторними властивостями / Атаманюк Д. В., Рензяк С. Я., Зіменковський Б. С., Лесик Р. Б., Лук’янчук В. Д., Вовк О. І.; заявник та власник патенту Луганський державний медичний університет, Львівський національний медичний університет ім. Д. Галицького. – u 2006 00327 ; заявл. 13.01.2006 ; опубл. 16.10.2006, Бюл. № 10. – 4 с. *Внесок дисертанта – виконання експериментальних досліджень.*
9. Рензяк С. Я. Обоснование целесообразности поиска потенциальных антигипоксантов с термопротекторными свойствами среди производных 4-тиазолидина / С. Я. Рензяк // Хист. – 2006. – Вип. 8. – С. 180 (III міжнар. мед.-фармац. конф. студентів та молодих вчених. Чернівці, 3 квітня 2006 р. : тези).
10. Рензяк С. Я. Скринінг потенційних антигіпоксантів з термопротекторними властивостями серед похідних тіазолідину / С. Я. Рензяк, Р. Б. Лесик, Б. С. Зіменковський // Фармакологія 2006 – крок у майбутнє : III Національний з’їзд фармакологів України, 17-20 жовтня 2006 р. : тези доп. – Одеса, 2006. – С. 141. *Внесок дисертанта – виконання експериментальних досліджень, обробка та інтерпретація даних, підготовка матеріалів до друку.*
11. Рензяк С. Я. Оптимизация дозового режима потенциального антигипоксанта с термопротекторными свойствами / С. Я. Рензяк // Науково-технічний прогрес і оптимізація технологічних процесів створення лікарських препаратів : I міжнар. наук.-практ. конф., 6-7 квітня 2006 р. : матеріали. – Тернопіль, 2006. – С. 168.
12. Рензяк С. Я. Сучасні аспекти патогенезу шахтної травми / В. Д. Лук’янчук, С. Я. Рензяк // XI Конгрес СФУЛТ, 28-30 серпня 2006 р. : тези доп. - Полтава-Київ-Чікаго, 2006. - С. 208. *Внесок дисертанта – виконання експериментальних досліджень, обробка та інтерпретація даних, підготовка матеріалів до друку.*
13. Рензяк С. Я. Токсикометрические исследования нового антигипоксанта с термопротекторными свойствами – Les-2140 / С. Я. Рензяк // Український медичний альманах. – 2006. – Т. 9, № 4 (додаток). – С. 207 (Актуальные вопросы биологии, медицины и фармации : Всеукр. научн.-практ. конф. Луганск, 6 октября 2006 : тези).
14. Renzjak S. J. The role of thiazolidines in pharmacological correction of hypoxic syndrome / O. A. Shpulina, E. V. Tkachenko, S. J. Renzjak // Український медичний альманах. – 2006. – Т. 9, № 6. – С. 203 (Actual problems of fundamental medicine : All-Ukrainian scientific-applaied conference for students, young scientists and interns. Lugansk, 14-15 of December 2006 : abstracts). *Внесок дисертанта – виконання експериментальних досліджень, обробка та інтерпретація даних, підготовка матеріалів до друку.*
15. Рензяк С. Я. Кинетика свободно-радикальных реакций в сыворотке крови крыс с гипоксическим синдромом на фоне применения Les-2140 / С. Я. Рензяк // Клінічна фармація в Україні : VI Всеукраїнська науково-практична конференція, 15 лютого 2007 р. : матеріали. - Харків, 2007. - С. 137-138.
16. Рензяк С. Я. Транспортная функция сывороточных белков при гипоксическом синдроме на фоне применения производного 4-тиазолидина / С. Я. Рензяк // Актуальні проблеми клінічної, експериментальної та профілактичної медицини : мiжнар. науково-практична конференція молодих вчених, 4-7 квітня 2007 р. : матеріали. - Донецьк, 2007. - С. 134.
17. Рензяк С. Я. Порівняльна оцінка антиоксидантної активності in vitro зновсинтезованих похідних тіазолідину / С. Я. Рензяк, Д. С. Кравець, М. В. Оглобліна, Д. В. Атаманюк // Працюємо, творимо, презентуємо : 76-а міжвузівська наук. конф. студентів та молодих вчених з міжнар. участю, 26-27 квітня 2007 р. : тези доп. – Івано-Франківськ, 2007. – С. 199-200. *Внесок дисертанта – виконання експериментальних досліджень.*
18. Рензяк С. Я. Роль производного тиазолидина (Les-2140) в профилактике нарушений окислительно-антиоксидантного гомеостаза на модели шахтной травмы / С. Я. Рензяк, Д. В. Атаманюк // Актуальні питання в сучасній медицині : міжнар. наук. конф. студентів та молодих вчених, 26-28 березня 2007 р. : тези. – Харків, 2007. – С. 106-107. *Внесок дисертанта – виконання експериментальних досліджень, обробка та інтерпретація даних.*
19. Рензяк С. Я. Протигіпоксична активність Les-2140 в умовах гострої гіпоксичної гіпоксії на тлі перегріву / В. Д. Лук’янчук, С. Я. Рензяк // Сучасні методичні підходи до аналізу стану здоров’я : Всеукр. наук.-практ. конф., 14-16 травня 2007 р. : тези. – Луганськ, 2007. – С. 16-17. *Внесок дисертанта – виконання експериментальних досліджень та підготовка матеріалів до друку.*
20. Renzjak S. J. 3,7-Dithia-5,14-diazabentacyclo-[9.5. 1.02,10.04,8.012,16]-heptadecene-4(8)-triones-6,13,15 and their antioxidant activiti // V. Lukyanchuk, D. Atamanyuk, S. Renzyak, Z. Parashchuk, R. Lesyk // Pharmacy of ΧΧΙ century – challenges and hopes : ΧΧ Scientific meeting of Polish Pharmaceutical Society, Katowice-Spodek, 25-28 September 2007 : abstract book. – 2007. – Vol. 2 - P. 474-475. *Внесок дисертанта – обробка та інтерпретація даних.*
21. Рензяк С. Я. Влияние нового производного тиазолидина Les-2140 на параметры биохемилюминесценции в коре головного мозга крыс с гипоксическим синдромом / С. Я. Рензяк // Клінічна фармація в Україні : VII Всеукр. наук.-практ. конф., 15-16 листопада 2007 р. : матеріали. – Харків, 2007. – С. 161-162.
22. Рензяк С. Я. Фармакокоррекция обмена адениловых нуклеотидов новым производным 4-тиазолидиндиона при гипоксическом синдроме в условиях перегрева / С. Я. Рензяк // Вісник Вінницького національного медичного університету ім. М. І. Пирогова. – 2008. – № 12(1). – С. 264-265 (Досягнення та перспективи клінічної фармакології : V Всеукр. наук.-практ. конф. з міжнар. участю з клінічної фармакології. Вінниця, 12-13 травня 2008 р. : тези).
23. Рензяк С. Я. Вплив нового похідного тіазолідиндионів Les-2140 на стан показників енергетичного обміну у щурів з гіпоксичним синдромом / С. Я. Рензяк // Клінічна фармація в Україні : VIII Всеукр. наук.-практ. конф., 6-7 листопада 2008 р. : матеріали. – Харків, 2008. – С. 84-85.

**АНОТАЦІЯ**

**Рензяк С.Я. Пошук та вивчення антигіпоксантів з термопротекторними властивостями серед 4-тіазолідинів.** – Рукопис.

Дисертація на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук за спеціальністю 14.03.05 – фармакологія. – Одеський державний медичний університет МОЗ України, Одеса, 2009.

Дисертацію присвячено скринінговим дослідженням при гіпоксичній гіпоксії 15 похідних тіазолідину з лікоподібними молекулами, відібраних на підставі даних віртуального скринінгу за допомогою комп'ютерних програм PASS C&T й Log/ACDLabs, яки показали, що найбільш високу протигіпоксичну активність проявляє сполука – 9-(3-етокси-4-гідроксифеніл)-14-  
(4-фторфеніл)-3,7-дитіа-5, 14-діазапентацикло-[9.5. 1.02,10.04,8.012,16]-гептадец-4(8)-ен-6,13,15-тріон під лабораторним шифром Les-2140.

Похідне 4-тіазолідину реалізує свою протигіпоксичну активність із термопротекторними властивостями шляхом зниження інтенсивності вільнорадикальних реакцій, регуляції прооксидантно-антиоксидантного гомеостазу, попередження зниження в сироватці крові й тканині головного мозку активності таких ключових ферментів як супероксиддисмутаза та каталаза. При цьому встановлено виражений мембраностабілізуючий ефект Les-2140. Крім того, виявлена здатність Les-2140 попереджати порушення енергозабезпечення тканин організму в різний термін реоксигенації за рахунок збереження пула аденілових нуклеотидів і концентрації фосфору неорганічного при одночасній модифікації комплексу параметрів енергетичного обміну. Встановлено, що одним із шляхів реалізації протигіпоксичної активності досліджуваної сполуки є стимуляція процесів глюконеогенезу в сироватці крові й тканині головного мозку тварин із гіпоксичним синдромом. Аналіз центрального етапу фармакокінетики Les-2140 показує, що в процесі біотранспорту ця сполука істотно модифікує процес оборотного комплексоутворення лігандів із різними біосубстратами у бік підсилення процесів природної детоксикації організму.

**Ключові слова:** гіпоксичний синдром, похідні 4-тіазолідину, антигіпоксичні термопротекторні властивості.

**АННОТАЦИЯ**

**Рензяк С.Я. Поиск и изучение антигипоксантов с термопротекторными свойствами среди 4-тиазолидинов.** – Рукопись.

Диссертация на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.03.05 – фармакология. – Одесский государственный медицинский университет МЗ Украины, Одесса, 2009.

Диссертация посвящена скрининговым исследованиям при гипоксической гипоксии 15 производных тиазолидина с лекарствоподобными молекулами, отобранных на основании данных виртуального скринига при помощи компьютерной программы PASS C&T и Log/ACDLabs, которые позволили установить, что наиболее высокую противогипоксическую активность проявляет соединение – 9-(3-етокси-4-гидроксифенил)-14-(4-фторфенил)-3,7-дитиа-5,14-диаза-пентацикло-[9.5. 1.02,10.04,8.012,16]-гептадец-4(8)-ен-6,13, 15-трион под лабораторным шифром Les-2140.

Комплексными фармакометрическими исследованиями показано, что Les-2140 оказывает максимальную противогипоксическую активность с термопротекторными свойствами при его внутрибрюшинном введении в дозе 166,42 мг/кг за 49,93 мин до начала воздействия повреждающих факторов.

Биохемилюминисцентный анализ противогипоксического действия Les-2140 указывает, что кинетика свободно-радикальных реакций в сыворотке крови и ткани головного мозга гипоксических крыс при применении изучаемого производного тиазолидина сопоставима с таковой на фоне введения референтного препарата во все сроки исследования.

Наряду с этим доказано, что протекторный эффект Les-2140 в условиях моделируемой формы гипоксического синдрома реализуется эффективной регуляцией прооксидантно-антиоксидантного гомеостаза путем предупреждения снижения в сыворотке крови и ткани головного мозга активности супероксиддисмутазы и каталазы на 47-137 % и 33-111 % – соответственно, а также содержания SH-групп и глутатиона восстановленного на 41-131 % и 45-82% – соответственно, в сравнении с контрольной серией. При этом установлен также выраженный мембраностабилизирующий эффект производного тиазолидина на модели перекисного повреждения мембран эритроцитов крыс, подвергшихся острому воздействию гипоксической гипоксии на фоне гипертермии.

Установлена способность Les-2140 предупреждать нарушения энергообеспечения тканей организма в различные сроки реоксигенации за счет сохранения пула адениловых нуклеотидов (АТФ, АДФ, АМФ) и концентрации фосфора неорганического при одновременной модификации комплекса параметров энергетического обмена (увеличения энергетического заряда на 16-21 %, энергетического потенциала – 20-57 %, индекса фосфорилирования – 26-65 %, термодинамического контроля дыхания – 8-102 %, уменьшения степени фосфорилирования – 43,5-47,1 %, сравнительного коэффициента – 14,8-32,2 %).

Анализ центрального этапа фармакокинетики Les-2140 показывает, что в процессе биотранспорта это соединение существенным образом изменяет обратимое комплексообразование лигандов с различными биосубстратами в сторону усиления процессов естественной детоксикации организма.

Согласно данным электронно-парамагнитно-резонансной (ЭПР)-спектрометрии гепатоцитов крыс с гипоксическим синдромом на фоне применения Les-2140 во все сроки исследования отмечается индукция активности цитохрома Р-450 (на 11-99 %) и снижение уровня ЭПР сигнала, обусловленного Мо2+-содержащими ферментами (на 83,2-346,1 %), что способствует сохранению функционирования микросомальной электрон-транспортной цепи и детоксицирующей системы печени в целом.

**Ключевые слова:** гипоксический синдром, производные 4-тиазолидина, антигипоксические термопротекторные свойства.

**SUMMARY**

**Renzjak S.J. Searching and study of antihypoxants with thermoprotective characteristics amongst 4-thiazolidines.** – The manuscript.

The dissertation for obtaining an academic degree of the kandidate of medical sciences in speciality 14.03.05 – pharmacology. - Odessa State Medical University of Ministry Health Care of Ukraine, Odessa, 2009.

The dissertation is dedicated to the screening researches of 15 thiazolіdine derivatives with lico-like molecules, which have been chosen on the base of virtual screening with help of computer programs PASS C&T and Log/ACDLabs, which have shown that the most significant antihypoxic activity realizes compound 9-(3-ethoxy-4-hydroxyphenil)-14-(4-fluorphenil)-3,7-dithia-5,14-diaza-pentacyclo-[9.5. 1.02,10.04,8.012,16]-heptadez-4(8)-en-6,13,15-thrion with laboratory code Les-2140.

Studied derivative 4-tiazolidine realizes the antihypoxic activity with thermoprotective properties by decreasing intensity of free-radical reactions, regulations of prooxidant-antioxidant homeostasis, prevention of decline in activity of such key enzymes as superoxyddismutase and catalase in blood serum and brain tissue. Thus, also established expressed membrane-stabilizing effect of Les-2140. Besides, it was discovered an ability of Les-2140 to prevent disturbances in energy supply to organism’s tissues in different terms after reoxygenation due to preservation of adenyl nucleotides` pool and concentration of phosphorus inorganic with simultaneous modification of energy homeostasis parameters. It is established, that one of the ways of compound, that was studied, to realize an antihypoxic activity it is stimulation of gluconeogenesis in blood serum and brain tissue of animals with hypoxic syndrome. The analysis of the central stage of pharmacokinetics Les-2140 shows, that during biotransportation this compound essentially modifies process of reversible complex-formation of ligands with various biosubstrates towards strengthening of organism’s natural detoxication processes.

**Key words:** hypoxic syndrome, 4-tiazolidina derivatives, antihypoxic thermoprotective properties.

 Для заказа доставки данной работы воспользуйтесь поиском на сайте по ссылке: <http://www.mydisser.com/search.html>

1. \*) Виражаємо щиру подяку д.фарм.н., профессору Р.Б. Лесику за синтез похідних тіазолідину. [↑](#footnote-ref-1)
2. \*\*) Щиро вдячні доц. Д. С. Кравцю за надання консультативно-методичної допомоги. [↑](#footnote-ref-2)