порівняно з контролем. Така динаміка змін даного показника може свідчити про посилення оксидативних процесів у організмі тварин.

Максимальне зростання загальної АОА в сироватці крові відмічали на 14 добу, тоді як після чотирьохтижневого введення глутамату натрію реєстрували різке зниження показника порівняно з 14 та 21 добами, при цьому залишалася вірогідною різниця порівняно з контрольною групою тварин. Таким чином, тривале введення глутамату натрію призводить до дисбалансу у функціонуванні антиоксидантної захисної системи крові тварин, що проявляється у вигляді активації антиоксидантної системи протягом трьохтижневого експерименту та значному пригнічені антиоксидантного захисту організму після чотирьохтижневої дії харчової добавки на організм щурів.

Супероксиддисмутаза та каталаза є одними із найважливіших ферментів антиоксидантного захисту. Тому зміни даних ферментативних активностей є суттєвими показниками зміни антиоксидантного статусу організму за умов тривалого введення глутамату натрію. На фоні підвищення загальної АОА крові дослідних тварин зростала каталазна та супероксиддисмутазна ферментативні активності гемолізату крові на початкових етапах експерименту. Так, вірогідне зростання як каталазної так і СОД активностей гемолізату крові щурів реєстрували починаючи з 7-ї по 21-у доби. Після чотирьохтижневого введення глутамату натрію дослідним тваринам спостерігали різке вірогідне зниження досліджуваних активностей в гемолізаті крові. Встановлені нами зміни досліджуваних показників підтверджуються численними дослідженнями. Амплітуда змін каталазної активності в гемолізаті крові дослідних тварин була більшою порівняно з супероксиддисмутазною активністю, однак тенденція змін була ідентичною.

Каталаза має чотири субодиниці, кожна з яких містить гемову групу в активному центрі і NADPH як стабілізуючий компонент. Каталаза без NADPH змінює свою акумуляцію, перетворюючись в неактивну форму ферменту. Зменшення каталазної активності, можливо, може бути результатом зниження пулу NADPH в печінці, основним місцем утворення якого є пентозофосфатний шлях окислення глюкози. Підтвердженням цього є встановлене авторами зниження активності глюкозо-6-фосфатдегідрогенази – ключового ферменту цього циклу розщеплення глюкози, за умови введення глутамату натрію в дозі 4 г/кг маси тіла щурів протягом десяти днів експерименту.

Крім того зниження активності антиоксидантних ферментів можливо обумовлені їх інактивацією АФК чи їх глікозилюванням продуктами окислення глюкози. Так як з літератури відомо, що рівень глюкози в крові тварин зростає після введення глутамату натрію в дозі 4 г/кг маси тіла щурів протягом десяти днів досліджень. Крім того, здатність АФК модифікувати білки і впливати на активність ферментів може, зокрема, приводити до інактивації антиоксидантних ферментів, що призводить до посилення процесів ПОЛ та спричиняє значну деструкцію тканин, що спричиняє розвиток оксидативного стресу в організмі тварин за тривалої дії глутамату натрію, як харчової добавки.

Таким чином, зниження загальної антиоксидантної, каталазної та супероксиддисмутазної активностей в гемолізаті крові дослідних щурів може свідчити про індукцію глутаматом натрію оксидативного стресу і зв'язаний ним ефект ендогенної інтоксикації після чотирьохтижневого його введення в дозі 30 мг/кг маси тіла. Зниження каталітичної активності антиоксидантних ферментів, можливо, обумовлені їх інактивацією АФК чи їх глікозилюванням продуктами окислення глюкози, рівень яких, як відомо, зростає при тривалій дії глутамату натрію в якості харчової добавки.

Братенко М.К., Барус М.М.

СИНТЕЗ ТА ПЕРЕТВОРЕННЯ ПІРАЗОЛО[3,4-*d*][1,3]ОКСАЗИН-6(4*H*)-ОНІВ

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

Функціональні похідні піразолу, які містять у своїй структурі гідроксиметильну або уреїдну групу, належать до синтетично та біологічно перспективних сполук. Зокрема, 4-(гідроксиметил)піразоли виявляють цікавість як модулятори AMPA рецептора, а також використовуються як будівельні блоки для дизайну нестероїдних протизапальних засобів і антинеопластичних агентів. У свою чергу, 3-уреїдопіразоли характеризуються протипухлинними, протизапальними властивостями і схильністю до інкубування деяких видів кіназ. Окрім того, вони знаходять використання як попередники для одержання фармакологічно важливих піразоло[3,4-*d*]піримідинів. З урахуванням цих даних було доцільним синтезувати нові структури піразольного типу із вказаними біофорними фрагментами.

До теперішнього часу серед 3-уреїдозаміщених піразолів відомі сполуки, додатково функціоналізовані у положенні 4 циклу етоксикарбонільними або карбоксильними групами, які одержують приєднанням алкіл- або арилізоціанатів до відповідних 4-амінопіразолів. Використання такого підходу для синтезу їх 4-гідроксиметильних аналогів видається не зовсім виправданим, оскільки у літературі відсутні відомості про 3-аміно-4-гідроксиметилпіразоли, і навіть у випадку їх наявності виникла би проблема селективного приєднання ізоціанатів до аміногрупи.

Тому для вирішення поставленої задачі нами апробований ефективний синтетичний шлях, який передбачає використання простих перетворень естерів 4-гідроксиметилпіразол-3-карбонових кислот. Їх гідразинолізом в кип'ячому етанолі одержані гідразиди, взаємодія яких із натрій нітритом у суміші хлоридної і оцтової кислот приводить до піразоїлазидів - стійких за кімнатної температури сполук. Згідно із даними

спектрів ЯМР ^{1}H вміст в одержаних зразках діючих речовин складав 90-93%, і вони використовувались для подальших перетворень без додаткової очистки.

Нами встановлено, що нагрівання протягом 2 год. ацилазидів в кип'ячому толуені з алкіл(арил)амінами приводить до утворення 1-замішених 3-[(4-гі-дроксиметил)-1*H*-піразол-3-іл]сечовин (спосіб а). В цій реакції спочатку відбувається термічне перетворення піразоїлазидів за Курциусом у 3-ізо-ціанатопіразоли, які одразу ж приєднують відповідні аміни. Нещодавно такий спосіб був успішно використаний для одержання 3-уреїдопіразолів, які не містили у положенні 4 азольного циклу нуклеофільних функціональних груп. Наявність останніх може певним чином відображатися на поведінці *in situ* генерованих ізоціанатів. Так, за відсутності у реакційній суміші амінів стає можливою внутрішньо-молекулярна циклізація за участю ізоціанатної і гідроксиметильної груп, що приводить до утворення 1-заміщених піразоло [3,4-*d*][1,3]оксазин-6(4*H*)-онів - представників маловивченої бігетероциклічної системи. Останні характеризуються відносною лабільністю оксазинового циклу і при взаємодії з амінами у киплячому хлороформі відбувається його розкриття і утворення сечовин (спосіб б). Цей факт є доказом того, що в умовах протікання реакції цільові сполуки можуть утворюватися за рахунок безпосередньої взаємодії амінів як із ізоціанатами, так із оксазинами.

Загалом, розроблений метод дозволяє використовувати найрізноманітніші аміни, що важливо при цілеспрямленому формуванні фокусованих бібліотек цільових сполук для біологічного скринінгу.

Велика А.Я.

ГІСТОХІМІЧНА ХАРАКТЕРИСТИКА КІРКОВОГО ШАРУ НИРОК ЩУРІВ ПРИ ТОКСИЧНІЙ СУЛЕМОВІЙ НЕФРОПАТІЇ ЗА ФУНКЦІОНАЛЬНОГО НАВАНТАЖЕННЯ

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

Надходження в організм токсичних сполук різко пригнічує антиоксидантну систему і підвищує вміст продуктів пероксидного окиснення ліпідів і білків у тканині печінки та нирок. Функціональний стан органів залежить від цілісності клітинної мембрани. Встановлено, що однією із ланок такого дисбалансу є порушення співвідношення між прооксидантними та антиоксидантними реакціями в бік надлишкового утворення ліпідних пероксидів, які вважаються цитотоксичними для нирок та призводять до розвитку дистрофічних і склеротичних змін у паренхімі нирок.

Метою дослідження було проведення гістохімічного дослідження кіркового шару нирок щурів при токсичній сулемовій нефропатії за умов функціонального навантаження.

Під час проведення експериментальних досліджень щурів було розділено на групи: 1-а група (n=6) інтактна (тварини, які не отримували навантаження); 2-а група (n=6) тварини, які отримували 5% водне навантаження (з розрахунку 5 мл води на 100 г маси тіла тварини); 3-а група (n=6) тварини, які отримували 3% сольове навантаження (введення 3% розчину NaCl, з розрахунку 2,56 ммоль Na (59 мг Na) на 100 г маси тіла тварини); 4-а група (n=6) тварини, яким проводилось 0,75% сольове навантаження (введення 0,75% розчину NaCl, з розрахунку 0,65 ммоль Na (14,8 мг Na) на 100 г маси тіла тварини); 5-а група (n=6) тварин, яким підшкірно уводили 0,1%-ий розчин сулеми у дозі 5 мг/кг маси тіла тварини, і через 72 години після інтоксикації отримували 5% водне навантаження; 6-а група (n=6) тварин, яким підшкірно уводили 0,1%-ий розчин сулеми у дозі 5 мг/кг маси тіла тварини, і через 72 години після інтоксикації отримували 3% сольове навантаження; 7-а група (n=6) тварин, яким підшкірно уводили 0,1%-ий розчин сулеми, і через 72 години після інтоксикації отримували 0,75 % сольове навантаження. Інтоксикацію тварин сулемою проводили шляхом уведення підшкірно водного розчину меркурію(II) хлориду у дозі 5 мг на кг маси тіла тварини. Забарвлення бромфеноловим синім за методом Мікель-Кальво застосовувалося в якості гістохімічного дослідження для виявлення властивостей білків за співвідношенням у них карбоксильних та аміногруп, що встановлювали згідно середньої величини, яку отримували в процесі комп'ютерної мікроспектрофотометрії цифрових зображень мікроскопічних об'єктів у системі аналізу кольору RGB. Коефіцієнт R/B, рівний „1" вказує на рівне співвідношення між карбоксильними та аміногрупами у білках, вище за „1" - на переважання карбоксильних груп, нижче за „1" - на переважання аміногруп. Більша величина коефіцієнта R/B в однакових структурах за різних умов експерименту повинна тлумачитися як посилена окиснювальна модифікація білків, що є одним із механізмів ураження вільними радикалами кисню білкових молекул.

Результати гістохімічних досліджень окиснювальної модифікації білків на основі коефіцієнта R/B дозволили сконцентрувати основну увагу на епітеліоцитах звивистих канальців кіркової речовини, збиральних трубочок мозкового шару та сосочка нирки.

Слід зазначити, що некротичні зміни не дозволяють надійно диференціювати серед звивистих канальців проксимальний та дистальний сегменти, тому опис окремо проксимальних та дистальних канальців не є можливим. 0,75% сольове навантаження не призводить до змін властивостей білків цитоплазми епітеліоцитів звивистих канальців у порівнянні з інтактними щурами. У той же час, середні величини коефіцієнту R/B вказують на те, що як водне, так і 3% сольове навантаження змінюють у білках співвідношення між аміно- та карбоксильними групами білків у бік останніх, що можна розцінити як інтенсифікацію процесів окиснювальної модифікації білків (ОМБ).

Цікавим є факт, що вказані процеси при 3% сольовому навантаженні статистично вірогідно більш виражені на 20.00, ніж на 8.00. Уведення сулеми викликає триразове зростання коефіцієнта R/B, яке знову