

AT₁-БЛОКИРУЮЩАЯ АКТИВНОСТЬ В РЯДУ БИФЕНИЛСОДЕРЖАЩИХ БЕНЗИМИДАЗОЛОВ

А.А. Спасов, А.А. Бригадирова, Д.С. Яковлев

*Волгоградский государственный медицинский университет, г. Волгоград
Волгоградский медицинский научный центр, г. Волгоград*

AT₁-BLOCKING ACTIVITY IN THE VARIETY OF BIPHENYL-BEARING BENZIMIDAZOLE

A.A. Spasov, A.A. Brigadirova, D.S. Yakovlev

*Volgograd State Medical University, Volgograd
Volgograd Medical Scientific Center, Volgograd*

Введение: Известно, что ангиотензиновые AT₁-рецепторы играют важную роль в физиологии и патофизиологии сердечно-сосудистой системы [1]. Это свидетельствует о актуальности и целесообразности проведения направленного поиска новых химических соединений – блокаторов AT₁-рецепторов. Для этого, в соответствии с накопленной доказательной базой в данной области, достаточно перспективным является изучение бифенилсодержащих производных бензимидазола [2].

Цель работы: изучить новые бифенилсодержащие производные бензимидазола на наличие AT₁-антагонистической активности на экспериментальной модели изолированной портальной вены крысы *in vitro* [3] в модификации [4].

Материалы и методы исследования: исследование выполняли на половозрелых нелинейных крысах обоего пола весом 200–250 г, в соответствии с принципами биоэтики. Был изучен некумулятивный ответ препарата на введение агониста AT-рецепторов ангиотензина II в концентрации 0,01 мкмоль/л. Инкубация изучаемых соединений и препарата сравнения, селективного AT₁-антагониста, валсартана в эквимольных дозах 10 мкмоль/л проводилась в течение 2 мин, после чего повторно оценивали ответ на ангиотензин II. Об уровне AT₁-антагонистической активности исследуемых веществ судили по изменению сократительной активности сосуда в сравнении с эффектом ангиотензина II ($\Delta\%$). Статистическая обработка результатов исследования проводилась в программе GraphPad Prism 6.0 с применением теста Манна-Уитни.

Результаты: изучена AT₁-блокирующая активность 15 новых бифенилсодержащих производных бензимидазола, синтезированных научным сотрудником НИИ ФОХ ЮФУ, к.х.н. Жуковской О.Н. В результате тестирования соединений дан-

It is known that angiotensin AT₁-receptors play an important role in physiology and patophysiology of cardio-vascular system. This serves as evidence about the timeliness and reasonability of the directed search for new chemical compounds – blockers of AT₁-receptors. With this objective, in accordance with evidential base in this field, the study for biphenyl-bearing derivatives of benzimidazoles is considered rather perspective.

Purpose of the work was to investigate new biphenyl-bearing derivatives of benzimidazole for the presence of AT₁-antagonistic activity using an experimental model of an isolated portal vein of a rat *in vitro* in modification.

Materials and methods of the study: we have carried out the investigation using mature outbred rats of both genders weighed 200–250 g, in accordance with the principles of bioethics. We have studied the non-cumulative response of the drug on the agonist of angiotensin II AT receptors injection in concentration 0.01 $\mu\text{mol/l}$. Incubation of the compounds under study and the comparison drug, selective AT₁-antagonist, valsartan in equimolar doses 10 $\mu\text{mol/l}$ was carried out during 2 minutes, and then the response on angiotensin II was reevaluated. We judged the level of AT₁-antagonist activity of the substances under study by the change of retractive activity of the vessels in comparison with angiotensin II effect ($\Delta\%$). Statistic processing of the results of the study was carried out in GraphPad Prism 6.9 program with the use of Mann-Whitney test.

Results: we have studied AT₁-blocking activity of 15 new biphenyl-bearing derivatives of benzimidazole, synthesized by a scientific worker at the Scientific and Research Institute of Physical and Organic Chemistry of Southern Federal University Ph.D. in Chemistry O.N. Zhukovsky. As the result of the test of the compounds of this variety we did not encountered a significant AT₁-antagonist effect. At that, the high-

ного ряда не было обнаружено значительного AT_1 -антагонистического эффекта. При этом наибольший уровень активности, проявленный веществом под шифром АЖ-146, составил $-28,6 \pm 14,1 \Delta\%$. Препарат сравнения, валсартан, проявил выраженное AT_1 -блокирующее действие в дозе 10 мкмоль/л : $-98,3 \pm 0,7 \Delta\%$.

Выводы: таким образом, установлено, что в ряду новых производных бензимидазола и бифенила нет соединений с выраженным AT_1 -антагонистическим эффектом.

est level of activity, exhibited by the substance with AJ-146 code, amounted to $-28.6 \pm 14.1 \Delta\%$. Valsartan comparative drug exhibited a signified AT_1 -blocking action at dose $10 \text{ } \mu\text{mol/l}$ $-98,3 \pm 0,7 \Delta\%$.

Conclusions: thus, we have established that there were no compounds with signified AT_1 -antagonist effect in the variety of new benzimidazole derivatives and biphenyl.